PCT

Q.F

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-009246- -00000-0000
Fecha: 2011-01-27 16:41:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378, FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 243

DELEGATURA DE PROPIEDAD

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

11-9246

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTOS ORGANICOS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG and XENON PHARMACEUTICALS

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza y 3650 Gilmore Way, Burbany, British Columbia V5G 4W8 Canadá

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 27 de Enero de 2011

P2011/000003

27-01-2011

Con Carta

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-009246- -00000-0000
Fecha: 2011-01-27 16:41:41 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 243

PETITORIO - FORMULARIO Ú[illegible]
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2011/000003**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

Con Carta

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: NOVARTIS AG y XENON PHARMACEUTICALS
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 Canadá
Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Canadá
Lugar de Constitución: Suiza y Canadá
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@moure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/057998 Fecha Junio 25, 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/156484 Fecha Diciembre 30, 2009

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS ORGANICOS**

Clasificación Internacional (51) C07D 213/81, C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 413/04, C07D 413/14, C07D 417/14, A61K 31/4439, A61K 31/444, A61P 3/10

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Junio 27, 2008	61/076.443

(9) **Comprobante de pago No.** 11- **Fecha** Enero de 2011

ANEXOS

2

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 10-102.259
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 (ii).
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

DALES, Natalie
Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.,
400 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ZHANG, Zaihui
Xenon Pharmaceuticals Inc.,
3650 Gilmore Way, Burnaby,
British Columbia V5G 4W8
Canada
Nacionalidad: Canadiense

FU, Jianmin
Xenon Pharmaceuticals Inc.,
3650 Gilmore Way, Burnaby,
British Columbia V5G 4W8
Canada
Nacionalidad: Estadounidense

HOU, Duanjie
Xenon Pharmaceuticals Inc.,
3650 Gilmore Way, Burnaby,
British Columbia V5G 4W8
Canadá
Nacionalidad: Canadiense

SUN, Shaoyi
Xenon Pharmaceuticals Inc.,
3650 Gilmore Way, Burnaby,
British Columbia V5G 4W8
Canadá
Nacionalidad: Canadiense

KODUMURU, Vishnumurthy
Xenon Pharmaceuticals Inc.,
3650 Gilmore Way, Burnaby,
British Columbia V5G 4W8
Canadá
Nacionalidad: Canadiense

POKROVSKAIA, Natalia
Xenon Pharmaceuticals Inc.,
3650 Gilmore Way, Burnaby,
British Columbia V5G 4W8
Canadá
Nacionalidad: Canadiense

Sheet No. .....

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application PCT/EP09/057998,

Novartis AG and Xenon Pharmaceuticals Inc. are entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

Natalie DALES, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA, dated 18.06.2009
Zaihui ZHANG, Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, BC V5G 4W8 Canada, dated 09.06.2009
Jianmin FU, Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, BC V5G 4W8 Canada, dated 10.06.2009
Duanjie HOU, Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, BC V5G 4W8 Canada, dated 12.06.2009
Shaoyi SUN, Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, BC V5G 4W8 Canada, dated 09.06.2009
Vishnumurthy KODUMURU, Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way Burnaby, BC V5G 4W8 Canada, dated 16.07.2009
Natalia POKROVSKAIA, Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, BC V5G 4W8 Canada, dated 11.06.2009

to Novartis AG and Xenon Pharmaceuticals Inc.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 007881

Bogotá D.C., Enero 27 de 2011 - 16:16:22

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353914455	27/01/2011	2.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-009246- -00000-0000
Fecha: 2011-01-27 16:41:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 243

6

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

9

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

10

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....

Certified 4 May 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'0491'8384
9. Seal/stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

12

Traducción oficial de un documento que está originalmente en inglés

CERTIFICACIÓN

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, Dr. Matthias Staehelin, certifico por el presente documento que la firma anterior es la firma genuina del señor Simon N. Pimstone, ciudadano canadiense, residente en Vancouver, Columbia Británica, Canadá, quien actúa en nombre de Xenon Pharmaceuticals Inc., de Burnaby, Columbia Británica, Canadá, en su calidad de Presidente y Director General, con firma única.

La autenticidad de las firmas se estableció por comparación.

Basilea, Suiza, este día 16 (dieciséis) de marzo de 2009 (dos mil nueve).

(Firmado) M. Staehelin, Notario

Protocolo de Legalización No. 906/2009

Apostilla:

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLA:
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suiza

El presente documento público

2. Ha sido firmado por:	Doctor en Jurisprudencia. M. Staehelin
3. Actuando en calidad de:	Notario
4. Lleva el sello/estampilla de:	(Ilegible).

Certificado

5. En:	Basilea.
6. El:	18 de marzo de 2009
7. Por:	Cancillería municipal del Cantón de la ciudad de Basilea.
8. Bajo el No.:	1942/3481.
9. Sello / estampilla:	Cancillería municipal · Ciudad de Basilea.
10. Firma:	Hanna Lauener

"FIN DE LA TRADUCCIÓN"

Certificación:
Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.
Documento: "Xenon Pharmaceuticals"
Fecha: 31 de marzo de 2009.
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)
Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.
Dirección: Carrera 15 # 99 - 13 Of. 411, Bogotá, D.C.
Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.
E-mail: traductor@yahoo.com
Traducción # 12-877

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

502530-CO-PCT
28260

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Alexander Agudelo
Lina Mosquera
Catalina Barbastefano
Ángela Correa
Erika Rico
Carlos A. Parra
Carolina Romero
Andrés Alvarado
Gina Arias

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

Xenon Pharmaceuticals Inc.

domiciled in

domiciliado en

3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia, Canada, V5G 4W8

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: 26/February/2009

SIMON N. PIMSTONE
PRESIDENT & CEO

City,Country/Ciudad,País: Burnaby, British Columbia, Canada

15

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

Notarial Certification

On this date,
__ **February, 2009**
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Simon Neil Pimstone

of legal age and domiciled in

4730 West 6th Avenue, Vancouver, British Columbia, Canada V6T 1C5

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as
President & Chief Executive Officer
of **Xenon Pharmaceuticals Inc.**

3. That **Xenon Pharmaceuticals Inc.**,
having its principal place of business located in
Burnaby, British Columbia, Canada

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):
Resolution of the Board of Directors of the Corporation, at the Board of Directors Meeting occurring 1:00 p.m. PST on January 10, 2006, as certified by Karen Gail Corraini, General Counsel & Corporate Secretary, on February 1, 2006.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Simon Neil Pimstone

mayor de edad y domiciliado

4730 West 6th Avenue, Vancouver, British Columbia, Canada V6T 1C5

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

3. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):
Dated 26 **February, 2009**
Signature of Notary Public
Printed Name **Thong Trinh**

THONG NGOC TRINH
BARRISTER & SOLICITOR

My Commission is for as long as I remain a practicing member of the Law Society of British Columbia.

16

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

El suscrito Cónsul General de Colombia en Burnaby, vistos los documentos presentados ante ese Despacho,

CERTIFICA

1o. Que el señor(a) Thong Trinh, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones de notario y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2o. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **Xenon Pharmaceuticals Inc.**, domiciliada en 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia, Canada V5G 4W8, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.

3o. Que el señor(a) **Simon Neil Pimstone**, quien firmó el mandato que precede en su carácter de **President & Chief Executive Officer**, y está autorizado para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en _____, a _____.

Certificación No._____

Derechos_____

Firma del Cónsul

Attestation

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, certify herewith that the above signature is the genuine signature of **Mr. Simon N. Pimstone**, Canadien citizen, residing in Vancouver, British Columbia, Canada, acting for **Xenon Pharmaceuticals Inc.**, in Burnaby, British Columbia, Canada, as President & Chief Executive Officer, with single signature.

The authenticity of the signature was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 16th (sixteenth) day of March 2009 (two thousand and nine)

M. Staehelin, Note

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 906/2009

APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document
2. is signed by Dr. iur. M. Staehelin
3. in his/her function as Notar
4. and certified by the seal of the Generalsekretariat

Certified 18. März 2009

5. in Basel (Bâle) 6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. no. 1942/2481
9. Seal/stamp: 10. Signature:

Hanna Lauener

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
30 December 2009 (30.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/156484 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 213/81 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/057998

(22) International Filing Date:
25 June 2009 (25.06.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/076,443 27 June 2008 (27.06.2008) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). **XENON PHARMACEUTICALS INC.** [CA/CA]; 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **DALES, Natalie** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical, Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **ZHANG, Zaihui** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **FU, Jianmin** [US/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **HOU, Duanjie** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **SUN, Shaoyi** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **KODUMURU, Vishnumurthy** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **POKROVSKAIA, Natalia** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA).

(74) Agent: **VON SPRECHER, Georg**; Novartis Pharma Ag, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention provides heterocyclicderivatives that modulate the activity of stearoyl-CoA desaturase. Methods of using such derivatives to modulate the activity of stearoyl-CoA desaturase and pharmaceutical compositions comprising such derivatives are also encompassed.

WO 2009/156484 A2

ORGANIC COMPOUNDS

The present invention relates generally to the field of inhibitors of stearoyl-CoA desaturase, such as heterocyclic derivatives, and uses for such compounds in treating and/or preventing various human diseases, including those mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD) enzymes, preferably SCD1, especially diseases related to elevated lipid levels, cardiovascular disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome, dermatological disorders and the like.

Acyl desaturase enzymes catalyze the formation of a double bond in fatty acids derived from either dietary sources or de novo synthesis in the liver. In mammals, at least three fatty acid desaturases exists, each with differing specificity: delta-9, delta-6, and delta-5, which introduce a double bond at the 9-10, 6-7, and 5-6 positions respectively.

Stearoyl-CoA desaturases (SCDs) act with cofactors (other agents) such as NADPH, cytochrome b5, cytochrome b5 reductase, Fe, and molecular O_2 to introduce a double bond into the C9-C10 position (delta 9) of saturated fatty acids, when conjugated to Coenzyme A (CoA). The preferred substrates are palmitoyl-CoA (16:0) and stearoyl-CoA (18:0), which are converted to palmitoleoyl-CoA (16:1) and oleyl-CoA (18:1), respectively. The resulting mono-unsaturated fatty acids are substrates for further metabolism by fatty acid elongases or incorporation into phospholipids, triglycerides, and cholesterol esters. A number of mammalian SCD genes have been cloned. For example, two genes have been identified in humans (hSCD1 and hSCD5) and four SCD genes have been isolated from mouse (SCD1, SCD2, SCD3, and SCD4). While the basic biochemical role of SCD has been known in rats and mice since the 1970s (Jeffcoat, R. *et al.*, *Eur. J. Biochem.* (1979), Vol. 101, No. 2, pp. 439-445; de Antueno, R. *et al.*, *Lipids* (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290), it has only recently been directly implicated in human disease processes.

The two human SCD genes have been previously described: hSCD1 by Brownlie et. al., PCT published patent application, WO 01/62954, and hSCD5 by Brownlie, PCT published patent application, WO 02/26944.

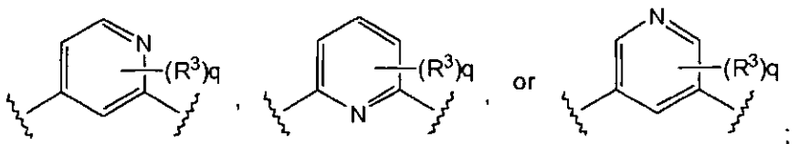
The present invention solves this problem by presenting new drug-like classes of compounds that are useful in modulating SCD activity and regulating lipid levels, especially plasma lipid levels, and which are useful in the treatment of SCD-mediated diseases such as diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism, especially diseases related to elevated lipid levels, cardiovascular disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome, dermatological disorders and the like.

The present invention provides heterocyclic derivatives that modulate the activity of stearoyl-CoA desaturase. Methods of using such derivatives to modulate the activity of stearoyl-CoA desaturase and pharmaceutical compositions comprising such derivatives are also encompassed.

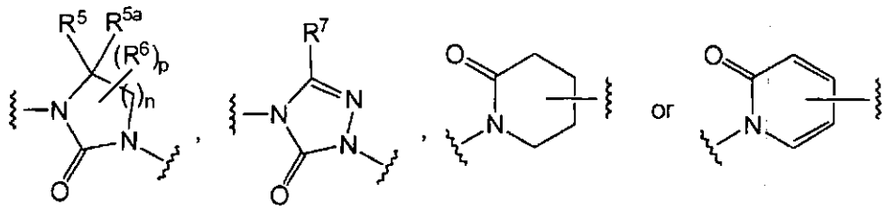
Accordingly, in one aspect, the invention provides compounds of Formula (I):

$$R^1\text{—}W\text{—}P\text{—}Q\text{—}R^2 \qquad (I)$$

wherein P is



Q is



W is selected from -N(R^8)C(O)-, -C(O)N(R^8)- or a direct bond;

n is 1, 2, or 3;

p is 0, 1, 2, to 2n;

q is 0, 1, 2, or 3;

R^1 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, aralkyloxy, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

R^3 is alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, halo, haloalkyl, trifluoromethoxyl, cyano, hydroxy, or -N(R^8)$_2$;

R^5 and R^{5a} are independently selected from hydrogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl or aralkyl;

or R^5 and R^{5a} are together to form an oxo (=O) group, or to form a cycloaklyl;

R^6 is alkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl, or aralkyl;

or R^5 and R^6 on adjacent carbons are together to form a cycloaklyl, or to form an aryl;

R^7 is hydrogen, alkyl, haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl or aralkyl; and

R^8 is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl or aralkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

In another aspect, the invention provides methods of treating an SCD-mediated disease or condition in a mammal, preferably a human, wherein the methods comprise administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the invention as set forth above.

In another aspect, the invention provides compounds or pharmaceutical compositions useful in treating, preventing and/or diagnosing a disease or condition relating to SCD biological activity such as the diseases encompassed by cardiovascular disorders and/or metabolic syndrome (including dyslipidemia, insulin resistance and obesity).

In another aspect, the invention provides compounds or pharmaceutical compositions useful in treating, preventing and/or diagnosing a disease or condition relating to SCD biological activity such as the diseases encompassed by dermatological disorders including acne.

In another aspect, the invention provides methods of preventing or treating a disease or condition related to elevated lipid levels, such as plasma lipid levels, especially elevated triglyceride or cholesterol levels, in a patient afflicted with such elevated levels, comprising administering to said patient a therapeutically or prophylactically effective amount of a composition as disclosed herein. The present invention also relates to novel compounds having therapeutic ability to reduce lipid levels in an animal, especially triglyceride and cholesterol levels.

In another aspect, the invention provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention as set forth above, and pharmaceutically acceptable excipients. In one embodiment, the present invention relates to a pharmaceutical

composition comprising a compound of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier and in an amount effective to modulate triglyceride level, or to treat diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism, when administered to an animal, preferably a mammal, most preferably a human patient. In an embodiment of such composition, the patient has an elevated lipid level, such as elevated plasma triglycerides or cholesterol, before administration of said compound and said compound is present in an amount effective to reduce said lipid level.

In another aspect, the invention provides methods for treating a patient for, or protecting a patient from developing, a disease or condition mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD), which methods comprise administering to a patient afflicted with such disease or condition, or at risk of developing such disease or condition, a therapeutically effective amount of a compound that inhibits activity of SCD in a patient when administered thereto.

In another aspect, the invention provides methods for treating a range of diseases involving lipid metabolism and/or lipid homeostasis utilizing compounds identified by the methods disclosed herein. In accordance therewith, there is disclosed herein a range of compounds having said activity, based on a screening assay for identifying, from a library of test compounds, a therapeutic agent which modulates the biological activity of said SCD and is useful in treating a human disorder or condition relating to serum levels of lipids, such as triglycerides, VLDL, HDL, LDL, and/or total cholesterol.

Definitions

Certain chemical groups named herein are preceded by a shorthand notation indicating the total number of carbon atoms that are to be found in the indicated chemical group. For example, C_7-C_{12}alkyl describes an alkyl group, as defined below, having a total of 7 to 12 carbon atoms, and C_4-C_{12}cycloalkylalkyl describes a cycloalkylalkyl group, as defined below, having a total of 4 to 12 carbon atoms. The total number of carbons in the shorthand notation does not include carbons that may exist in substituents of the group described.

Accordingly, as used in the specification and appended claims, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated:

"Cyano" refers to the –CN radical;

"Hydroxy" refers to the –OH radical;

"Nitro" refers to the $–NO_2$ radical;

"Amino" refers to the $–NR^{14}$ or NR^{15} radical;

"Mercapto" refers to the –SR radical;

"Acid" refers to the –COOH radical;

"Trifluoromethyl" refers to the $–CF_3$ radical;

"Trifluoromethoxyl" refers to the $–OCF_3$ radical;

"Alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing no unsaturation, having from one to twelve carbon atoms, preferably one to eight carbon atoms, one to seven carbon atoms, one to six carbon atoms or one to four carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*t*-butyl), and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkyl group may be optionally substituted by one or more of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, cyano, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, $-O-Si(R^{16})_3$ and $-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and each R^{16} is alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl (e.g. tolyl), heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and each t is 1 to 2.

"Alkenyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical group consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing at least one double bond, having from two to twelve carbon atoms, preferably two to eight carbon atoms or two to six carbon

atoms and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., ethenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkenyl group may be optionally substituted by one or more of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, and $-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; and each R^{16} is alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Alkylene" refers to a straight or branched divalent hydrocarbon chain consisting solely of carbon and hydrogen atoms, having from one to twelve carbon atoms, and linking the rest of the molecule to a radical group, e.g., methylene, ethylene, propylene, *n*-butylene, and the like. The alkylene is attached to the rest of the molecule through a single bond and to the radical group through a single bond. The points of attachment of the alkeylene to the rest of the molecule and to the radical group can be through one carbon or any two carbons within the chain. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkylene group may be optionally substituted by one or more of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, and $-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; and each R^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Alkynyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical group consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing at least one triple bond, having from two to twelve carbon atoms, preferably two to eight carbon atoms or two to six carbon atoms and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Unless stated

otherwise specifically in the specification, an alkynyl group may be optionally substituted by one or more of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, and $-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalky; and each R^{16} is alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Alkenylene" and "alkenylene chain" refer to a straight or branched divalent hydrocarbon chain linking the rest of the molecule to a radical group, consisting solely of carbon and hydrogen, containing at least one double bond and having from two to twelve carbon atoms or two to six carbon atoms, e.g., ethenylene, propenylene, *n*-butenylene, and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkenylene chain may be optionally substituted by one or more of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, cyano, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, and $-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and each R^{16} is alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Alkynylene" and "alkynylene chain" refer to a straight or branched divalent hydrocarbon chain linking the rest of the molecule to a radical group, consisting solely of carbon and hydrogen, containing at least one triple bond and having from two to twelve carbon atoms or two to six carbon atoms, e.g. propynylene, *n*-butynylene, and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkynylene chain may be optionally substituted by one or more of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, cyano, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, and $-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

and each R^{16} is alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Alkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_a$ where R_a is an alkyl radical as generally defined above. The alkyl part of the alkoxy radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl radical.

"Alkoxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-O-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above. The oxygen atom may be bonded to any carbon in either alkyl radical. Each alkyl part of the alkoxyalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"Aryl" refers to aromatic monocyclic or multicyclic hydrocarbon ring system consisting only of hydrogen and carbon and containing from six to nineteen carbon atoms, preferably six to ten carbon atoms, where the ring system may be partially saturated. Aryl groups include, but are not limited to groups such as fluorenyl, phenyl and naphthyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "aryl" or the prefix "ar-" (such as in "aralkyl") is meant to include aryl radicals optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; each R^{15} is independently a direct bond or a straight or branched alkylene or alkenylene chain; and each R^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Aralkyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is one or more aryl radicals as defined above, e.g., benzyl, diphenylmethyl

and the like. The aryl part of the aralkyl radical may be optionally substituted as described above for an aryl group. The alkyl part of the aralkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"Aralkenyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_b$ where R_a is an alkenylene chain as defined above and R_b is one or more aryl radicals as defined above, which may be optionally substituted as described above. The aryl part of the aralkenyl radical may be optionally substituted as described above for an aryl group. The alkenylene chain of the aralkenyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkenyl group.

"Aryloxy" refers to a radical of the formula $-OR_b$ where R_b is an aryl group as defined above. The aryl part of the aryloxy radical may be optionally substituted as defined above.

"Aralkyloxy" refers to a radical of the formula $-OR_b$ where R_b is an aralkyl group as defined above. The aralkyl part of the aralkyloxy radical may be optionally substituted as defined above.

"Cycloalkyl" refers to a stable non-aromatic monocyclic or bicyclic hydrocarbon radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, having from three to fifteen carbon atoms, preferably having from three to twelve carbon atoms or from three to seven atoms, and which is saturated or unsaturated and attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, decalinyl and the like. Unless otherwise stated specifically in the specification, the term "cycloalkyl" is meant to include cycloalkyl radicals which are optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, haloalkyl, cyano, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl,

heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; each R^{15} is independently a direct bond or a straight or branched alkylene or alkenylene chain; and each R^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Cycloalkylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_d$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_d is a cycloalkyl radical as defined above. The cycloalkyl part of the cycloalkyl radical may be optionally substituted as defined above for a cycloalkyl radical. The alkyl part of the cycloalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl radical.

"Halo" refers to bromo, chloro, fluoro or iodo.

"Haloalkyl" refers to an alkyl radical, as defined above, that is substituted by one or more halo radicals, as defined above, e.g., trifluoromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1-fluoromethyl-2-fluoroethyl, 3-bromo-2-fluoropropyl, 1-bromomethyl-2-bromoethyl, and the like. The alkyl part of the haloalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"Heterocyclyl" refers to a stable 3- to 18-membered non-aromatic ring radical which consists of carbon atoms and from one to five heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, preferably having from two to ten carbon atoms. For purposes of this invention, the heterocyclyl radical may be a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems, which may be partially unsaturated; and the nitrogen, carbon or sulfur atoms in the heterocyclyl radical may be optionally oxidized; the nitrogen atom may be optionally alkylated/substituted; and the heterocyclyl radical may be partially or fully saturated. Examples of such heterocyclyl radicals include, but are not limited to, dioxolanyl, decahydroisoquinolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl,

pyrazolidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrofuryl, trithianyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl, 1-oxo-thiomorpholinyl, and 1,1-dioxo-thiomorpholinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, and quinuclidinyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "heterocyclyl" is meant to include heterocyclyl radicals as defined above which are optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, cyano, oxo, thioxo, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -R^{15}-OR^{14}, -R^{15}-OC(O)-R^{14}, -R^{15}-$N(R^{14})_2$, -R^{15}-C(O)R^{14}, -R^{15}-C(O)OR^{14}, -R^{15}-C(O)$N(R^{14})_2$, -R^{15}-$N(R^{14})C(O)OR^{16}$, -R^{15}-$N(R^{14})C(O)R^{16}$, -R^{15}-$N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, R^{15}-SR^{16}, -R^{15}-$S(O)_tR^{16}$, and -R^{15}-$S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; each R^{15} is independently a direct bond or a straight or branched alkylene or alkenylene chain; and each R^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2; and where each of the above substituents is unsubstituted.

"Heterocyclylalkyl" refers to a radical of the formula -R_aR_e where R_a is an alkyl radical as defined above and R_e is a heterocyclyl radical as defined above, and if the heterocyclyl is a nitrogen-containing heterocyclyl, the heterocyclyl may be attached to the alkyl radical at the nitrogen atom. The alkyl part of the heterocyclylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group. The heterocyclyl part of the heterocyclylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for a heterocyclyl group.

"Heteroaryl" refers to a 5- to 18-membered aromatic ring radical which consists of carbon atoms and from one to five heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, preferably having from one to ten carbon atoms. For purposes of this invention, the heteroaryl radical may be a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems, which may be partially saturated; and the nitrogen, carbon or sulfur atoms in the heteroaryl radical may be optionally oxidized; the nitrogen atom may be optionally alkylated/substituted. Examples include, but are not limited to, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzindolyl, benzothiadiazolyl, benzonaphthofuranyl, benzoxazolyl,

benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothienyl, benzo[*b*]thiophenyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]pyridinyl, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolyl, benzo[*c*][1,2,5]thiadiazolyl, carbazolyl, cinnolinyl, dibenzofuranyl, furanyl, furanonyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, imidazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, indolizinyl, isoxazolyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, and thiophenyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "heteroaryl" is meant to include heteroaryl radicals as defined above which are optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, haloalkyl, cyano, oxo, thioxo, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; each R^{15} is independently a direct bond or a straight or branched alkylene or alkenylene chain; and each R^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl and where t is 1 to 2.

"Heteroarylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_f$ where R_a is an alkylene chain as defined above and R_f is a heteroaryl radical as defined above. The heteroaryl part of the heteroarylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for a heteroaryl group. The alkyl part of the heteroarylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"Hydroxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-OH$ where R_a is an alkyl radical as defined above. The hydroxy group may be attached to the alkyl radical on any carbon within the alkyl radical. The alkyl part of the hydroxyalkyl group may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"A multi-ring structure" refers to a multicyclic ring system comprised of two to four rings wherein the rings are independently selected from cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl as defined above. Each cycloalkyl may be optionally substituted as defined above for a cycloalkyl group. Each aryl may be optionally substituted as defined above for an aryl group. Each heterocyclyl may be optionally substituted as defined above for a heterocyclyl group. Each heteroaryl may be optionally substituted as defined above for a heteroaryl group. The rings may be attached to each other through direct bonds or some or all of the rings may be fused to each other.

"Prodrugs" is meant to indicate a compound that may be converted under physiological conditions or by solvolysis to a biologically active compound of the invention. Thus, the term "prodrug" refers to a metabolic precursor of a compound of the invention that is pharmaceutically acceptable. A prodrug may be inactive when administered to a subject in need thereof, but is converted *in vivo* to an active compound of the invention. Prodrugs are typically rapidly transformed *in vivo* to yield the parent compound of the invention, for example, by hydrolysis in blood or conversion in the gut or liver. The prodrug compound often offers advantages of solubility, tissue compatibility or delayed release in a mammalian organism (see, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)).

A discussion of prodrugs is provided in Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, Anglican Pharmaceutical Association arid Pergamon Press, 1987.

The term "prodrug" is also meant to include any covalently bonded carriers which release the active compound of the invention *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of a compound of the invention may be prepared by modifying functional groups present in the compound of the invention in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compound of the invention. Prodrugs include compounds of the invention wherein a

hydroxy, amino or mercapto or acid group is bonded to any group that, when the prodrug of the compound of the invention is administered to a mammalian subject, cleaves to form a free hydroxy, free amino or free mercapto or acid group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol or amides of amine functional groups in the compounds of the invention and the like.

"Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent. A skilled artisan will recognize unstable combinations of substituents.

"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event of circumstances may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted aryl" means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

"Pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient" includes without limitation any adjuvant, carrier, excipient, glidant, sweetening agent, diluent, preservative, dye/colorant, flavor enhancer, surfactant, wetting agent, dispersing agent, suspending agent, stabilizer, isotonic agent, solvent, or emulsifier which has been approved by the United States Food and Drug Administration as being acceptable for use in humans or domestic animals.

"Pharmaceutically acceptable salt" includes both acid and base addition salts.

"Pharmaceutically acceptable acid addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases, which are not biologically or otherwise undesirable, and which are formed with inorganic acids such as, but not

limited to, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids such as, but not limited to, acetic acid, 2,2-dichloroacetic acid, adipic acid, alginic acid, ascorbic acid, aspartic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, 4-acetamidobenzoic acid, camphoric acid, camphor-10-sulfonic acid, capric acid, caproic acid, caprylic acid, carbonic acid, cinnamic acid, citric acid, cyclamic acid, dodecylsulfuric acid, ethane-1,2-disulfonic acid, ethanesulfonic acid,

2-hydroxyethanesulfonic acid, formic acid, fumaric acid, galactaric acid, gentisic acid, glucoheptonic acid, gluconic acid, glucuronic acid, glutamic acid, glutaric acid, 2-oxo-glutaric acid, glycerophosphorirc acid, glycolic acid, hippuric acid, isobutyric acid, lactic acid, lactobionic acid, lauric acid, maleic acid, malic acid, malonic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, mucic acid, naphthalene-1,5-disulfonic acid, naphthalene-2-sulfonic acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, nicotinic acid, oleic acid, orotic acid, oxalic acid, palmitic acid, pamoic acid, propionic acid, pyroglutamic acid, pyruvic acid, salicylic acid, 4-aminosalicylic acid, sebacic acid, stearic acid, succinic acid, tartaric acid, thiocyanic acid, *p*-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, undecylenic acid, and the like.

"Pharmaceutically acceptable base addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids, which are not biologically or otherwise undesirable. These salts are prepared from addition of an inorganic base or an organic base to the free acid. Salts derived from inorganic bases include, but are not limited to, the sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum salts and the like. Preferred inorganic salts are the ammonium, sodium, potassium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from organic bases include, but are not limited to, salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as ammonia, isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, diethanolamine, ethanolamine, deanol, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, procaine, hydrabamine, choline, betaine, benethamine, benzathine, ethylenediamine, glucosamine, methylglucamine, theobromine, triethanolamine, tromethamine, purines, piperazine, piperidine, *N*-ethylpiperidine, polyamine resins and the like. Particularly preferred organic bases are

isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline and caffeine.

Often crystallizations produce a solvate of the compound of the invention. As used herein, the term "solvate" refers to an aggregate that comprises one or more molecules of a compound of the invention with one or more molecules of solvent. The solvent may be water, in which case the solvate may be a hydrate. Alternatively, the solvent may be an organic solvent. Thus, the compounds of the present invention may exist as a hydrate, including a monohydrate, dihydrate, hemihydrate, sesquihydrate, trihydrate, tetrahydrate and the like, as well as the corresponding solvated forms. The compound of the invention may be true solvates, while in other cases, the compound of the invention may merely retain adventitious water or be a mixture of water plus some adventitious solvent.

A "pharmaceutical composition" refers to a formulation of a compound of the invention and a medium generally accepted in the art for the delivery of the biologically active compound to mammals, e.g., humans. Such a medium includes all pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients thereof.

"Therapeutically effective amount" refers to that amount of a compound of the invention which, when administered to a mammal, preferably a human, is sufficient to effect treatment, as defined below, of an SCD-mediated disease or condition in the mammal, preferably a human. The amount of a compound of the invention which constitutes a "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the condition and its severity, and the age and body weight of the mammal to be treated, but can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to his own knowledge and to this disclosure.

"Treating" or "treatment" as used herein covers the treatment of the disease or condition of interest in a mammal, preferably a human, having the disease or disorder of interest, and includes: (i) preventing the disease or condition from occurring in a mammal, in

particular, when such mammal is predisposed to the condition but has not yet been diagnosed as having it; (ii) inhibiting the disease or condition, i.e., arresting its development; (iii) relieving the disease or condition, i.e., causing regression of the disease or condition; or (iv) reducing the risk of developing the disease or condition.

As used herein, the terms "disease" and "condition" may be used interchangeably or may be different in that the particular malady or condition may not have a known causative agent (so that etiology has not yet been worked out) and it is therefore not yet recognized as a disease but only as an undesirable condition or syndrome, wherein a more or less specific set of symptoms have been identified by clinicians.

The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts may contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)- or, as (D)- or (L)- for amino acids. The present invention is meant to include all such possible isomers, as well as their racemic and optically pure forms. Optically active (+) and (-), (*R*)- and (*S*)-, or (D)- and (L)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques, such as HPLC using a chiral column. When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended that the compounds include both *E* and *Z* geometric isomers. Likewise, all tautomeric forms are also intended to be included.

A "stereoisomer" refers to a compound made up of the same atoms bonded by the same bonds but having different three-dimensional structures, which are not interchangeable. The present invention contemplates various stereoisomers and mixtures thereof and includes "enantiomers", which refers to two stereoisomers whose molecules are nonsuperimposeable mirror images of one another.

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labeled compounds of the invention wherein one or more atoms are replaced by atoms having

the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention comprises isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{31}P and ^{32}P, and sulphur, such as ^{35}S.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations Sections using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

The chemical naming protocol and structure diagrams used herein employ and rely on the chemical naming features as utilized by Chemdraw versions 10.0 or 11.0 (available from Cambridgesoft Corp., Cambridge, MA) or ISIS draw version 2.5 (available from MDL information systems).

Embodiments of the Invention

Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations such as "comprises", "comprised of", "comprising" or "comprising of", will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or

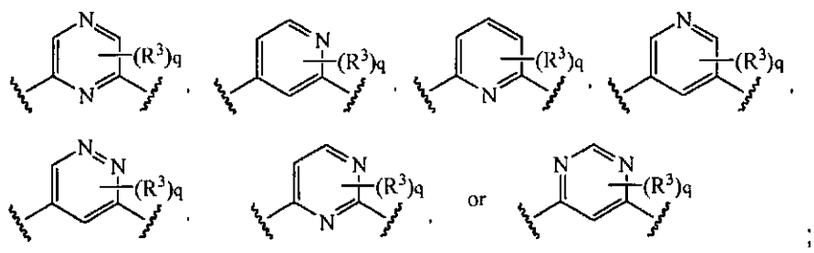
step or group of integers or steps and therefore inclusive and open-ended in that additional elements.

Various embodiments of the invention are described below. It will be appreciated that the features specified in each embodiment may be combined with other specified features, to provide further embodiments.

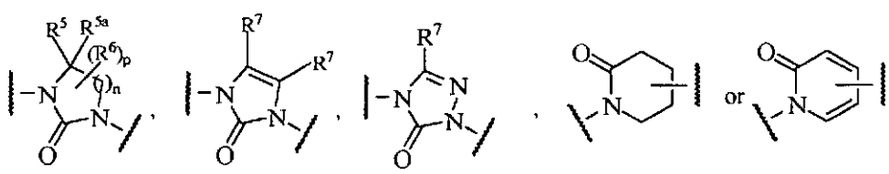
One embodiment of the invention is the compounds of Formula (I)

$$R^1-W-P-Q-R^2 \qquad (I)$$

wherein P is



Q is



W is selected from -N(R^8)C(O)-, -C(O)N(R^8)- or a direct bond;

n is 1, 2, or 3;

p is 0, 1, 2, to 2n;

q is 0, 1, 2, or 3;

R^1 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl,

heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

R^3 is alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, halo, haloalkyl, trifluoromethoxyl, cyano, hydroxyl, or $-N(R^8)_2$;

R^5 and R^{5a} are independently selected from hydrogen, alkyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl or aralkyl;

or R^5 and R^{5a} are together to form an oxo (=O) group, or to form a cycloaklyl;

R^6 is alkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl, or aralkyl;

or R^5 and R^6 on adjacent carbon are together to form a cycloaklyl, or to form an aryl;

R^7 is hydrogen, alkyl, haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl or aralkyl; and

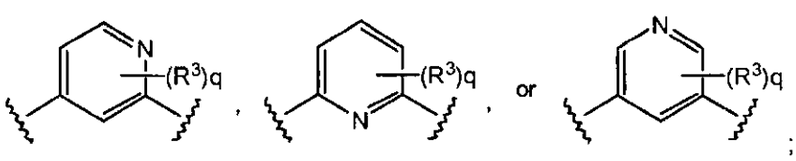
R^8 is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl or aralkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

One embodiment of the invention are the compounds of Formula (I)

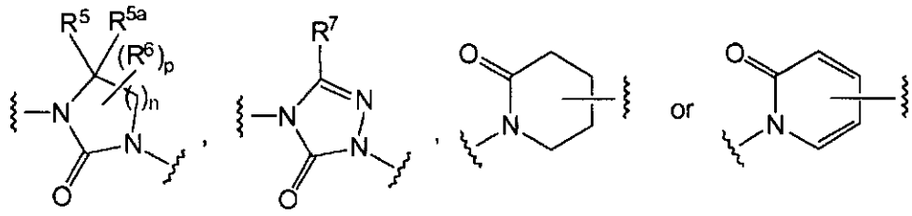
$$R^1\text{–}W\text{–}P\text{–}Q\text{–}R^2 \qquad (I)$$

wherein P is



;

Q is



W is -N(R^8)C(O)-, -C(O)N(R^8)- or a direct bond;

n is 1, 2, or 3;

p is 0, 1, 2, to 2n;

q is 0, 1, 2, or 3;

R^1 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, aralkyloxy, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

R^3 is alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, halo, haloalkyl, trifluoromethoxyl, cyano, hydroxy, or -N(R^8)$_2$;

R^5 and R^{5a} are independently selected from hydrogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl or aralkyl;

or R^5 and R^{5a} are together to form an oxo (=O) group, or to form a cycloaklyl;

R^6 is alkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl, or aralkyl;

or R^5 and R^6 on adjacent carbons are together to form a cycloaklyl, or to form an aryl;

R^7 is hydrogen, alkyl, haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl or aralkyl; and

R^8 is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl or aralkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

In another embodiment of the invention are the compounds of Formula (I), wherein W is $-N(R^8)C(O)-$, and R^1 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl or heteroarylalkyl.

In another embodiment of the invention are the compounds of Formula (I), wherein W is a direct bond and R^1 is aryl or heteroaryl.

In another embodiment of the invention are the compounds of Formula (I), wherein

R^1 is hydrogen, C_1-C_7alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_7alkoxy, hydroxyC_1-C_4alkyl, alkoxyC_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl, C_6-C_{10}aryl, haloC_1-C_4alkyl, aralkyl, C_2-C_{10}heterocyclyl, C_2-C_{10}heterocyclylC_1-C_4alkyl, C_1-C_{10}heteroaryl, or C_1-C_{10}heteroarylC_1-C_4alkyl;

R^2 is hydrogen, C_1-C_7alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_7alkoxy, hydroxy, hydroxyC_1-C_4alkyl, alkoxyC_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl, C_6-C_{10}aryl, haloC_1-C_4alkyl, aralkyl, aralkyloxy, C_2-C_{10}heterocyclyl, C_2-C_{10}heterocyclylC_1-C_4alkyl, C_1-C_{10}heteroaryl, or C_1-C_{10}heteroarylC_1-C_4alkyl;

R^3 is C_1-C_7alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_7alkoxy, hydroxyC_1-C_4alkyl, alkoxyC_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl, C_2-C_{10}heterocyclyl, C_6-C_{10}aryl, aralkyl, C_1-C_{10}heteroaryl, halo, haloC_1-C_4alkyl, trifluoromethoxyl, cyano, hydroxy, or $-N(R^8)_2$;

R^5 and R^{5a} are independently selected from hydrogen, C_1-C_7alkyl, haloC_1-C_4alkyl, hydroxy, hydroxyC_1-C_4alkyl, C_1-C_7alkoxy, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl or aralkyl;

or R^5 and R^{5a} are together to form an oxo (=O) group, or to form a C_3-C_7cycloalkyl;

R^6 is C_1-C_7alkyl, C_6-C_{10}aryl, C_3-C_7cycloalkyl, C_1-C_{10}heteroaryl, C_2-C_{10}heterocyclyl, hydroxyC_1-C_4alkyl, haloC_1-C_4alkyl, C_1-C_7alkoxy, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl, or aralkyl;

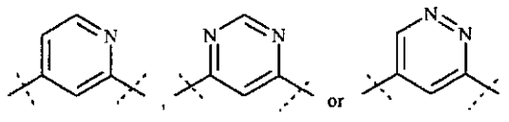
or R^5 and R^6 on adjacent carbons are together to form a C_3-C_7cycloalkyl, or to form an C_6-C_{10}aryl;

R^7 is hydrogen, C_1-C_7alkyl, haloC_1-C_4alkyl, C_6-C_{10}aryl, C_3-C_7cycloalkyl, C_1-C_{10}heteroaryl, C_2-C_{10}heterocyclyl, hydroxyC_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl or aralkyl; and

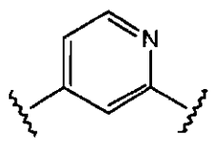
R^8 is hydrogen, C_1-C_7alkyl, hydroxyC_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl, C_6-C_{10}aryl, C_1-C_{10}heteroaryl, C_2-C_{10}heterocyclyl or aralkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

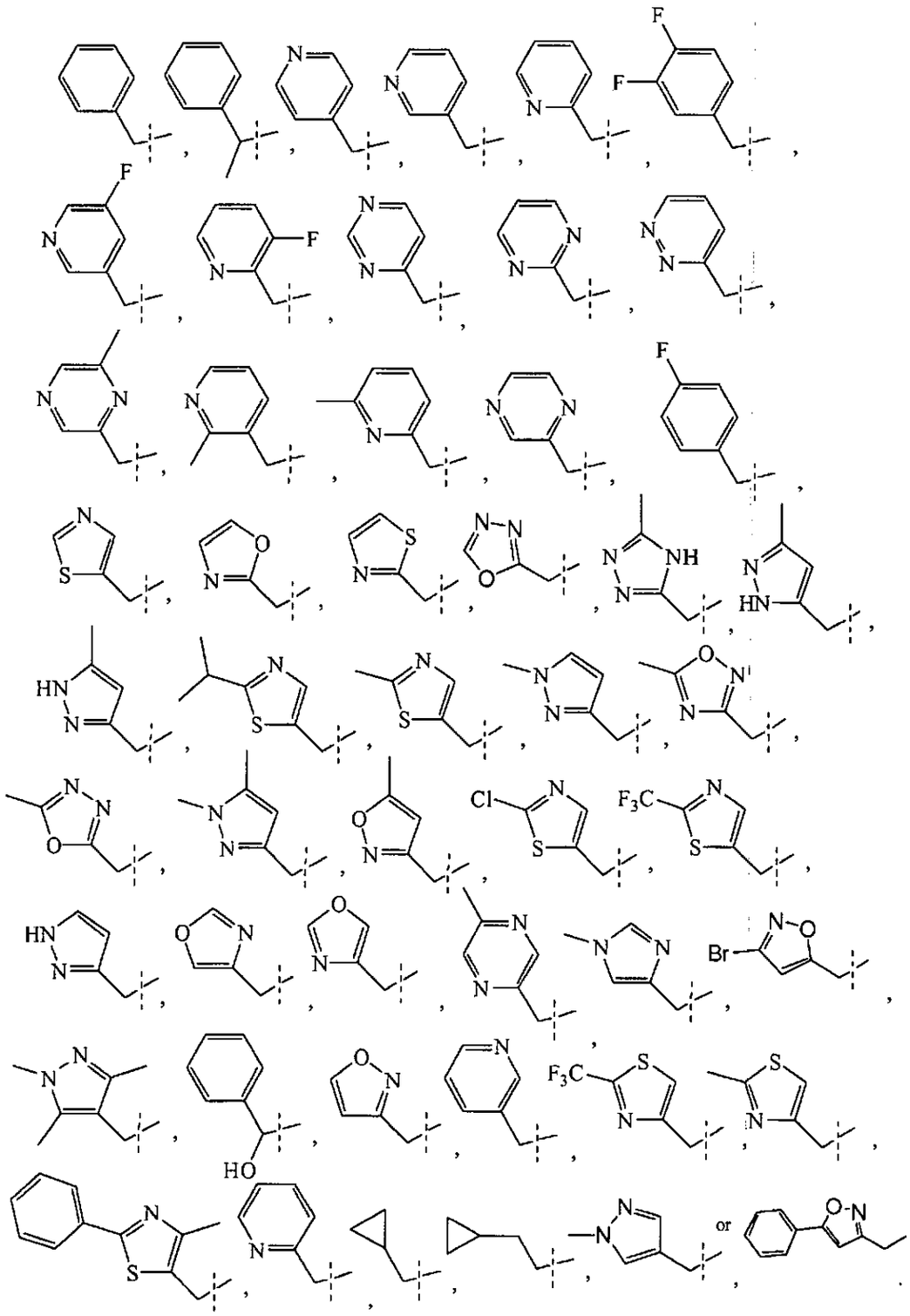
A subgroup of P for the compounds represented by Formula (I) is



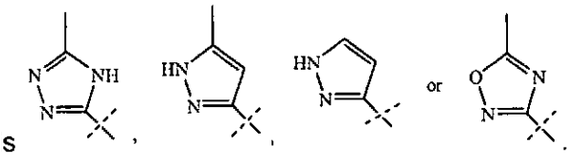
A subgroup of P for the compounds represented by Formula (I) is



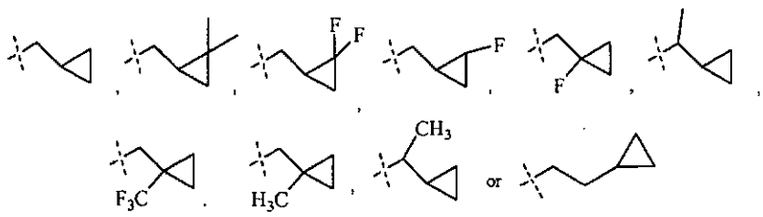
A subgroup of R^1 for the compounds represented by Formula (I), wherein W is -$N(R^8)C(O)$-, and R^1 is hydrogen, alkyl,



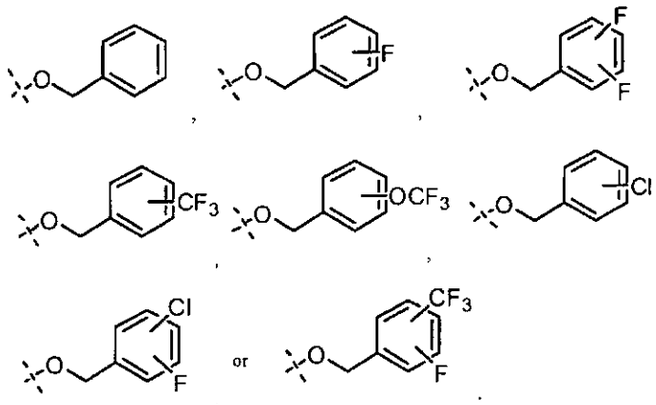
A subgroup of R^1 for the compounds represented by Formula (I), wherein W is a direct bond and

R^1 is 

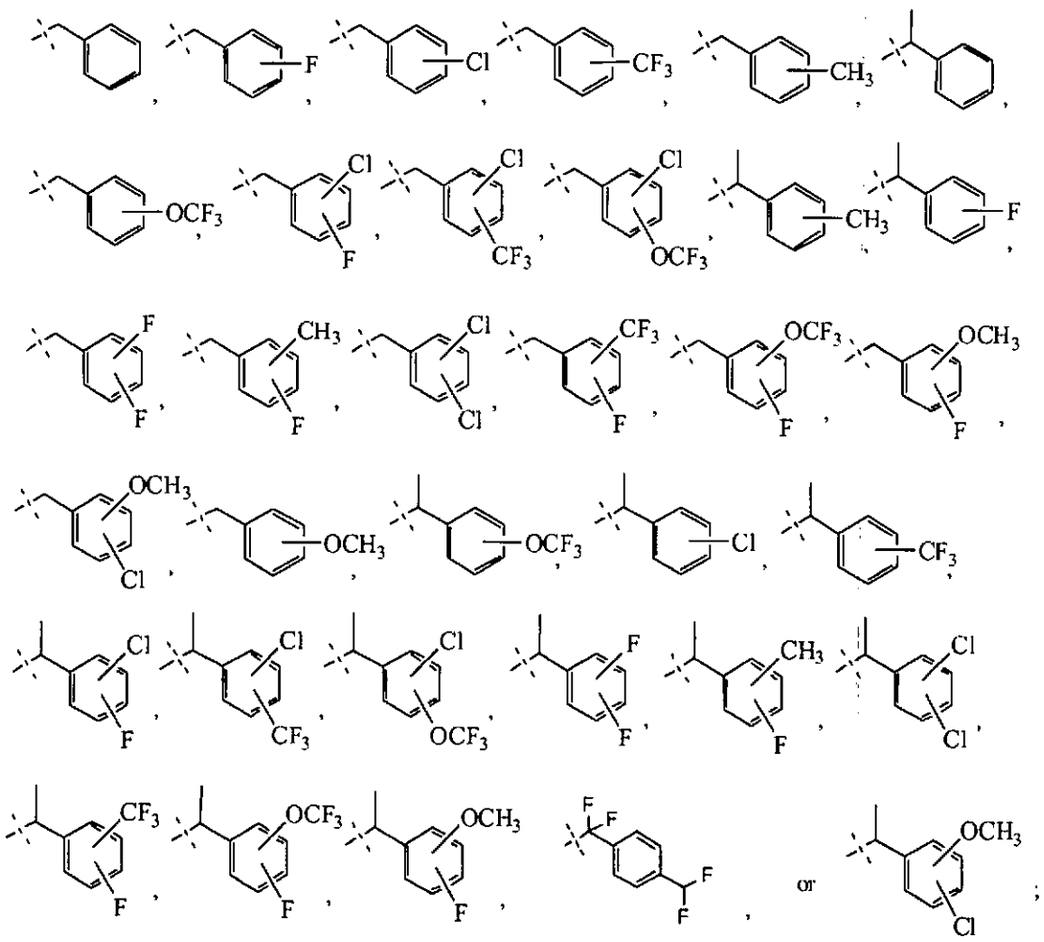
A subgroup of R^2 for the compounds represented by Formula (I) is hydroxy, C_1-C_4 alkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, aralkyl, aralkyloxy or heteroarylalkyl,, wherein the cycloalkylalkyl is



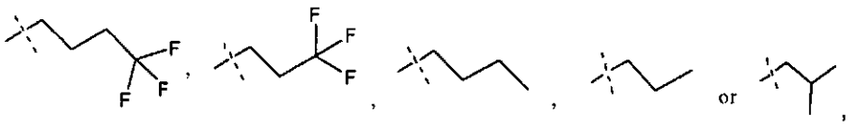
wherein the aralkyloxy is

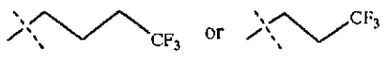


wherein the aralkyl is

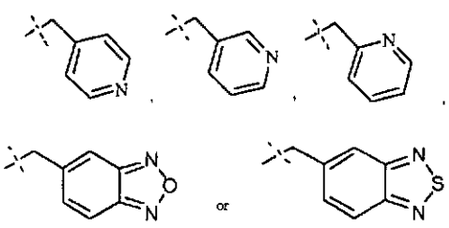


wherein the C_1-C_4 alkyl is

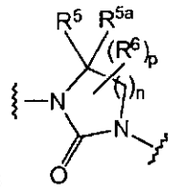


wherein the haloalkyl is  , and

wherein the heteroarylalkyl is



In another embodiment of the invention are the compounds of Formula (I),

wherein Q is  , n is 1; p is 0; W is -N(H)C(O)-; R^1 is hydrogen, alkyl or aralkyl; R^2 is aralkyl; and each of R^5 and R^{5a} is hydrogen.

In another subgroup for the compounds represented by Formula (I), a set of compounds are those compounds where W is -N(R^8)C(O)-; R^1 is cycloalkylalkyl, heterocyclylalkyl, aralkyl or heteroarylalkyl; and R^2 is alkyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, aralkyl or heteroarylalkyl.

Of this set of compounds, a subset of compounds are those compounds where W is -N(H)C(O)-, R^1 is heteroarylalkyl; and R^2 is aralkyl.

Of this set of compounds, a subset of compounds are those compounds where W is -N(H)C(O)-, R^1 is heteroarylalkyl; and R^2 is heteroarylalkyl.

Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where W is -N(H)C(O)-; R^1 is heteroarylalkyl; and R^2 is alkyl or cycloalkylalkyl.

Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where W is -N(H)C(O)-; R^1 is aralkyl or heterocyclylalkyl; and R^2 is aralkyl.

Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where W is -N(H)C(O)-; R^1 is aralkyl or heterocyclylalkyl; and R^2 is heteroarylalkyl.

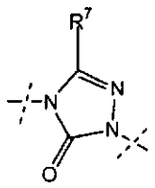
Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where W is -N(H)C(O)-; R^1 is aralkyl or heterocyclylalkyl; and R^2 is alkyl or cycloalkylalkyl.

Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where W is -N(H)C(O)-; R^1 is aryl or heterocyclylalkyl; and R^2 is heteroarylalkyl.

Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where W is -N(H)C(O)-; R^1 is cycloalkylalkyl; and R^2 is aralkyl.

Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where W is -N(H)C(O)-; R^1 is cycloalkylalkyl; and R^2 is heteroarylalkyl.

Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where W is -N(H)C(O)-; R^1 is cycloalkylalkyl; and R^2 is alkyl or cycloalkylalkyl.

In yet another embodiment of the invention are the compounds of Formula (I, wherein Q is  , and P, W, R^1, R^2, R^3 and R^7 are as defined above.

Of this group of compounds, a subgroup of compounds are those compounds wherein W is -N(R^8)C(O)-; R^1 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; R^2 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, aralkyloxy, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; R^3 is hydrogen or alkyl; and R^7 is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl or aryl.

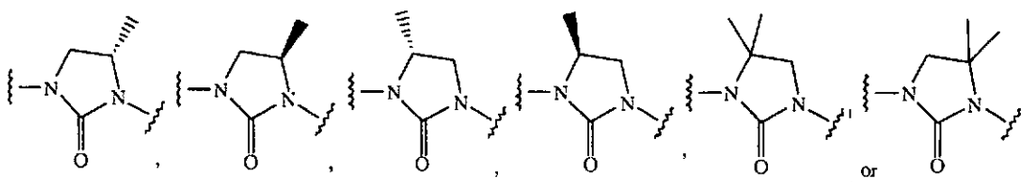
Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where R^1 is aralkyl; and R^2 is aralkyl.

Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where R^1 is aralkyl; and R^2 is heteroarylalkyl or cycloalkylalkyl.

Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where R^1 is hydrogen; and R^2 is aralkyl.

Of this set of compounds, another subset of compounds are those compounds where R^1 is hydrogen; and R^2 is alkyl or haloalkyl.

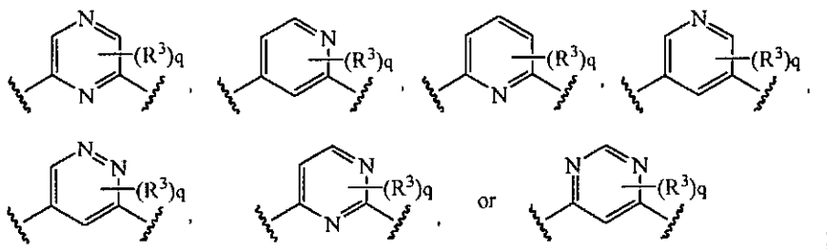
In another embodiment of the invention are the compounds of Formula (I), wherein Q is



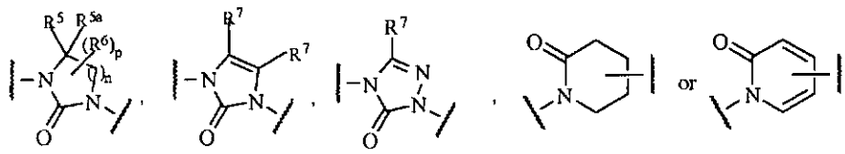
In another embodiment of the invention are the compounds of Formula (II) wherein,

$$R^1—W—P—Q'—R^2 \qquad (II)$$

wherein P is



Q' is $-N(R^8)C(O)-$,



W is $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$ or a direct bond;

V is a direct bond;

n is 1, 2, or 3;

p is 0, 1, 2, to 2n;

q is 0, 1, 2, or 3;

R^1 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

R^3 is alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, halo, haloalkyl, trifluoromethoxyl, cyano, hydroxyl, or $-N(R^8)_2$;

R^5 and R^{5a} are independently selected from hydrogen, alkyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl or aralkyl;

or R^5 and R^{5a} are together to form an oxo (=O) group, or to form a cycloaklyl;

R^6 is alkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy,

cycloalkylalkyl, or aralkyl;

or R^5 and R^6 on adjacent carbon are together to form a cycloaklyl, or to form an aryl;

R^7 is hydrogen, alkyl, trifluoromethyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkylalkyl or aralkyl; and

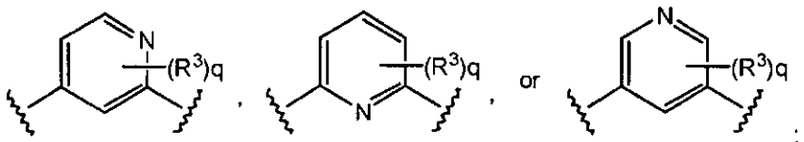
R^8 is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl or aralkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

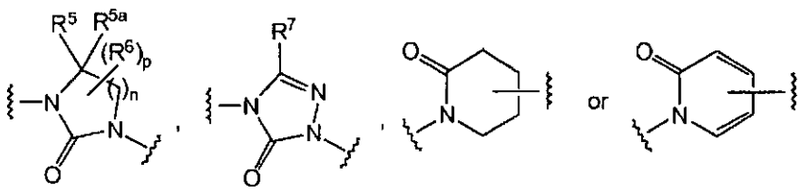
In another embodiment of the invention are the compounds of Formula (II) wherein,

$$R^1—W—P—Q'—R^2 \qquad (II)$$

wherein P is



Q' is $-N(R^8)C(O)-$,



W is $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$ or a direct bond;

n is 1, 2, or 3;

p is 0, 1, 2, to 2n;

q is 0, 1, 2, or 3;

R^1 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, aralkyloxy, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

R^3 is alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl,

heterocyclyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, halo, haloalkyl, trifluoromethoxyl, cyano, hydroxy, or -N(R^8)$_2$;
R^5 and R^{5a} are independently selected from hydrogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl or aralkyl;
or R^5 and R^{5a} are together to form an oxo (=O) group, or to form a cycloaklyl;
R^6 is alkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl, or aralkyl;
or R^5 and R^6 on adjacent carbons are together to form a cycloaklyl, or to form an aryl;
R^7 is hydrogen, alkyl, haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl or aralkyl; and
R^8 is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl or aralkyl;
a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

In another embodiment of Formual (II)

R^1 is hydrogen, C_1-C_7alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_7alkoxy, hydroxyC_1-C_4alkyl, alkoxyC_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl, C_6-C_{10}aryl, haloC_1-C_4alkyl, aralkyl, C_2-C_{10}heterocyclyl, C_2-C_{10}heterocyclylC_1-C_4alkyl, C_1-C_{10}heteroaryl, or C_1-C_{10}heteroarylC_1-C_4alkyl;

R^2 is hydrogen, C_1-C_7alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_7alkoxy, hydroxy, hydroxyC_1-C_4alkyl, alkoxyC_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl, C_6-C_{10}aryl, haloC_1-C_4alkyl, aralkyl, aralkyloxy, C_2-C_{10}heterocyclyl, C_2-C_{10}heterocyclylC_1-C_4alkyl, C_1-C_{10}heteroaryl, or C_1-C_{10}heteroarylC_1-C_4alkyl;

R^3 is C_1-C_7alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_7alkoxy, hydroxyC_1-C_4alkyl, alkoxyC_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl, C_2-C_{10}heterocyclyl, C_6-C_{10}aryl, aralkyl, C_1-C_{10}heteroaryl, halo, haloC_1-C_4alkyl, trifluoromethoxyl, cyano, hydroxy, or -N(R^8)$_2$;

R^5 and R^{5a} are independently selected from hydrogen, C_1-C_7alkyl, haloC_1-C_4alkyl, hydroxy, hydroxyC_1-C_4alkyl, C_1-C_7alkoxy, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl or aralkyl;

or R^5 and R^{5a} are together to form an oxo (=O) group, or to form a C_3-C_7cycloalkyl;

R^6 is C_1-C_7alkyl, C_6-C_{10}aryl, C_3-C_7cycloalkyl, C_1-C_{10}heteroaryl, C_2-C_{10}heterocyclyl, hydroxyC_1-C_4alkyl, haloC_1-C_4alkyl, C_1-C_7alkoxy, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl, or aralkyl;

or R^5 and R^6 on adjacent carbons are together to form a C_3-C_7cycloalkyl, or to form an C_6-C_{10}aryl;

R^7 is hydrogen, C_1-C_7alkyl, haloC_1-C_4alkyl, C_6-C_{10}aryl, C_3-C_7cycloalkyl, C_1-C_{10}heteroaryl, C_2-C_{10}heterocyclyl, hydroxyC_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl or aralkyl; and

R^8 is hydrogen, C_1-C_7alkyl, hydroxyC_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkylC_1-C_4alkyl, C_6-C_{10}aryl, C_1-C_{10}heteroaryl, C_2-C_{10}heterocyclyl or aralkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

In another embodiment of the invention are the compounds as follows:

N-benzyl-2-(3-methoxybenzamido)isonicotinamide;
N-benzyl-2-(3,5-difluorobenzamido)isonicotinamide;
N-benzyl-2-(4-(dimethylamino)benzamido)isonicotinamide;
N-(4-(4-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide;
2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(oxazol-4-ylmethyl)isonicotinamide;
2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylpyrazin-2-yl)methyl)isonicotinamide;
2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl)isonicotinamide;
2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)isonicotinamide;
of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)isonicotinamide dihydrochloride;
N-(4-fluorobenzyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide;
2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)isonicotinamide;
N-(3,4-difluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-3-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide;
2-(3-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide;
2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide;

N-((5-Methylisoxazol-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide;
2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide;
N-((5-Methylisoxazol-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide;
2-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide;
2-(3-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide;
2-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide;
2-(1-(3,4-Difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5H)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide;
2-(1-(3,4-Difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide;
2-(3-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide;
2-(2-Oxo-3-(4-(Trifluoromethyl)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide; or
2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide.

In another embodiment P, Q, W, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{5a}, R^6, R^7 and R^8 groups are those defined by the P, Q, W, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{5a}, R^6, R^7 and R^8 groups, respectively, in Examples 1 to 26.34 in the Examples section below.

In another embodiment individual compounds according to the invention are those listed in Examples 1 to 26.34 in the Examples section below.

In one embodiment, the methods of the invention are directed towards the treatment and/or prevention of diseases mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD), especially human SCD (hSCD), preferably diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism, and especially a disease related to elevated plasma lipid levels, cardiovascular disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome, dermatological disorders and the like by administering an effective amount of a compound of the invention.

The present invention also relates to pharmaceutical composition containing the compounds of the invention. In one embodiment, the invention relates to a composition comprising compounds of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier and in an amount effective to modulate triglyceride level or to treat diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism, when administered to an animal, preferably a mammal, most preferably a human patient. In an embodiment of such composition, the patient has an elevated lipid level, such as elevated triglycerides or cholesterol, before administration of said compound of the invention and the compound of the invention is present in an amount effective to reduce said lipid level.

Utility and Testing of the Compounds of the Invention

The present invention relates to compounds, pharmaceutical compositions and methods of using the compounds and pharmaceutical compositions for the treatment and/or prevention of diseases mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD), especially human SCD (hSCD), preferably diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism, and especially a disease related to elevated plasma lipid levels, especially cardiovascular disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome, dermatological disorders and the like, by administering to a patient in need of such treatment an effective amount of an SCD modulating, especially inhibiting, agent.

In general, the present invention provides a method for treating a patient for, or protecting a patient from developing, a disease related to dyslipidemia and/or a disorder of lipid metabolism, wherein lipid levels in an animal, especially a human being, are outside the normal range (i.e., abnormal lipid level, such as elevated plasma lipid levels), especially levels higher than normal, preferably where said lipid is a fatty acid, such as a free or complexed fatty acid, triglycerides, phospholipids, or cholesterol, such as where LDL-cholesterol levels are elevated or HDL-cholesterol levels are reduced, or any combination of these, where said lipid-related condition or disease is an SCD-mediated disease or condition, comprising administering to an animal, such as a mammal, especially a human patient, a therapeutically effective amount of a compound of the

invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention wherein the compound modulates the activity of SCD, preferably human SCD1.

The compounds of the invention modulate, preferably inhibit, the activity of human SCD enzymes, especially human SCD1.

The general value of the compounds of the invention in modulating, especially inhibiting, the activity of SCD can be determined using the assay described below in Example 27.

Alternatively, the general value of the compounds in treating disorders and diseases may be established in industry standard animal models for demonstrating the efficacy of compounds in treating obesity, diabetes or elevated triglyceride or cholesterol levels or for improving glucose tolerance. Such models include Zucker obese *fa/fa* rats (available from Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)), or the Zucker diabetic fatty rat (ZDF/GmiCrl-*fa/fa*) (available from Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)), and Sprague Dawley rats (Charles Rivers), as used in models for diet-induced obesity (Ghibaudi, L. *et al.*, (2002), *Obes. Res.* Vol. 10, pp. 956-963). Similar models have also been developed for mice and Lewis rat.

The compounds of the instant invention are inhibitors of delta-9 desaturases and are useful for treating diseases and disorders in humans and other organisms, including all those human diseases and disorders which are the result of aberrant delta-9 desaturase biological activity or which may be ameliorated by modulation of delta-9 desaturase biological activity.

As defined herein, an SCD-mediated disease or condition is defined as any disease or condition in which the activity of SCD is elevated and/or where inhibition of SCD activity can be demonstrated to bring about symptomatic improvements for the individual so treated. As defined herein, an SCD-mediated disease or condition includes, but is not limited to, a disease or condition which is, or is related to, cardiovascular disease, dyslipidemias (including but not limited to disorders of serum levels of triglycerides,

hypertriglyceridemia, VLDL, HDL, LDL, fatty acid Desaturation Index (e.g. the ratio of 18:1/18:0 fatty acids, or other fatty acids, as defined elsewhere herein), cholesterol, and total cholesterol, hypercholesterolemia, as well as cholesterol disorders (including disorders characterized by defective reverse cholesterol transport)), familial combined hyperlipidemia, coronary artery disease, arteriosclerosis, atherosclerosis, heart disease, cerebrovascular disease (including but not limited to stroke, ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA)), peripheral vascular disease, and ischemic retinopathy.

An SCD-mediated disease or condition also includes metabolic syndrome (including but not limited to dyslipidemia, obesity and insulin resistance, hypertension, microalbuminemia, hyperuricaemia, and hypercoagulability), Syndrome X, diabetes, insulin resistance, decreased glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, Type II diabetes, Type I diabetes, diabetic complications, body weight disorders (including but not limited to obesity, overweight, cachexia, bulimia and anorexia), weight loss, wasting disorders, body mass index and leptin-related diseases. In a preferred embodiment, compounds of the invention will be used to treat diabetes mellitus and/or obesity.

An SCD-mediated disease also includes obesity related syndromes, disorders and diseases that include, but not limited to, obesity as a result of (i) genetics, (ii) diet, (iii) food intake volume, (iv) a metabolic disorder, (v) a hypothalamic disorder, (vi) age, (vii) abnormal adipose distribution, (viii) abnormal adipose compartment distribution, (ix) compulsive eating disorders, and (x) motivational disorders which include the desire to consume sugars, carbohydrates, alcohols or drugs. Symptoms associates with obesity related syndromes, disorders and diseases include, but not limited to, reduced activity. Obesity also increases the likelihood of sleep apnea, gallstones, osteoporosis and certain cancers.

As used herein, the term "metabolic syndrome" is a recognized clinical term used to describe a condition comprising combinations of Type II diabetes, impaired glucose tolerance, insulin resistance, hypertension, obesity, increased abdominal girth, hypertriglyceridemia, low HDL, hyperuricaemia, hypercoagulability and/or

microalbuminemia. The American Heart Association has published guidelines for the diagnosis of metabolic syndrome, Grundy, S., *et. al.*, (2006) *Cardiol. Rev.* Vol. 13, No. 6, pp. 322-327.

An SCD-mediated disease or condition also includes fatty liver, hepatic steatosis, vascular restenosis, hepatitis, non-alcoholic hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), alcoholic hepatitis, acute fatty liver, fatty liver of pregnancy, drug-induced hepatitis, erythrohepatic protoporphyria, iron overload disorders, hereditary hemochromatosis, hepatic fibrosis, hepatic cirrhosis, hepatoma, hepatomegaly and conditions related thereto.

An SCD-mediated disease or condition also includes biliary cholesterol crystallization and related conditions, such as but not limited to, gallstones, primary sclerosing cholangitis (PSC), progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC), high serum gamma-glutamyl transferase (GGT) PFIC, low-GGT PFIC (i.e. Byler disease, Byler syndrome), Caroli's disease, biliary helminthiasis, biliary strictures, choledocholithiasis, obstructive cholestasis, chronic cholestatic disease, presence of biliary sludge, and cholesterolosis of gallbladder.

An SCD-mediated disease or condition also includes but is not limited to a disease or condition which is, or is related to primary hypertriglyceridemia, or hypertriglyceridemia secondary to another disorder or disease, such as hyperlipoproteinemias, familial histiocytic reticulosis, lipoprotein lipase deficiency, apolipoprotein deficiency (such as ApoCII deficiency or ApoE deficiency), and the like, or hypertriglyceridemia of unknown or unspecified etiology.

An SCD-mediated disease or condition also includes a disorder of polyunsaturated fatty acid (PUFA) disorder, or a dermatological or skin disorder, including but not limited to eczema, acne, rosacea, skin ageing, seborrheic skin, psoriasis, keloid scar formation or prevention, diseases related to production or secretions from mucous membranes, such as monounsaturated fatty acids, wax esters, and the like. Preferably, the compounds of

the invention will prevent or attenuate keloid scar formation by reduction of excessive sebum production that typically results in their formation. The investigation of the role of SCD inhibitors in the treatment of acne was advanced by the discovery that rodents lacking a functional SCD1 gene had changes to the condition of their eyes, skin, coat (Zheng Y., *et al.* "SCD1 is expressed in sebaceous glands and is disrupted in the asebia mouse", *Nat. Genet.* (1999) 23:268-270. Miyazaki, M., "Targeted Disruption of Stearoyl-CoA Desaturase1 Gene in Mice Causes Atrophy of Sebaceous and Meibomian Glands and Depletion of Wax Esters in the Eyelid", *J. Nutr.* (2001), Vol. 131, pp 2260-68., Binczek, E. et al., "Obesity resistance of the stearoyl-CoA desaturase-deficient mouse results from disruption of the epidermal lipid barrier and adaptive thermoregulation", *Biol. Chem.* (2007) Vol. 388 No. 4, pp 405-18).

An SCD-mediated disease or condition also includes inflammation, sinusitis, asthma, bronchitis, pancreatitis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, cystic fibrosis, and premenstrual syndrome.

An SCD-mediated disease or condition also includes but is not limited to a disease or condition which is, or is related to cancer, polycystic ovary syndrome, neoplasia, malignancy, metastases, tumours (benign or malignant), carcinogenesis, hepatomas and the like.

An SCD-mediated disease or condition also includes a condition where increasing lean body mass or lean muscle mass is desired, such as is desirable in enhancing performance through muscle building. Myopathies and lipid myopathies such as carnitine palmitoyltransferase deficiency (CPT I or CPT II) are also included herein. Such treatments are useful in humans and in animal husbandry, including for administration to bovine, porcine or avian domestic animals or any other animal to reduce triglyceride production and/or provide leaner meat products and/or healthier animals.

An SCD-mediated disease or condition also includes a disease or condition that is, or is related to, neurological diseases, psychiatric disorders, multiple sclerosis, eye diseases,

polycystic ovary syndrome, sleep-disordered (e.g disturbances of breathing or circadian rhythm, dysomnia, insomnia, sleep apnea, and narcolepsy), abnormal alanine transferase levels, respiratory disorders and immune disorders.

An SCD-mediated disease or condition also includes neurological diseases, including mild cognitive impairment (MCI), cerebral amyloid angipathy (CAA), down syndrome (DS), depression, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, and biopolar disorder.

An SCD-mediated disease or condition also includes neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, amyotrophic lateral sclerosis or Lou Gehrig's disease, Alpers' disease, Leigh's disease, Pelizaeus-Merzbacher disease, Olivopontocerebellar atrophy, Friedreich's ataxia, leukodystrophies, Rett syndrome, Ramsay Hunt syndrome type II, and Down's syndrome.

An SCD-mediated disease or condition also includes a disease or condition which is, or is related to, viral diseases or infections including but not limited to all positive strand RNA viruses, coronaviruses, SARS virus, SARS-associated coronavirus, Togaviruses, Picornaviruses, Coxsackievirus, Yellow Fever virus, Flaviviridae, ALPHAVIRUS (TOGAVIRIDAE) including Rubella virus, Eastern equine encephalitis virus, Western equine encephalitis virus, Venezuelan equine encephalitis virus, Sindbis virus, Semliki forest virus, Chikungunya virus, O'nyong'nyong virus, Ross river virus, Mayaro virus, Alphaviruses; ASTROVIRIDAE including Astrovirus, Human Astroviruses; CALICIVIRIDAE including Vesicular exanthema of swine virus, Norwalk virus, Calicivirus, Bovine calicivirus, Pig calcivirus, Hepatitis E; CORONAVIRIDAE including Coronavirus, SARS virus, Avian infectious bronchitis virus, Bovine coronavirus, Canine coronavirus, Feline infectious peritonitis virus, Human coronavirus 299E, Human coronavirus OC43, Murine hepatitis virus, Porcine epidemic diarrhea virus, Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus, Porcine transmissible gastroenteritis virus, Rat coronavirus, Turkey coronavirus, Rabbit coronavirus, Berne virus, Breda virus; FLAVIVIRIDAE including Hepatitis C virus, West Nile virus, Yellow Fever virus, St. Louis encephalitis virus, Dengue Group, Hepatitis G virus, Japanese B encephalitis virus, Murray Valley encephalitis virus, Central European tick-borne encephalitis virus, Far

Eastern tick-borne encephalitis virus, Kyasanur forest virus, Louping ill virus, Powassan virus, Omsk hemorrhagic fever virus, Kumilinge virus, Absetarov anzalova hypr virus, ITheus virus, Rocio encephalitis virus, Langat virus, Pestivirus, Bovine viral diarrhea, Hog cholera virus, Rio Bravo Group, Tyuleniy Group, Ntaya Group, Uganda S Group, Modoc Group; PICORNAVIRIDAE including Coxsackie A virus, Rhinovirus, Hepatitis A virus, Encephalomyocarditis virus, Mengovirus, ME virus, Human poliovirus 1, Coxsackie B; POCYVIRIDAE including Potyvirus, Rymovirus, Bymovirus. Additionally it can be a disease or infection caused by or linked to Hepatitis viruses, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, human immunodeficiency virus (HIV) and the like. Treatable viral infections include those where the virus employs an RNA intermediate as part of the replicative cycle (hepatitis or HIV); additionally it can be a disease or infection caused by or linked to RNA negative strand viruses such as influenza and parainfluenza viruses.

The compounds identified in the instant specification inhibit the desaturation of various fatty acids (such as the C_9-C_{10} desaturation of stearoyl-CoA), which is accomplished by delta-9 desaturases, such as stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1). As such, these compounds inhibit the formation of various fatty acids and downstream metabolites thereof. This may lead to an accumulation of stearoyl-CoA or palmitoyl-CoA and other upstream precursors of various fatty acids; which may possibly result in a negative feedback loop causing an overall change in fatty acid metabolism. Any of these consequences may ultimately be responsible for the overall therapeutic benefit provided by these compounds.

Typically, a successful SCD inhibitory therapeutic agent will meet some or all of the following criteria. Oral availability should be at or above 20%. Animal model efficacy is less than about 20 mg/Kg, 2 mg/Kg, 1 mg/Kg, or 0.5 mg/Kg and the target human dose is between 10 and 250 mg/70 Kg, although doses outside of this range may be acceptable. ("mg/Kg" means milligrams of compound per kilogram of body mass of the subject to whom it is being administered). The required dosage should preferably be no more than about once or twice a day or at meal times. The therapeutic index (or ratio of toxic dose to therapeutic dose) should be greater than 10. The IC_{50} ("Inhibitory Concentration - 50%") is a measure of the amount of compound required to achieve 50% inhibition of SCD activity, over a specific time period, in an SCD biological activity

assay. Any process for measuring the activity of SCD enzymes, preferably mouse or human SCD enzymes, may be utilized to assay the activity of the compounds useful in the methods of the invention in inhibiting said SCD activity. Compounds of the invention demonstrate an IC_{50} ("Inhibitory Concentration of 50%") in a 15 minute microsomal assay of preferably less than 10 mM, less than 5 μM, less than 2.5 μM, less than 1 μM, less than 750 nM, less than 500 nM, less than 250 nM, less than 100 nM, less than 50 nM, and most preferably less than 20 nM. Compounds of the invention may show reversible inhibition (i.e., competitive inhibition) and preferably do not inhibit other iron binding proteins.

The identification of compounds of the invention as SCD inhibitors was readily accomplished using the SCD enzyme and microsomal assay procedure described in Shanklin J. and Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514. When tested in this assay, compounds of the invention had less than 50% remaining SCD activity at 10 μM concentration of the test compound, preferably less than 40% remaining SCD activity at 10 μM concentration of the test compound, more preferably less than 30% remaining SCD activity at 10 μM concentration of the test compound, and even more preferably less than 20% remaining SCD activity at 10 μM concentration of the test compound, thereby demonstrating that the compounds of the invention are potent inhibitors of SCD activity.

These results provide the basis for analysis of the structure-activity relationship (SAR) between test compounds and SCD. Certain-groups tend to provide more potent inhibitory compounds. SAR analysis is one of the tools those skilled in the art may employ to identify preferred embodiments of the compounds of the invention for use as therapeutic agents. Other methods of testing the compounds disclosed herein are also readily available to those skilled in the art. Thus, in addition, the determination of the ability of a compound to inhibit SCD may be accomplished *in vivo*. In one such embodiment this is accomplished by administering said chemical agent to an animal afflicted with a triglyceride (TG)- or very low density lipoprotein (VLDL)-related disorder and subsequently detecting a change in plasma triglyceride level in said animal thereby identifying a therapeutic agent useful in treating a triglyceride (-TG)- or very low density

lipoprotein (VLDL)-related disorder. In such embodiment, the animal may be a human, such as a human patient afflicted with such a disorder and in need of treatment of said disorder.

In specific embodiments of such *in vivo* processes, said change in SCD1 activity in said animal is a decrease in activity, preferably wherein said SCD1 modulating agent does not substantially inhibit the biological activity of a delta-5 desaturase, delta-6 desaturase or fatty acid synthetase or other enzymes containing iron at the active site.

The model systems useful for compound evaluation may include, but are not limited to, the use of liver microsomes, such as from mice that have been maintained on a high carbohydrate diet, or from human donors, including persons suffering from obesity. Immortalized cell lines, such as HepG2 (from human liver), MCF-7 (from human breast cancer) and 3T3-L1 (from mouse adipocytes) may also be used. Primary cell lines, such as mouse primary hepatocytes, are also useful in testing the compounds of the invention. Where whole animals are used, mice used as a source of primary hepatocyte cells may also be used wherein the mice have been maintained on a high carbohydrate diet to increase SCD activity in mirocrosomes and/or to elevate plasma triglyceride levels (i.e., the 18:1/18:0 ratio); alternatively mice on a normal diet or mice with normal triglyceride levels may be used. Mouse models employing transgenic mice designed for hypertriglyceridemia are also available. Rabbits and hamsters are also useful as animal models, especially those expressing CETP (cholesterol ester transfer protein).

Another suitable method for determining the *in vivo* efficacy of the compounds of the invention is to indirectly measure their impact on inhibition of SCD enzyme by measuring a subject's Desaturation Index after administration of the compound.

"Desaturation Index" as employed in this specification means the ratio of the product over the substrate for the SCD enzyme as measured from a given tissue sample. This may be calculated using three different equations 18:1n-9/18:0 (oleic acid over stearic

acid); 16:1n-7/16:0 (palmitoleic acid over palmitic acid); and/or 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (measuring all reaction products of 16:0 desaturation over 16:0 substrate).

Desaturation Index is primarily measured in liver or plasma triglycerides, but may also be measured in other selected lipid fractions from a variety of tissues. Desaturation Index, generally speaking, is a tool for plasma lipid profiling.

A number of human diseases and disorders are the result of aberrant SCD1 biological activity and may be ameliorated by modulation of SCD1 biological activity using the therapeutic agents of the invention.

Inhibition of SCD expression may also affect the fatty acid composition of membrane phospholipids, as well as production or levels of triglycerides and cholesterol esters. The fatty acid composition of phospholipids ultimately determines membrane fluidity, with a subsequent modulation of the activity of multiple enzymes present within the membrane, while the effects on the composition of triglycerides and cholesterol esters can affect lipoprotein metabolism and adiposity.

In carrying out the procedures of the present invention it is of course to be understood that reference to particular buffers, media, reagents, cells, culture conditions and the like are not intended to be limiting, but are to be read so as to include all related materials that one of ordinary skill in the art would recognize as being of interest or value in the particular context in which that discussion is presented.

For example, it is often possible to substitute one buffer system or culture medium for another and still achieve similar, if not identical, results. Those of skill in the art will have sufficient knowledge of such systems and methodologies so as to be able, without undue experimentation, to make such substitutions as will optimally serve their purposes in using the methods and procedures disclosed herein.

Alternatively, another format can be used to measure the effect of SCD inhibition on sebaceous gland function. In a typical study using ridnets, oral, intravenous or topical formulations of the SCD inhibitor are administered to a rodent for a period of 1 to 8 days. Skin samples are taken and prepared for histological assessment to determine sebaceous gland number, size, or lipid content. A reduction of sebaceous gland size, number or function would indicate that the SCD inhibitor would have a beneficial impact on acne vulgaris, (Clark, S.B. *et al.* "Pharmacological modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications", *Dermatol. Clin.* (2007) Vol. 25, No. 2, pp 137-46. Geiger, J.M., "Retinoids and sebaceous gland activity" *Dermatology* (1995), Vol. 191, No. 4, pp 305-10).

Pharmaceutical Compositions of the Invention and Administration

The present invention also relates to pharmaceutical composition containing the compounds of the invention disclosed herein. In one embodiment, the present invention relates to a composition comprising compounds of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier and in an amount effective to modulate triglyceride level or to treat diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism, when administered to an animal, preferably a mammal, most preferably a human patient. In an embodiment of such composition, the patient has an elevated lipid level, such as elevated triglycerides or cholesterol, before administration of said compound of the invention and the compound of the invention is present in an amount effective to reduce said lipid level.

The pharmaceutical compositions useful herein also contain a pharmaceutically acceptable carrier, including any suitable diluent or excipient, which includes any pharmaceutical agent that does not itself induce the production of antibodies harmful to the individual receiving the composition, and which may be administered without undue toxicity. Pharmaceutically acceptable carriers include, but are not limited to, liquids, such as water, saline, glycerol and ethanol, and the like. A thorough discussion of pharmaceutically acceptable carriers, diluents, and other excipients is presented in REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current edition).

Those skilled in the art are familiar with how to determine suitable doses of the compounds for use in treating the diseases and disorders contemplated herein.

Therapeutic doses are generally identified through a dose ranging study in humans based on preliminary evidence derived from animal studies. Doses must be sufficient to result in a desired therapeutic benefit without causing unwanted side effects for the patient. The preferred dosage range for an animal is 0.001 mg/Kg to 10,000 mg/Kg, including 0.5 mg/Kg, 1.0 mg/Kg, 2.0 mg/Kg, 5.0 mg/Kg, 10 mg/Kg and 20 mg/Kg, though doses outside this range may be acceptable. The dosing schedule may be once or twice per day, although more often or less often may be satisfactory.

Those skilled in the art are also familiar with determining administration methods (oral, intravenous, inhalation, sub-cutaneous, transdermal, topical, etc.), dosage forms, suitable pharmaceutical excipients and other matters relevant to the delivery of the compounds to a subject in need thereof.

In an alternative use of the invention, the compounds of the invention can be used in *in vitro* or *in vivo* studies as exemplary agents for comparative purposes to find other compounds also useful in treatment of, or protection from, the various diseases disclosed herein.

The pharmaceutical compositions according to the invention are those suitable for enteral, such as oral or rectal, transdermal, intravenous, intradermal, subcutanceous, intramuscular, colonical, ophthalmic, intraurethral, nasal (e.g. inhalation), intraperitoneal and parenteral administration to mammals, including man, to inhibit stearoyl-CoA desaturase, and for the treatment of conditions associated with stearoyl desaturase activity. In general, the pharmaceutical compositions comprise a therapeutically effective amount of a pharmacologically active compound of the instant invention, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

The pharmacologically active compounds of the invention are useful in the manufacture of pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount thereof in conjunction or admixture with excipients or carriers suitable for either enteral or parenteral application. For enteral or parenteral application, it is preferred to administer an effective amount of a pharmaceutical composition according to the invention as tablets or gelatin capsules. Such pharmaceutical compositions may comprise, for example, the active ingredient together with diluents (e.g., lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine), lubricants (e.g., silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol), and for tablets also comprises binders (e.g., magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone) and disintegrants (e.g., starches, agar, alginic acid or its sodium salt) or effervescent mixtures and absorbants, colorants, flavors and sweeteners.

In another aspect of the present invention the compounds may be in the form of injectable compositions, e.g. preferably aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories, which can be advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. The compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. The compositions may be prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, and contain about 0.1-75%, preferably about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable formulations for transdermal application include a therapeutically effective amount of a compound of the invention with carrier. Advantageous carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. Characteristically, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate-controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and pre-determined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

The most suitable route will depend on the nature and severity of the condition being treated. Those skilled in the art are also familiar with determining administration methods, dosage forms, suitable pharmaceutical excipients and other matters relevant to the delivery of the compounds to a subject in need thereof.

The compounds of the invention may be usefully combined with one or more other therapeutic agents for the treatment of SCD-mediated diseases and conditions. Preferrably, the other therapeutic agent is selected from antidiabetics, hypolipidemic agents, anti-obesity agents, anti-hypertensive agents or inotropic agents.

Thus, an additional aspect of the present invention concerns a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention in combination with one or more other therapeutic or diagnostic agents. For example, the composition can be formulated to comprise a therapeutically effective amount of a compound of the invention as defined above, in combination with another therapeutic agent, each at an effective therapeutic dose as reported in the art. Such therapeutic agents may, for example, include insulin, insulin derivatives and mimetics; insulin secretagogues, such as the sulfonylureas, e.g., Glipizide, glyburide and Amaryl; insulinotropic sulfonylurea receptor ligands, such as meglitinides, e.g., nateglinide and repaglinide; PPARγ and/or PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor) ligands such as MCC-555, MK767, L-165041, GW7282 or thiazolidinediones such as rosiglitazone, pioglitazone, balaglitazone, troglitazone and the like; insulin sensitizers, such as protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors such as PTP-112; GSK3 (glycogen synthase kinase-3) inhibitors such as SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445 or RXR ligands such as GW-0791, AGN-194204; sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors, such as T-1095, glycogen phosphorylase A inhibitors, such as BAY R3401; biguanides, such as metformin; alpha-glucosidase inhibitors, such as acarbose; GLP-1 (glucagon like peptide-1), GLP-1 analogs, such as Exendin-4, and GLP-1 mimetics; DPPIV (dipeptidyl peptidase IV) inhibitors such as LAF237 (Vildagliptin)or sitagliptin; GIP and GIP mimetics such as those disclosed in WO 00/58360; PACAP and PACAP mimetics, such as those disclosed in WO 01/23420;

hypolipidemic agents, such as 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, e.g., lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluindostatin and rivastatin, squalene synthase inhibitors or FXR (farnesoid X receptor) and LXR (liver X receptor) ligands, cholestyramine, fibrates, nicotinic acid and aspirin; anti-obesity agents, such as orlistat, anti-hypertensive agents, inotropic agents and hypolipidemic agents, e.g., loop diuretics, such as ethacrynic acid, furosemide and torsemide; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, such as benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril and trandolapril; inhibitors of the Na-K-ATPase membrane pump, such as digoxin; neutralendopeptidase (NEP) inhibitors; ACE/NEP inhibitors, such as omapatrilat, sampatrilat and fasidotril; angiotensin II antagonists, such as candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan and valsartan, in particular valsartan; β-adrenergic receptor blockers, such as acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol and timolol; inotropic agents, such as digoxin, dobutamine and milrinone; calcium channel blockers, such as amlodipine, bepridil, diltiazem, felodipine, nicardipine, nimodipine, nifedipine, nisoldipine and verapamil. Other specific antidiabetic compounds are described by Patel Mona (*Expert Opin Investig Drugs.* (2003) Apr; 12(4):623-33) in the figures 1 to 7. A compound of the present invention may be administered either simultaneously, before or after the other active ingredient, either separately by the same or different route of administration or together in the same pharmaceutical formulation.

The structure of the active agents identified by code numbers (nos.), generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications).

In another aspect is the use of the pharmaceutical composition as described above for production of a medicament for the treatment of SCD-mediated disease or condition.

In another aspect is the use of a pharmaceutical composition or combination as described above for the preparation of a medicament for the treatment of conditions associated with stearoyl-CoA desatruase activity.

In another aspect is a pharmaceutical composition as described above for the treatment of conditions associated with the inhibition of stearoyl-CoA desaturase.

Preparations of Compounds

It is understood that in the following description, combinations of substituents and/or variables of the depicted formulae are permissible only if such contributions result in stable compounds.

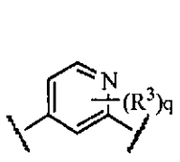
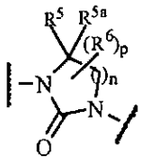
It will also be appreciated by those skilled in the art that in the process described below the functional groups of intermediate compounds may need to be protected by suitable protecting groups. Such functional groups include hydroxy, amino, mercapto and carboxylic acid. Suitable protecting groups for hydroxy include trialkylsilyl or diarylalkylsilyl (*e.g.*, *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl or trimethylsilyl), tetrahydropyranyl, benzyl, and the like. Suitable protecting groups for amino, amidino and guanidino include *t*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, and the like. Suitable protecting groups for mercapto include -C(O)-R" (where R" is alkyl, aryl or arylalkyl), *p*-methoxybenzyl, trityl and the like. Suitable protecting groups for carboxylic acid include alkyl, aryl or arylalkyl esters.

Protecting groups may be added or removed in accordance with standard techniques, which are well-known to those skilled in the art and as described herein. The use of protecting groups is described in detail in Green, T.W. and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4th Ed., Wiley. The protecting group may also be a polymer resin such as a Wang resin or a 2-chlorotrityl-chloride resin.

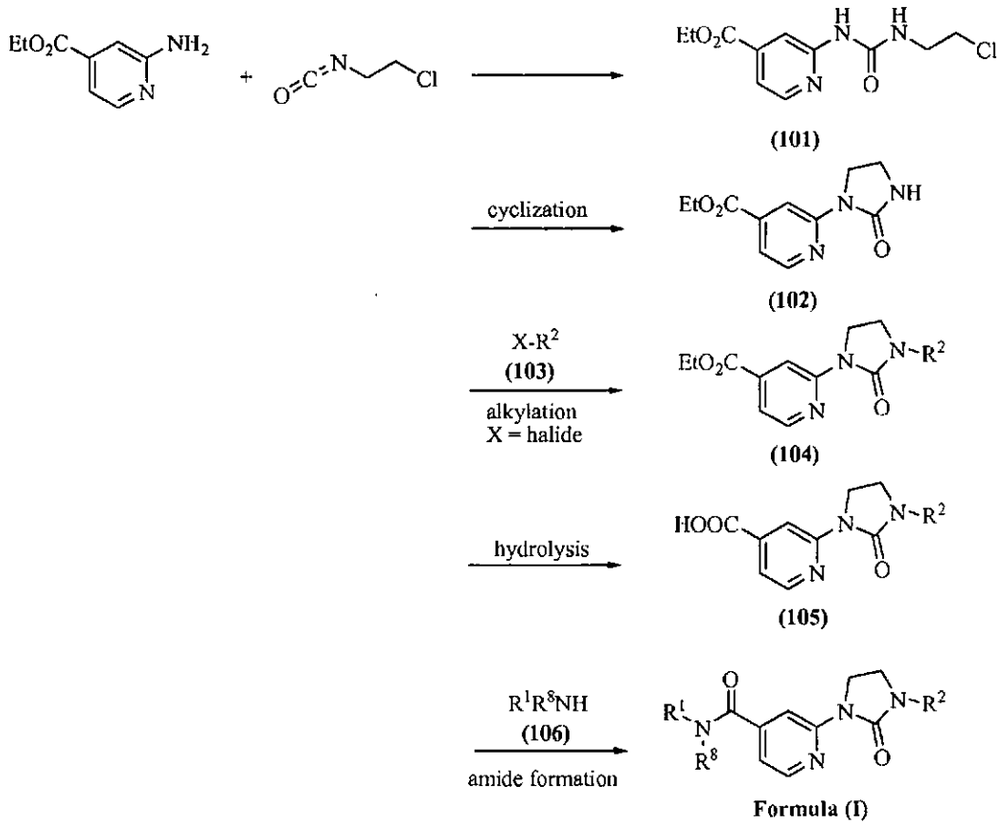
It will also be appreciated by those skilled in the art, although such protected derivatives of compounds of this invention may not possess pharmacological activity as such, they may be administered to a mammal and thereafter metabolized in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". All prodrugs of compounds of this invention are

included within the scope of the invention.

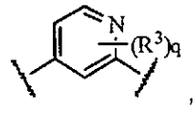
The following reaction schemes illustrate methods to make compounds of this invention. It is understood that one skilled in the art would be able to make these compounds by similar methods or by methods known to one skilled in the art. In general, starting components may be obtained from sources such as Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, and Fluorochem USA, etc. or synthesized according to sources known to those skilled in the art (see, e.g., Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) or prepared as described in this invention. R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4a}, R^5, R^{5a}, and W are defined as in the Specification unless specifically defined. R' is a protecting group.

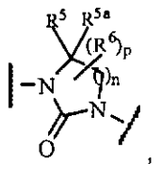
In general, the compounds of Formula (I) of the invention where W is -N(R^8)C(O)-, P is  , q is 0, Q is  , R^5 and R^{5a} are hydrogen, n is 1, and p is 0, can be synthesized following the general procedure as described in REACTION SCHEME 1.

REACTION SCHEME 1



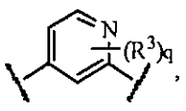
The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

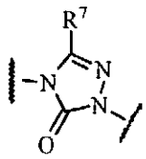
Ethyl 2-aminoisonicotinate reacts with 2-chloroethyl isocyanate to afford compound **(101)** which undergoes intramolecular cyclization in the presence of a base, such as, but not limited to, potassium carbonate, to afford the cyclized urea compound **(102)**. Compound **(102)** reacts with a halide ($X\text{-}R^2$) compound **(103)** under alkylation conditions to afford compound **(104)**, which undergoes standard hydrolysis known to one skilled in the art to afford carboxylic acid **(105)**. Compound **(105)** then undergoes standard amide formation reaction with an amine compound **(106)** to afford the compound of Formula (I) of the invention where W is $-N(R^8)C(O)-$, P is  , q



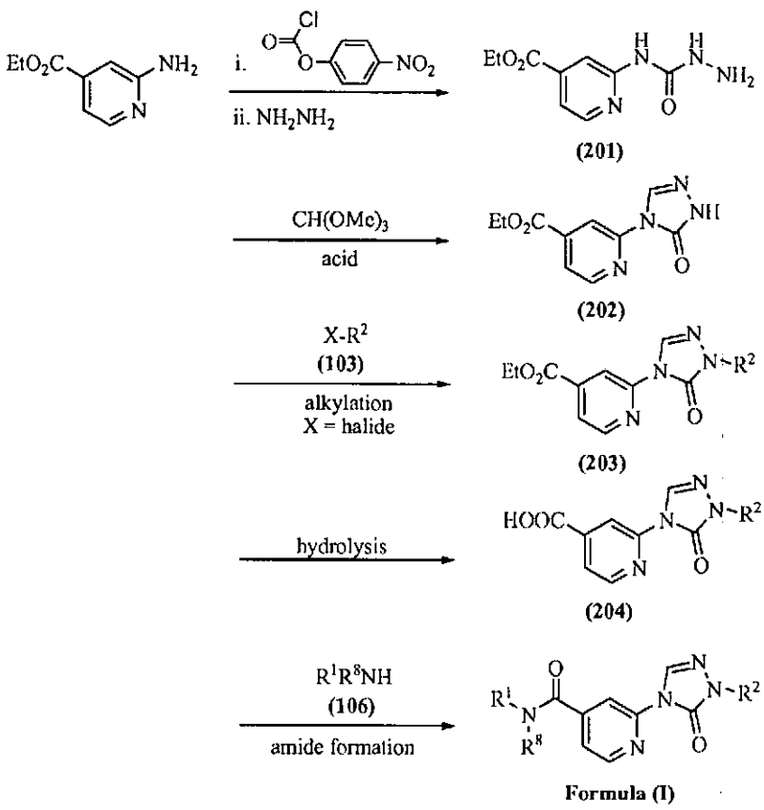
is 0, Q is , R^5 and R^{5a} are hydrogen, n is 1, and p is 0.

Alternatively, the compounds of Formula (I) of this invention where W is -



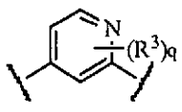
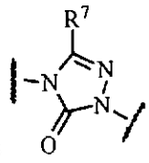
$N(R^6)C(O)$-, P is , R^3 is hydrogen, q is 0, Q is  , and R^7 is hydrogen, can be synthesized following the general procedure as described in REACTION SCHEME 2.

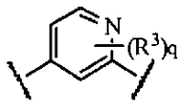
REACTION SCHEME 2



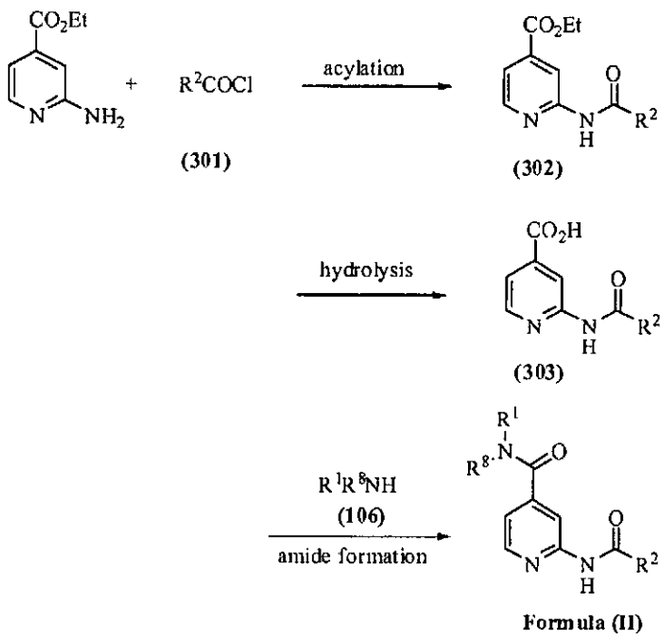
The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above

reaction scheme as follows:

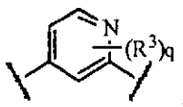
Ethyl 2-aminoisonicotinate reacts with 4-nitrophenyl chloroformate and then with hydrazine to afford compound **(201)** which undergoes intramolecular cyclization in the presence of trimethyl orthoformate and *p*-toluenesulfonic acid to afford the triazolone compound **(202)**. Compound **(202)** reacts with an alkyl halide (X-R^2) compound **(103)** under alkylation conditions to afford compound **(203)** which undergoes standard hydrolysis known to one skilled in the art to afford carboxylic acid compound **(204)**. Compound **(204)** then undergoes standard amide formation reaction with an amine compound **(106)** to afford the compound of Formula (I) of the invention where W is -$N(R^8)C(O)$-, P is  , q is 0, Q is  , and R^7 is hydrogen.

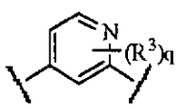
Alternatively, the compounds of Formula (II) of this invention where W is -$N(R^8)C(O)$-, P is  , q is 0, Q' is -$N(R^8)C(O)$- and R^8 is hydrogen, can be synthesized following the general procedure as described in REACTION SCHEME 3.

REACTION SCHEME 3



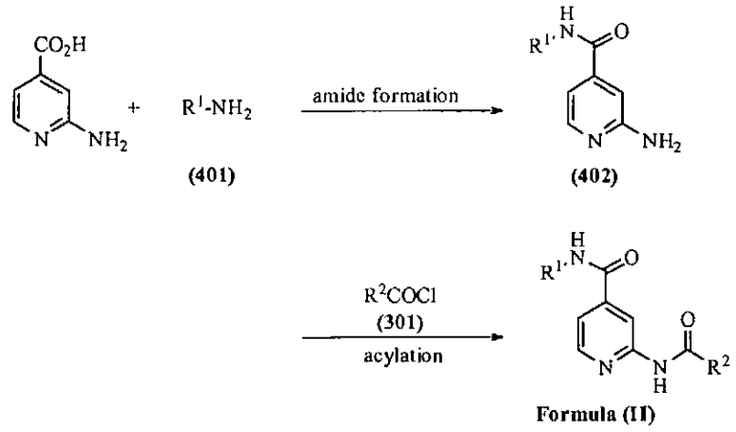
The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

Ethyl 2-aminoisonicotinate reacts with acid chloride **(301)** in the presence of a base, such as, but not limited to, pyridine, to afford the compound **(302)** which undergoes hydrolysis under standard conditions known to one skilled in the art to afford compound **(303)**. Compound **(303)** reacts with amine compound **(106)** under standard amide formation reaction conditions known to one skilled in the art to afford the compound of Formula (II) of the invention where W is $-N(R^8)C(O)-$, P is  , q is 0, Q' is $-N(R^8)C(O)-$, and R^8 is hydrogen.

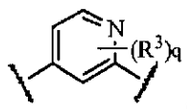
Alternatively, the compounds of Formula (II) of this invention where W is $-N(R^8)C(O)-$, R^8 is hydrogen , P is  , q is 0, Q' is $-N(R^8)C(O)-$, and R^8 is hydrogen, can be synthesized following the general procedure as described in

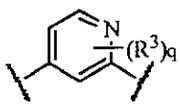
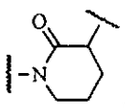
REACTION SCHEME 4.

REACTION SCHEME 4

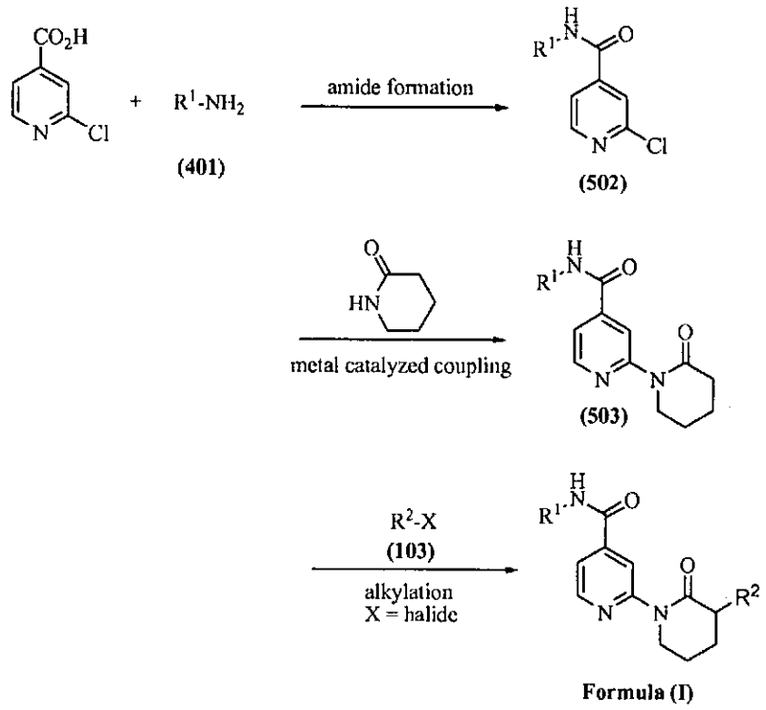


The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

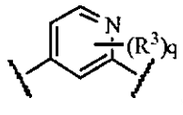
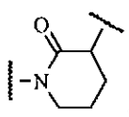
2-Aminoisonicotinic acid reacts with amine compound **(401)** under standard amide formation reaction conditions known to one skilled in the art to afford compound **(402)**. Compound **(402)** reacts with acid chloride compound **(301)** in the presence of a base, such as, but not limited to, pyridine, to afford compound of Formula (II) of the invention where W is -N(R^8)C(O)-, R^8 is hydrogen, P is  , q is 0, Q' is -N(R^8)C(O)-, and R^8 is hydrogen.

Alternatively, the compounds of Formula (I) of this invention where W is -N(R^8)C(O)-, R^8 is hydrogen, P is  , q is 0, and Q is  , can be synthesized following the general procedure as described in REACTION SCHEME 5.

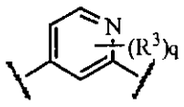
REACTION SCHEME 5



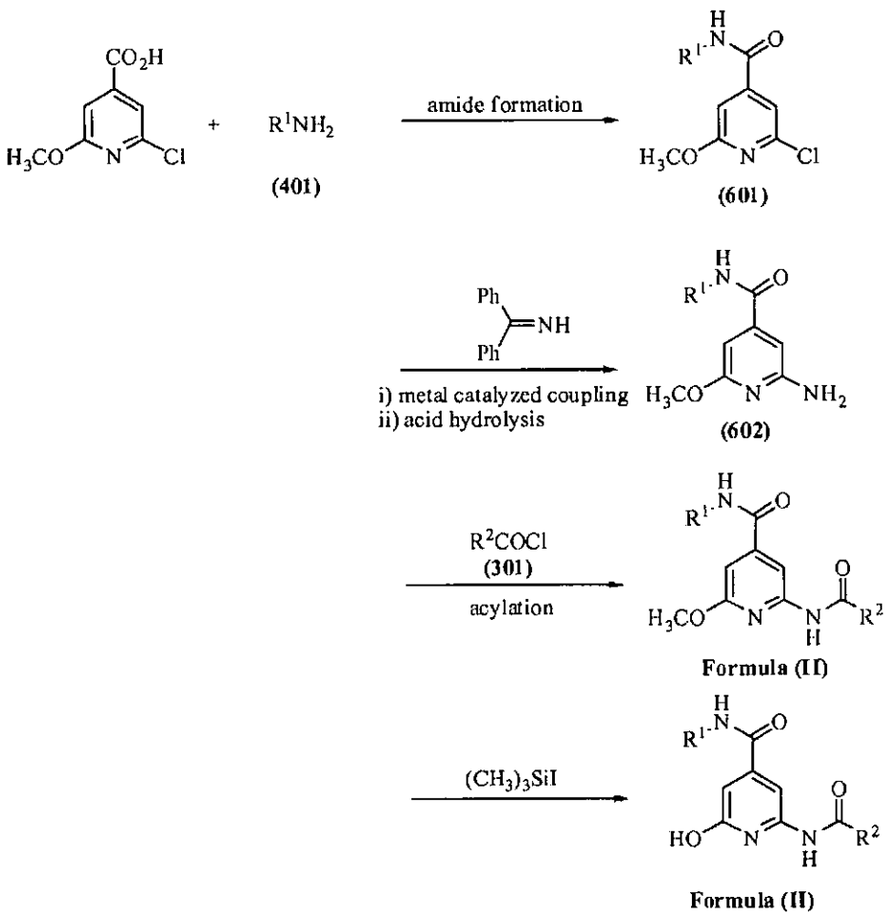
The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

2-Chloroisonicotinic acid reacts with amine compound **(401)** under standard amide formation reaction conditions known to one skilled in the art to afford compound **(502)**. Compound **(502)** reacts with piperidin-2-one under metal catalyzed coupling reaction conditions known to one skilled in the art to afford compound **(503)**. Compound **(503)** reacts with halide compound **(103)** in the presence of a base, such as, but not limited to, bis(triethylsilyl)amide, to afford the compound of Formula (I) of the invention where W is -N(R^8)C(O)-, R^8 is hydrogen, P is  , q is 0, and Q is  .

Alternatively, the compounds of Formula (II) where W is -N(R^8)C(O)-, R^6 is

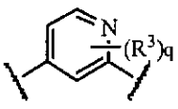
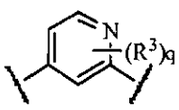
hydrogen, P is  , q is 1, R^3 is 2-hydroxyl, Q' is -N(R^8)C(O)-, and R^8 is hydrogen of this invention can be synthesized following the general procedure as described in REACTION SCHEME 6.

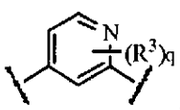
REACTION SCHEME 6



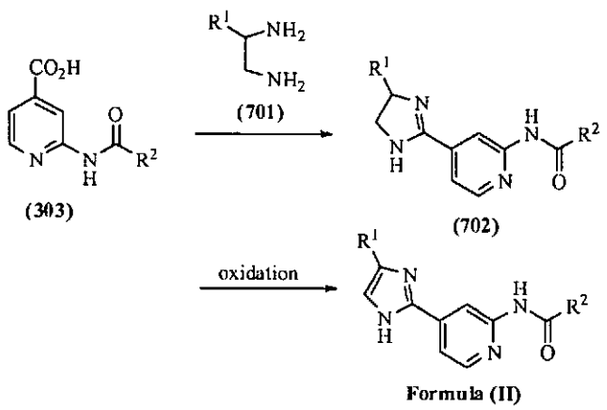
The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

2-Chloro-6-methoxyisonicotinic acid reacts with amine compound **(401)** under standard amide formation reaction conditions known to one skilled in the art to afford compound **(601)**. Compound **(601)** reacts with benzophenone imine under metal

catalyzed coupling reaction conditions known to one skilled in the art followed by hydrolysis in the presence of acid to afford compound **(602)**. Acylation of compound **(602)** with acid chloride **(301)** in the presence of a base, such as, but not limited to, pyridine, affords the compound of Formula (II) of the invention where W is -N(R^8)C(O)-, R^8 is hydrogen, P is  , q is 1, R^3 is 2-methoxyl, and Q' is -N(R^8)C(O)-, and R^8 is hydrogen. Removal of the methyl group of this compound with iodotrimethylsilane affords the compound of Formula (II) of the invention where W is -N(R^8)C(O)-, R^8 is hydrogen, P is  , q is 1, R^3 is 2-hydroxyl, Q' is -N(R^8)C(O)-, and R^8 is hydrogen.

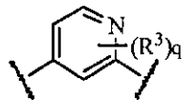
Alternatively, the compounds of Formula (II) of this invention where W is a direct bond, P is  , q is 0, Q' is -N(R^8)C(O)-, and R^8 is hydrogen, can be synthesized following the general procedure as described in REACTION SCHEME 7.

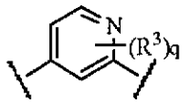
REACTION SCHEME 7



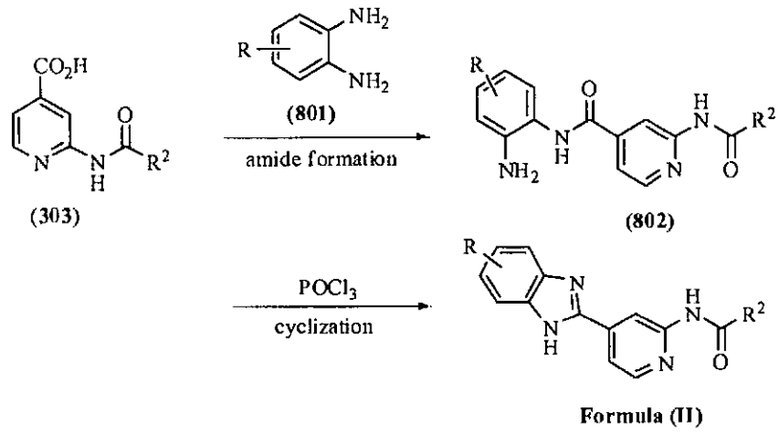
The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

The carboxylic acid compound **(303)** reacts with diamine compound **(701)** in the

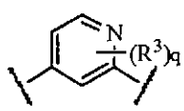
presence of phorous oxychloride to afford compound **(702)** which undergoes oxidation reaction in the presence of an oxidizing agent, such as, but not limited to, oxalyl chloride and dimethyl sulfoxide, to afford the compound of Formula (II) of the invention where W is a direct bond, P is  , q is 0, Q' is -N(R^8)C(O)-, and R^8 is hydrogen.

Alternatively, the compounds of Formula (II) of this invention where W is a direct bond, P is  , q is 0, Q' is -N(R^8)C(O)-, and R^8 is hydrogen can be synthesized following the general procedure as described in REACTION SCHEME 8.

REACTION SCHEME 8

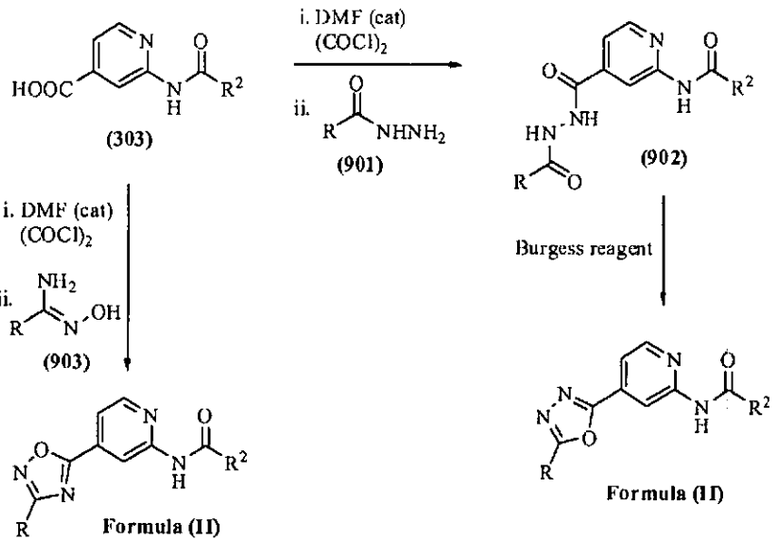


The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

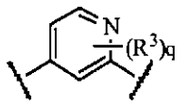
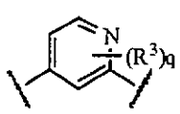
The carboxylic acid **(303)** reacts with a substituted 1,2-diaminobenzene **(801)** under standard amide formation conditions known to one skilled in the art to afford compound **(802)** which undergoes cyclization in the presence of phosphorous oxychloride to afford compound of Formula (II) of the invention where W is a direct bond, P is  , q is 0, Q' is -N(R^8)C(O)-, and R^8 is hydrogen.

Alternatively, the compounds of Formula (II) of this invention can be synthesized following the general procedure as described in REACTION SCHEME 9.

REACTION SCHEME 9



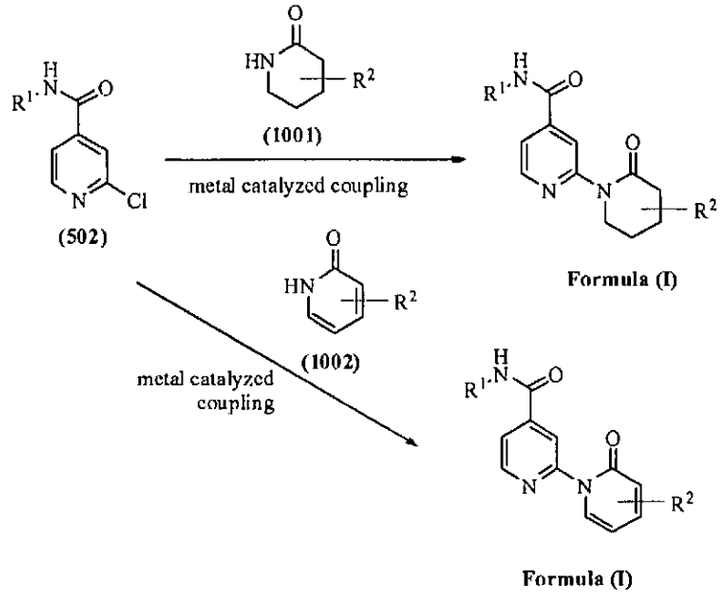
The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

The carboxylic acid **(303)** reacts with oxalyl chloride followed by the reaction with hydrazide compound **(901)** to afford compound **(902)**.Compound **(902)** is dehydrated by Burgess reagent to afford the compound of Formula (II) of the invention where R^1 is substituted 1,3,4-oxadiazole, W is a direct bond, P is  , q is 0, Q' is -$N(R^8)C(O)$-, and R^8 is hydrogen. Alternatively, the carboxylic acid **(303)** reacts with oxalyl chloride followed by the reaction with *N'*-hydroxyacetimidamide **(903)**. The intermediate obtained is dehydrated by Burgess reagent to afford the compound of Formula (II) of the invention where R^1 is substituted 1,2,4-oxadiazole, W is a direct bond, P is  , q is 0, Q' is -$N(R^8)C(O)$-, and R^8 is hydrogen.

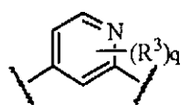
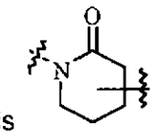
Alternatively, the compounds of Formula (I) of this invention can be synthesized

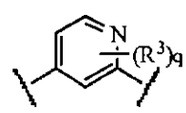
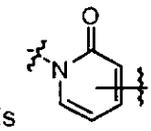
following the general procedure as described in REACTION SCHEME 10.

REACTION SCHEME 10



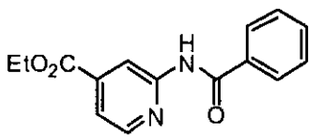
The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

The chloroisonicotinamide compound **(502)** is coupled with piperidinone compound **(1001)** under metal catalyzed coupling reaction conditions known to one skilled in the art to afford compound of Formula (I) of the invention where W is -N(R^8)C(O)-, R^8 is hydrogen, P is  , q is 0, and Q is  .

Alternatively, chloroisonicotinamide compound **(502)** is coupled with pyridinone compound **(1002)** under metal catalyzed coupling reaction conditions known to one skilled in the art to afford the compound of Formula (I) of the invention where W is -N(R^8)C(O)-, R^8 is hydrogen, P is  , q is 0, and Q is  .

PREPARATION 1

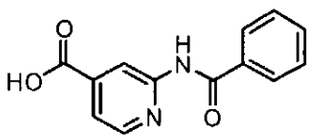
Preparation of ethyl 2-benzamidoisonicotinate



To a solution of ethyl 2-aminoisonicotinate (1.00 g, 6.02 mmol) in anhydrous pyridine (13 mL) was added benzoyl chloride (0.77 mL, 6.63 mmol) dropwise at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting solution was warmed to ambient temperature, stirred for 18 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (75 mL), washed with 2 M aqueous hydrochloric acid solution (20 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (20 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluted with 10-50% ethyl acetate in hexanes to give ethyl 2-benzamidoisonicotinate as a colorless solid (1.35 g, 83%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.70-7.47 (m, 4H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 271.5 (M + 1).

PREPARATION 2

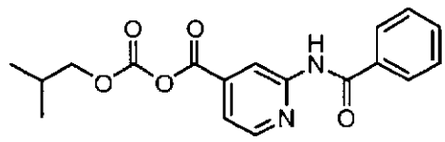
Preparation of 2-benzamidoisonicotinic acid



A solution of ethyl 2-benzamidoisonicotinate (1.38 g, 5.09 mmol) and lithium hydroxide monohydrate (1.07 g, 24.45 mmol) in a mixture of tetrahydrofuran (30 mL) and water (15 mL) was stirred at ambient temperature for 4 hours and the organic solvent was removed *in vacuo*. The aqueous solution was acidified with 10% aqueous hydrochloric acid solution until pH 7. The colorless solid was collected and dried *in vacuo* to give 2-benzamidoisonicotinic acid as a colorless solid (1.10 g, 89%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.69 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57-8.56 (m, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 243.1 (M + 1).

PREPARATION 3

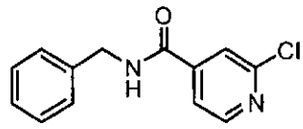
Preparation of 2-benzamidoisonicotinic (isobutyl carbonic) anhydride



To a solution of 2-benzamidoisonicotinic acid (0.20 g, 0.83 mmol) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (12 mL) and *N*-methylmorpholine (0.09 mL, 0.83 mmol) was added isobutyl chloroformate (0.11 mL, 0.83 mmol) dropwise at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred for 1 hour at 0 °C and 3 hours at ambient temperature. The resulting stock solution was used for further reactions.

PREPARATION 4

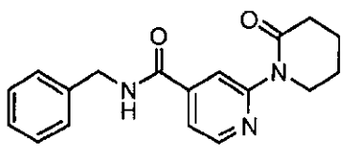
Preparation of *N*-benzyl-2-chloroisonicotinamide



A solution of 2-chloroisonicotinic acid (5.00 g, 31.7 mmol) in thionyl chloride (25 mL) was refluxed for 30 minutes and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was dissolved in dichloromethane (100 mL) and added to a mixture of benzylamine (3.40 g, 31.7 mmol) and triethylamine (6.64 mL, 47.6 mmol) in dichloromethane (40 mL). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 16 hours, washed with saturated sodium bicarbonate solution (30 mL), water (30 mL) and brine (30 mL). The separated organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography and eluted with 60-80% ethyl acetate in hexanes to give *N*-benzyl-2-chloroisonicotinamide as a colorless solid (5.35 g, 49%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44-9.40 (m, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 4.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), MS (ES+) *m/z* 247.2 (M + 1).

PREPARATION 5

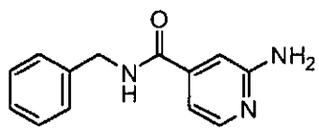
Preparation of *N*-benzyl-2-(2-oxopiperidin-1-yl)isonicotinamide



A mixture of *N*-benzyl-2-chloroisonicotinamide (0.30 g, 1.22 mmol), piperidin-2-one (0.12 g, 1.22 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.03 g, 0.05 mmol), palladium acetate (0.01 g, 0.05 mmol) and sodium *tert*-butoxide (0.12 g, 1.22 mmol) in toluene (10 mL) was heated at 130 °C for 36 hours under nitrogen atmosphere and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was dissolved in dichloromethane (50 mL) and washed with water (30 mL). The separated organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography and eluted with 65-75% ethyl acetate in petroleum ether to give *N*-benzyl-2-(2-oxopiperidin-1-yl)isonicotinamide as a colorless solid (0.08 g, 21%): MS (ES+) *m/z* 310.1 (M + 1).

PREPARATION 6

Preparation of 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide



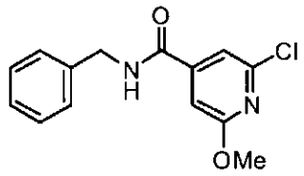
To a solution of 2-aminoisonicotinic acid (2.76 g, 20.0 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (60 mL) was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (5.00 g, 26.0 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (10 mL, 57.7 mmol). The resulting solution was stirred for 30 minutes at ambient temperature followed by the addition of 1-hydroxybenzotriazole (3.24 g, 24.0 mmol) and benzylamine (3.2 mL, 29.3 mmol). The reaction mixture was stirred for 72 hours at ambient temperature, diluted with water (30 mL) and extracted with ethyl acetate (200 mL x 4). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over anhydrous sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with ethyl acetate and hexanes (in a 1:10 ratio), filtered and dried in *vacuo* to give 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide as a

51

colorless solid (1.97 g, 43%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11-8.09 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.42 (br s, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 228.5 (M + 1).

PREPARATION 7

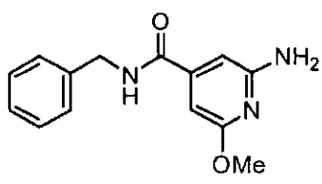
Preparation of *N*-benzyl-2-chloro-6-methoxyisonicotinamide



To a solution of 2-chloro-6-methoxyisonicotinic acid (4.90 g, 26.00 mmol, prepared according to Okajima S., *Yakugaku Zasshi*, (1953), 73, 845-847) and 4-methylmorpholine (3.3 mL, 30.00 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added isobutyl chloroformate (3.8 mL, 28.00 mmol) at 0 °C. The resulting solution was stirred at ambient temperature for 1 hour, followed by the addition of benzylamine (4.2 mL, 38.00 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 20 hours, diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with water (30 mL) and brine (30 mL). The organic solution was dried over anhydrous sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from ethyl acetate and hexanes to give *N*-benzyl-2-chloro-6-methoxyisonicotinamide (6.20 g, 86%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 -7.27 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 277.4 (M + 1).

PREPARATION 8

Synthesis of 2-amino-*N*-benzyl-6-methoxyisonicotinamide

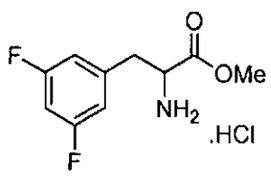


To a degassed mixture of *N*-benzyl-2-chloro-6-methoxyisonicotinamide (1.38 g, 5.00 mmol), benzophenone imine (1.0 mL, 5.78 mmol), sodium *t*-butoxide (1.20 g, 12.0

mmol) and *rac*-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.02 g, 0.03 mmol) in toluene (40 mL) was added tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0.01g, 0.01 mmol). The resulting solution was heated at 90 °C for 18 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (20 mL) and 10% hydrochloric acid solution (20 mL) and stirred for 20 hours at ambient temperature. The resulting solution was neutralized with saturated sodium bicarbonate solution until pH 8-9 and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography to give 2-amino-*N*-benzyl-6-methoxyisonicotinamide (0.80 g, 62%): MS (ES+) *m/z* 258.5 (M + 1).

PREPARATION 9

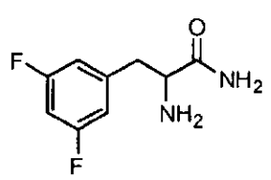
Preparation of methyl 2-amino-3-(3,5-difluorophenyl)propanoate hydrochloride



To a stirred suspension of DL-3,5-difluorophenylalanine (3.00 g, 14.9 mmol) in anhydrous methanol (30 mL) was added dropwise thionyl chloride (1.64 mL, 22.5 mmol) at 0 °C. The resulting solution was refluxed for 18 hours, cooled to ambient temperature and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was triturated with diethyl ether to give methyl 2-amino-3-(3,5-difluorophenyl)propanoate hydrochloride as a colorless crystalline solid (3.68 g, 98%): ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.93-6.84 (m, 3H), 4.34 (dd, *J* = 7.4, 6.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30-3.09 (m, 2H).

PREPARATION 10

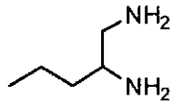
Preparation of 2-amino-3-(3,5-difluorophenyl)propanamide



A solution of methyl 2-amino-3-(3,5-difluorophenyl)propanoate hydrochloride (3.67 g, 14.6 mmol) in aqueous ammonium hydroxide (5.5 mL) and water (22 mL) was stirred at ambient temperature for 18 hours and extracted with dichloromethane (4 × 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to dryness to give 2-amino-3-(3,5-difluorophenyl)propanamide as a colorless solid (1.50 g, 51%): ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.92-6.75 (m, 3H), 3.56 (dd, *J* = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H).

PREPARATION 11

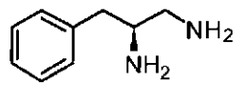
Preparation of pentane-1,2-diamine



To a solution of 2-aminopentanenitrile (1.18 g, 12.02 mmol, prepared according to Deng *et al*, Synthesis, (2001), **16**, 2445-2449) in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise lithium aluminum hydride (7.2 mL of 2 M solution in tetrahydrofuran, 14.4 mmol) at 0 °C. The resulting reaction mixture was refluxed for 2 hours, cooled to 0 °C and quenched with sodium sulfate decahydrate. The resulting precipitate was filtered and washed with ethyl acetate (200 mL). The filtrate was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated *in vacuo* to dryness to give pentane-1,2-diamine as a light yellow oil (0.62 g, 50%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.88-1.65 (m, 3H), 1.59-1.08 (m, 4H), 0.98-0.77 (m, 3H).

PREPARATION 11.1

Preparation of (*S*)-3-phenylpropane-1,2-diamine

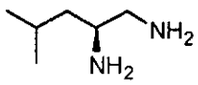


Following the procedure as described in Preparation 11, making variations as required to replace 2-aminopentanenitrile with L-phenylalanineamide to react with lithium

aluminum hydride, (*S*)-3-phenylpropane-1,2-diamine was obtained as a colorless solid in 35% yield: MS (ES+) *m/z* 151.2 (M + 1).

PREPARATION 11.2

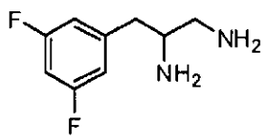
Preparation of (*S*)-4-methylpentane-1,2-diamine



Following the procedure as described in Preparation 11, making variations as required to replace 2-aminopentanenitrile with L-leucinamide to react with lithium aluminum hydride, (*S*)-4-methylpentane-1,2-diamine was obtained as a colorless solid in 75% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.80-2.64 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 1H), 1.40 (br s, 4H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.00-0.80 (m, 6H).

PREPARATION 11.3

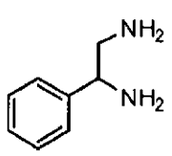
Preparation of 3-(3,5-difluorophenyl)propane-1,2-diamine



Following the procedure as described in Preparation 11, making variations as required to replace 2-aminopentanenitrile with 2-amino-3-(3,5-difluorophenyl)-propanamide to react with lithium aluminum hydride, 3-(3,5-difluorophenyl)propane-1,2-diamine was obtained as a colorless solid in 75% yield: The crude product was used for the next step.

PREPARATION 11.4

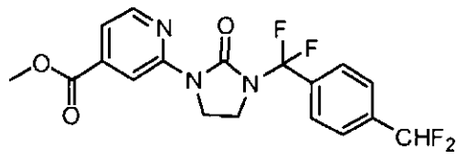
Preparation of 1-phenylethane-1,2-diamine



Following the procedure as described in Preparation 11, making variations as required to replace 2-aminopentanenitrile with 2-amino-2-phenylacetonitrile, (Crossley et al., *J. Chem., Perkin Trans.* 1, (1974), 2327-2330) to react with lithium aluminum hydride, 1-phenylethane-1,2-diamine was obtained as a colorless solid in 35% yield. The crude product was used for the next reaction.

PREPARATION 12

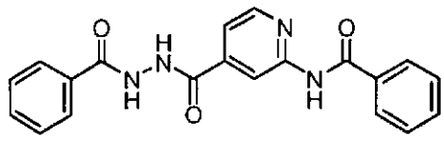
Preparation of methyl 2-(3-((4-(difluoromethyl)phenyl)difluoromethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate



To a solution of 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate (0.50 g, 2.26 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (15 mL) was added sodium hydride (0.10 g, 60% dispersion in mineral oil, 2.5 mmol) at 0 °C. The resulting solution was stirred at 0 °C for 30 minutes, followed by the addition of 1-(bromodifluoromethyl)-4-(difluoromethyl)benzene (0.58 g, 2.26 mmol). The mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 55 hours. 1-(Bromodifluoromethyl)-4-(difluoromethyl)benzene (0.13 g, 0.5 mmol) was again added and the reaction was stirred at 60 °C for 5 hours then concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was purified by column chromatography eluting with hexanes and ethyl acetate (from 10:1 to 1:1) to give methyl 2-(3-((4-(difluoromethyl)phenyl)-difluoromethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate as a colorless solid (0.09 g, 13%): MS (ES+) *m/z* 397.8 (M + 1).

PREPARATION 13

Preparation of *N*-(4-(2-benzoylhydrazinecarbonyl)pyridin-2-yl)benzamide

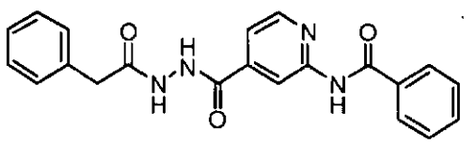


To a solution of 2-benzamidoisonicotinic acid (0.30 g, 1.23 mmol) and *N,N*-

dimethylformamide (0.1 mL) in dichloromethane (5 mL) was added oxalyl chloride (0.13 mL, 1.48 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture was stirred for 1 hour and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (2 mL) and added to a solution of benzohydrazide (0.20 g, 1.48 mmol) and pyridine (0.3 mL, 3.70 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (1 mL) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to ambient temperature, stirred for 3 hours, diluted with ethyl acetate (30 mL), and washed with water (25 mL) and brine (25 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from ethyl acetate to give *N*-(4-(2-benzoylhydrazinecarbonyl)pyridin-2-yl)benzamide (0.30 g, 67%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02-7.88 (m, 5H), 7.65-7.49 (m, 7H); MS (ES+) *m/z* 361.4 (M + 1).

PREPARATION 13.1

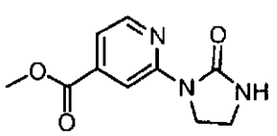
Preparation of *N*-(4-(2-(2-phenylacetyl)hydrazinecarbonyl)pyridin-2-yl)benzamide



Following the procedure as described in Preparation 13, making variations as required to replace benzohydrazide with 2-phenylacetohydrazide to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, *N*-(4-(2-(2-phenylacetyl)hydrazinecarbonyl)pyridin-2-yl)benzamide was obtained in 65% yield: MS (ES+) *m/z* 374.9 (M + 1).

PREPARATION 14

Preparation of methyl 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate

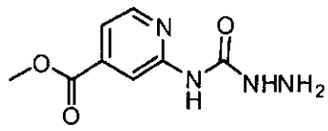


A solution of methyl 2-aminoisonicotinate (5.00 g, 32.9 mmol) and 2-chloroethyl isocyanate (4.51 g, 42.7 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (85 mL) was stirred at ambient temperature for 17 hours and refluxed for 3 hours, followed by the addition of triethylamine (10 mL) and potassium carbonate (9.60 g, 69.50 mmol). The reaction

mixture was refluxed for 23 hours, cooled to ambient temperature and filtered. The solid residue was washed with water (2 x 20 mL), hexanes (2 x 20 mL) and dried *in vacuo* to give methyl 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate as a colorless solid (4.22 g, 58%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 2H); MS (ES+) m/z 222.1.

PREPARATION 15

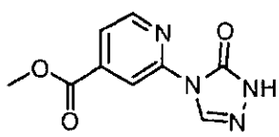
Preparation of methyl 2-(hydrazinecarboxamido)isonicotinate



To a solution of methyl 2-aminoisonicotinate (5.00 g, 32.9 mmol) and pyridine (3.90 g, 49.3 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (100 mL) and dichloromethane (100 mL) was added 4-nitrophenyl chloroformate (7.95 g, 39.4 mmol) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 1 hour at ambient temperature and filtered. The solid was washed with tetrahydrofuran (30 mL) and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (40 mL), followed by the addition of hydrazine monohydrate (6.50 mL, 134.00 mmol). The mixture was stirred for 17 hours at ambient temperature and filtered. The solid was washed with water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL) then dried *in vacuo* to give methyl 2-(hydrazinecarboxamido)isonicotinate as a yellowish solid (4.05 g, 59%): MS (ES+) m/z 211.1 (M + 1).

PREPARATION 16

Preparation of methyl 2-(5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate

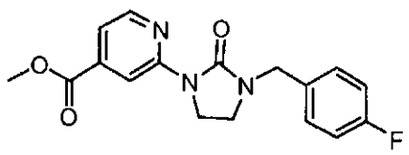


To a solution of 2-(hydrazinecarboxamido)isonicotinate (2.10 g, 10.0 mmol) in ethanol (140 mL) was added trimethyl orthoformate (2.43 g, 22.9 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.70 g, 3.68 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture was refluxed for 4 hours, cooled to ambient temperature and

concentrated *in vacuo* to a minimum amount of volume. The solid was filtered, washed with cold methanol (20 mL) and dried *in vacuo* to give methyl 2-(5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate as a colorless solid (1.68 g, 76%): MS (ES+) *m/z* 221.1 (M + 1).

PREPARATION 17

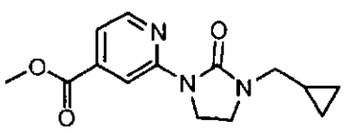
Preparation of methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate



To a solution of 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate (10.00 g, 45.20 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (300 mL) was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 1.90 g, 45.20 mmol) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 30 minutes at 0 °C, followed by the addition of 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene (8.54 g, 45.20 mmol). The reaction mixture was warmed to ambient temperature, stirred for 17 hours and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was purified by column chromatography eluted with dichloromethane and ethyl acetate to give methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate as a colorless solid (10.03 g, 67%): mp 119-121 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 164.0, 160.7, 156.8, 153.4, 148.0, 138.7, 132.3, 130.0, 116.7, 115.8, 115.5, 112.5, 52.6, 47.8, 41.3, 41.0; MS (ES+) *m/z* 330.2 (M + 1).

PREPARATION 17.1

Preparation of methyl 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate

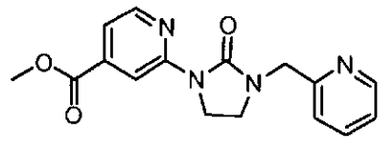


Following the procedure as described in Preparation 17, making variations as required to replace 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene with (bromomethyl)cyclopropane

to react with 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, methyl 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate was obtained as a colorless solid in 69% yield: mp 75-77 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.97-0.87 (m, 1H), 0.49-0.43 (m, 2H), 0.22-0.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.8, 156.5, 153.8, 149.1, 138.4, 116.1, 111.4, 53.2, 48.2, 41.7, 41.5, 9.4, 3.6; MS (ES+) m/z 276.3 (M + 1).

PREPARATION 17.2

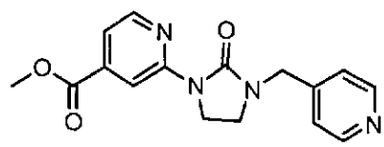
Preparation of methyl 2-(2-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinate



Following the procedure as described in Preparation 17, making variations as required to replace 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene with 2-(bromomethyl)pyridine hydrobromide to react with 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, methyl 2-(2-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinate was obtained as a colorless solid in 66% yield: mp 100-102 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.07 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (t, J = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 157.0, 156.6, 153.4, 149.3, 148.0, 138.7, 137.2, 122.7, 122.4, 116.7, 112.5, 52.6, 49.6, 41.9, 41.5; MS (ES+) m/z 312.9 (M + 1).

PREPARATION 17.3

Preparation of methyl 2-(2-oxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinate

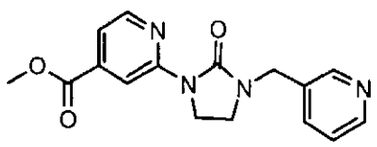


Following the procedure as described in Preparation 17, making variations as

required to replace 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene with 4-(bromomethyl)pyridine hydrobromide to react with 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, methyl 2-(2-oxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinate was obtained as a colorless solid in 43% yield: mp 111-113 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.45-8.44 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (t, J = 7.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.7, 156.9, 153.7, 150.3, 149.1, 146.6, 138.5, 123.0, 116.4, 111.5, 53.2, 46.4, 41.7, 39.1; MS (ES+) *m/z* 312.9 (M + 1).

PREPARATION 17.4

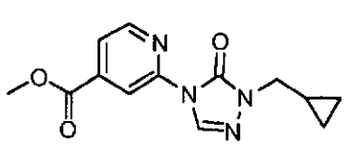
Preparation of methyl 2-(2-oxo-3-(pyridin-3-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinate



Following the procedure as described in Preparation 17, making variations as required to replace 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene with 3-(bromomethyl)pyridine hydrobromide to react with 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, methyl 2-(2-oxo-3-(pyridin-3-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinate was obtained as a colorless solid in 47% yield: mp 165-167 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 2H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 5.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.05 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.39 (t, J = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 156.9, 153.2, 149.6, 149.4, 148.0, 138.8, 136.0, 132.1, 123.8, 116.9, 112.5, 52.6, 45.5, 41.3, 41.2; MS (ES+) *m/z* 312.9 (M + 1).

PREPARATION 17.5

Preparation of methyl 2-(1-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate

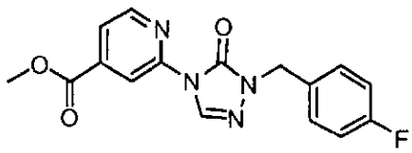


Following the procedure as described in Preparation 17, making variations as

required to replace 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene with (bromomethyl)cyclopropane to react with methyl 2-(5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate, methyl 2-(1-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate was obtained as a colorless solid in 65% yield: MS (ES+) *m/z* 275.1 (M + 1).

PREPARATION 17.6

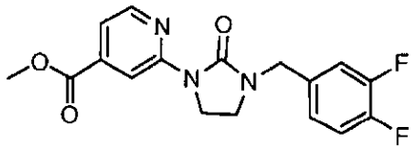
Preparation of methyl 2-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate



Following the procedure as described in Preparation 17, making variations as required to replace 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate with methyl 2-(5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate to react with 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene, methyl 2-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate was obtained as a colorless solid in 65% yield: MS (ES+) *m/z* 328.9 (M + 1).

PREPARATION 17.7

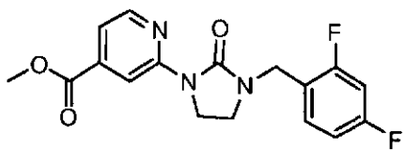
Preparation of methyl 2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate



Following the procedure as described in Preparation 17, making variations as required to replace 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene with 4-(bromomethyl)-1,2-difluorobenzene to react with 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, methyl 2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate was obtained as a colorless solid in 66% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86-8.85 (m, 1H), 8.37 (dd, *J* = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.16-7.01 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 348.0 (M + 1).

PREPARATION 17.8

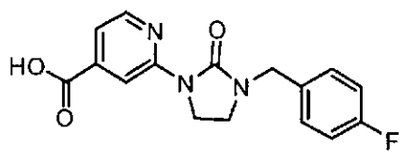
Preparation of methyl 2-(3-(2,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate



Following the procedure as described in Preparation 17, making variations as required to replace 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene with 1-(bromomethyl)-2,4-difluorobenzene to react with 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, methyl 2-(3-(2,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate was obtained as a colorless solid in 64% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.46-7.31 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.04 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.44 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 347.9 (M + 1).

PREPARATION 18

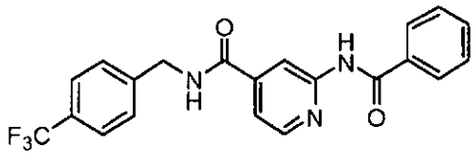
Preparation of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid



A solution of methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate (4.57 g, 13.90 mmol) and lithium hydroxide monohydrate (4.05 g, 96.52 mmol) in tetrahydrofuran (170 mL) and water (85 mL) was stirred for 19 hours. The organic solvent was removed *in vacuo*. The aqueous solution was acidified with 12 M hydrochloric acid solution until pH 3. The solid was filtered, washed with water (30 mL), hexanes (20 mL) and dried *in vacuo* to give 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid as a colorless solid (4.15 g, 95%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 316.2 (M + 1).

EXAMPLE 1

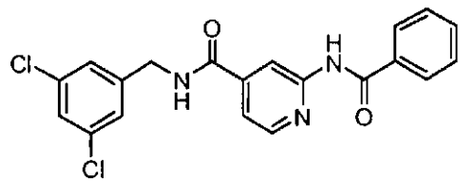
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(4-(trifluoromethyl)benzyl)isonicotinamide



A solution of 2-benzamidoisonicotinic acid (0.18 g, 0.74 mmol) in thionyl chloride (10 mL) was refluxed for 30 minutes and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was dissolved in dichloromethane (25 mL) and added to a mixture of (4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine (0.13 g, 0.74 mmol) and triethylamine (0.31 mL, 2.23 mmol) in dichloromethane (20 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes, washed with saturated sodium bicarbonate solution (30 mL), water (30 mL) and brine (30 mL), then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluted with 30-45% ethyl acetate in hexanes to give 2-benzamido-*N*-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-isonicotinamide as a colorless solid (0.02 g, 8%): mp 165-168 °C (dichloromethane/hexanes); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (br s, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.59-7.44 (m, 8H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 165.4, 152.1, 149.1, 143.7, 141.7, 133.6, 132.7, 129.0 (2 peaks), 128.1 (2 peaks), 127.2 (2 peaks), 125.8, 125.7, 118.7, 110.3, 43.7; MS (ES+) *m/z* 400.4 (M + 1).

EXAMPLE 1.1

Synthesis of 2-benzamido-*N*-(3,5-dichlorobenzyl)isonicotinamide

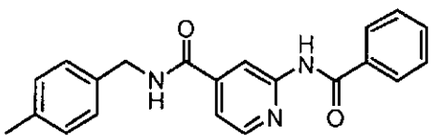


Following the procedure as described in Example 1, making variations as required to replace (4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine with (3,5-dichlorophenyl)-methanamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, 2-benzamido-*N*-(3,5-dichlorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 41% yield: mp 248-251 °C (dichloromethane/hexanes); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (br s, 1H),

9.42 (br s, 1H), 8.63-8.54 (m, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.60-7.39 (m, 7H), 4.53-4.51 (d, J = 4.5 Hz, 2H).

EXAMPLE 1.2

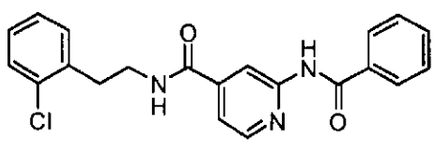
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(4-methylbenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 1, making variations as required to replace (4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine with *p*-tolylmethanamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, 2-benzamido-*N*-(4-methylbenzyl)-isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 35% yield: mp 135-138 °C (dichloromethane/hexanes); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.33-9.30 (m, 1H), 8.60-8.51 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 4H), 6.25-7.03 (m, 4H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166.0, 164.7, 152.8, 148.4, 143.6, 136.1, 135.9, 133.8, 131.9, 128.8, 128.3, 127.9, 127.3, 117.2, 112.7, 42.4, 20.6; MS (ES+) *m/z* 346.5 (M + 1).

EXAMPLE 1.3

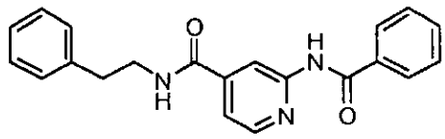
Synthesis of 2- benzamido-*N*-[2-(2-chlorophenyl)ethyl]isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 1, making variations as required to replace (4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine with 2-(2-chlorophenyl)ethanamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, 2-benzamido-*N*-[2-(2-chlorophenyl)ethyl]-isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 27% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91-10.82 (m, 1H), 8.91-8.85 (m, 1H), 8.56-8.44 (m, 2H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.63-7.17 (m, 8H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 380.5 (M + 1), 382.3 (M + 2).

EXAMPLE 1.4

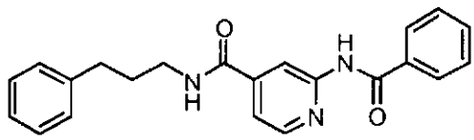
Synthesis of 2-benzamido-*N*-phenethylisonicotinamide



Following the procedure as described in Example 1, making variations as required to replace (4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine with 2-phenylethanamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, 2-benzamido-*N*-phenethylisonicotinamide was obtained as a colorless solid in 67% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.90-8.86 (m, 1H), 8.55-8.50 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 4H), 7.34-7.18 (m, 5H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 346.5 (M + 1).

EXAMPLE 1.5

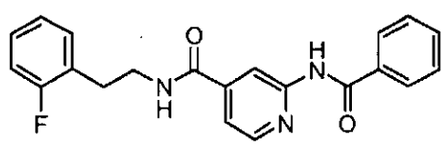
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(3-phenylpropyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 1, making variations as required to replace (4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine with 3-phenylpropan-1-amine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, 2-benzamido-*N*-(3-phenylpropyl)-isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 72% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 4H), 7.32-7.16 (m, 5H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 360.5 (M + 1).

EXAMPLE 1.6

Synthesis of 2-benzamido-*N*-[2-(2-fluorophenyl)ethyl]isonicotinamide

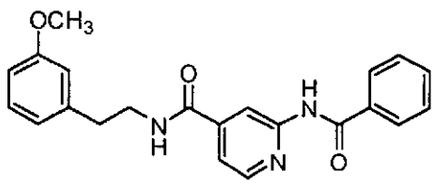


Following the procedure as described in Example 1, making variations as required to replace (4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine with 2-(2-

fluorophenyl)ethanamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, 2-benzamido-*N*-[2-(2-fluorophenyl)ethyl]-isonicotinamide was obtained as a colorless 2H), 3.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 364.6 (M + 1).

EXAMPLE 1.7

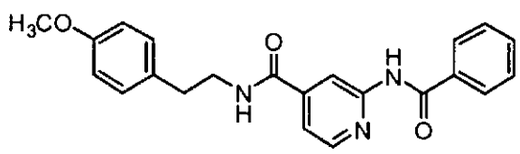
Synthesis of 2-benzamido-*N*-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 1, making variations as required to replace (4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine with 2-(3-methoxyphenyl) ethanamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, 2-benzamido-*N*-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 45% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.63-7.48 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 376.5 (M + 1).

EXAMPLE 1.8

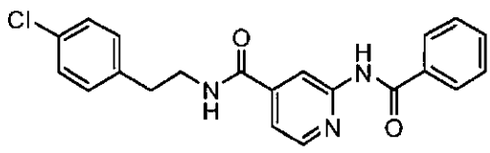
Synthesis of 2-benzamido-*N*-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 1, making variations as required to replace (4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine with 2-(4-methoxyphenyl) ethanamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, 2-benzamido-*N*-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 48% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.62-7.43 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 4H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.45-6.43 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 376.5 (M + 1).

EXAMPLE 1.9

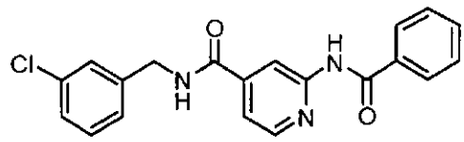
Synthesis of 2-benzamido-*N*-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 1, making variations as required to replace (4-(trifluoromethyl)phenyl)methanamine with 2-(4-chlorophenyl)ethanamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, 2-benzamido-*N*-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 52% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.82-8.05 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 2H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.63-7.46 (m, 4H), 7.38-7.27 (m, 4H), 3.51-3.49 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 380.4 (M + 1), 382.3 (M + 2).

EXAMPLE 2

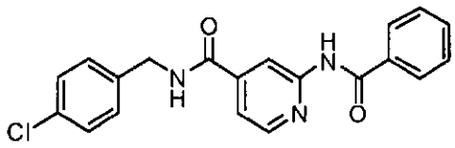
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(3-chlorobenzyl)isonicotinamide



A solution of 2-benzamidoisonicotinic (isobutyl carbonic) anhydride (6.25 mL, 0.07 M *N,N'*-dimethyl formamide solution, 0.41 mmol) was added to a solution of 3-chlorobenzylamine (0.06 g, 0.41 mmol) in *N,N'*-dimethylformamide (0.8 mL) at ambient temperature. The resulting solution was stirred for 44 hours, diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (3 x 20 mL) and water (20 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluted with 20-60% ethyl acetate in hexanes, triturated with diethyl ether to give 2-benzamido-*N*-(3-chlorobenzyl)isonicotinamide as a colorless solid (0.03 g, 22%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.40 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.43-7.27 (m, 4H), 4.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 366.4 (M + 1), 368.5 (M + 2).

EXAMPLE 2.1

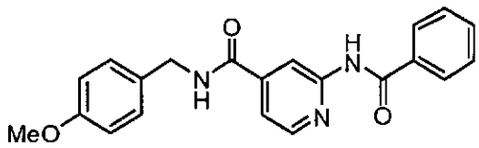
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(4-chlorobenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 2, making variations as required to replace 3-chlorobenzylamine with 4-chlorobenzylamine to react with 2-benzamidoisonicotinic (isobutyl carbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(4-chlorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 26% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 5.1, 0.5 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.44-7.34 (m, 4H), 4.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 366.4 (M + 1), 368.5 (M + 2).

EXAMPLE 2.2

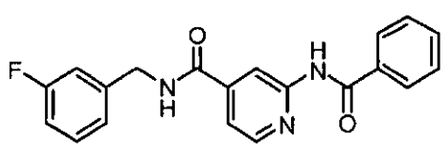
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(4-methoxybenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 2, making variations as required to replace 3-chlorobenzylamine with 4-methoxybenzylamine to react with 2-benzamidoisonicotinic (isobutylcarbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(4-methoxybenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 26% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EXAMPLE 2.3

Synthesis of 2-benzamido-*N*-(3-fluorobenzyl)isonicotinamide

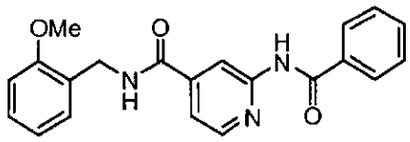


Following the procedure as described in Example 2, making variations as

required to replace 3-chlorobenzylamine with 3-fluorobenzylamine to react with 2-benzamidoisonicotinic (isobutylcarbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(3-fluorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 17% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (dd, *J* = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.21-7.04 (m, 3H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 350.6 (M + 1).

EXAMPLE 2.4

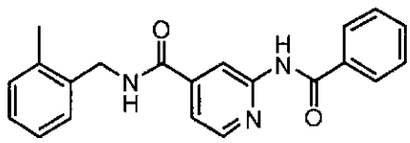
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(2-methoxybenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 2, making variations as required to replace 3-chlorobenzylamine with 2-methoxybenzylamine to react with 2-benzamidoisonicotinic (isobutylcarbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(2-methoxybenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 14% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.17 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EXAMPLE 2.5

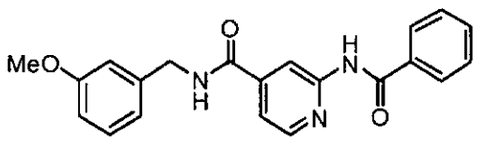
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(2-methylbenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 2, making variations as required to replace 3-chlorobenzylamine with 2-methylbenzylamine to react with 2-benzamidoisonicotinic (isobutylcarbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(2-methylbenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 14% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.22 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.29-7.15 (m, 4H), 4.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 346.6 (M + 1).

EXAMPLE 2.6

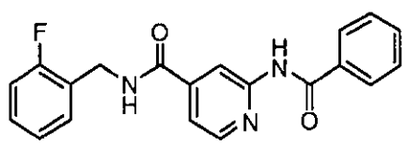
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(3-methoxybenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 2, making variations as required to replace 3-chlorobenzylamine with 3-methoxylbenzylamine to react with 2-benzamidoisonicotinic (isobutylcarbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(3-methoxybenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 30% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EXAMPLE 2.7

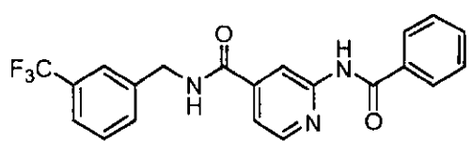
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(2-fluorobenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 2, making variations as required to replace 3-chlorobenzylamine with 2-fluorobenzylamine to react with 2-benzamidoisonicotinic (isobutylcarbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(2-fluorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 35% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.66-7.47 (m, 4H), 7.44-7.28 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 350.5 (M + 1).

EXAMPLE 2.8

Synthesis of 2-benzamido-*N*-(3-(trifluoromethyl)benzyl)isonicotinamide

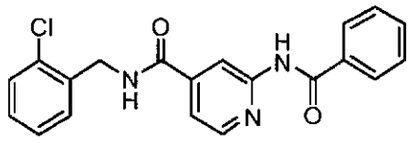


Following the procedure as described in Example 2, making variations as

required to replace 3-chlorobenzylamine with 3-trifluoromethylbenzylamine to react with 2-benzamidoisonicotinic (isobutylcarbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(3-(trifluoromethyl)benzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 18% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.73-7.49 (m, 8H), 4.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 400.5 (M + 1).

EXAMPLE 2.9

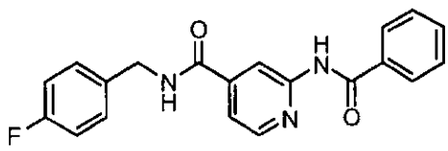
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(2-chlorobenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 2, making variations as required to replace 3-chlorobenzylamine with 2-chlorobenzylamine to react with 2-benzamidoisonicotinic (isobutylcarbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(2-chlorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 30% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.66-7.28 (m, 8H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 366.5 (M + 1), 368.5 (M + 2).

EXAMPLE 2.10

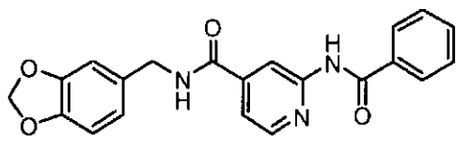
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 2, making variations as required to replace 3-chlorobenzylamine with 4-fluorobenzylamine to react with 2-benzamidoisonicotinic (isobutylcarbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 18% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.68-7.47 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 4.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 350.5 (M + 1).

EXAMPLE 2.11

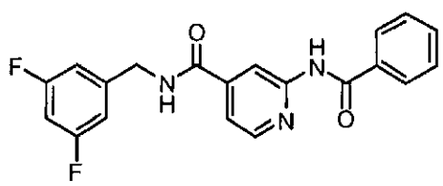
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 2, making variations as required to replace 3-chlorobenzylamine with piperonylamine to react with 2-benzamido-isonicotinic(isobutylcarbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 39% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 6.93-6.79 (m, 3H), 5.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 376.4 (M + 1).

EXAMPLE 2.12

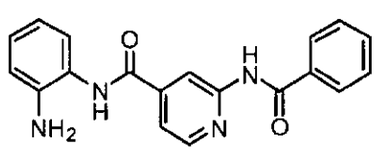
Synthesis of 2-benzamido-*N*-(3,5-difluorobenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 2, making variations as required to replace 3-chlorobenzylamine with 3,5-difluorobenzylamine to react with 2-benzamidoisonicotinic(isobutylcarbonic) anhydride, 2-benzamido-*N*-(3,5-difluorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 38% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.41 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.19-7.02 (m, 3H), 4.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 368.5 (M + 1).

EXAMPLE 3

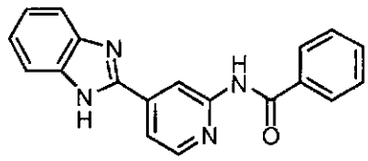
Synthesis of *N*-(2-aminophenyl)-2-benzamidoisonicotinamide



A solution of 2-benzamidoisonicotinic acid (0.50 g, 2.06 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (1.10 mL, 6.32 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.418 g, 3.09 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.59 g, 3.09 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (25 mL) was stirred for 15 minutes at ambient temperature and 1,2-phenylendiamine (0.22 g, 2.06 mmol) was added. The resulting solution was stirred for 20 hours at ambient temperature, diluted with ethyl acetate (75 mL), washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (50 mL) and water (50 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with diethyl ether to give *N*-(2-aminophenyl)-2-benzamidoisonicotinamide as an off-white solid (0.37 g, 53%): MS (ES+) *m/z* 333.5 (M + 1).

EXAMPLE 4

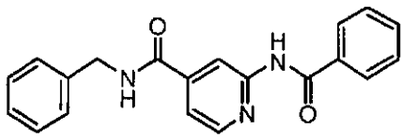
Synthesis of *N*-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



To a solution of *N*-(2-aminophenyl)-2-benzamidoisonicotinamide (0.18 g, 0.53 mmol) in toluene (10 mL) was added phosphorus oxychloride (0.14 mL, 1.57 mmol) at ambient temperature. The resulting solution was refluxed for 5 hours, cooled to ambient temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in 1 M aqueous sodium hydroxide solution (50 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was purified by column chromatography eluting with 20-100% ethyl acetate in hexanes to give *N*-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide as a pale yellow solid (0.02 g, 9%): mp 145-146 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.66-7.51 (m, 4H), 7.30 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 315.5 (M + 1).

EXAMPLE 5

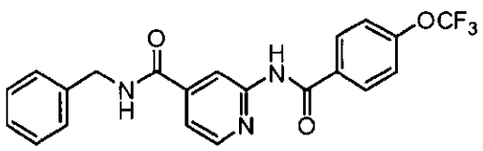
Synthesis of 2-benzamido-*N*-benzylisonicotinamide



To a solution of 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide (0.23 g, 0.43 mmol), dimethylaminopyridine (0.01 g, 0.08 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.3 mL, 1.7 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) at 0 °C was added benzoyl chloride (0.12 mL, 1.00 mmol). The resulting solution was warmed to ambient temperature and stirred for 18 hours, diluted with ethyl acetate (30 mL), washed with water (20 mL) and brine (20 mL). The organic solution was dried over anhydrous sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography to give 2-benzamido-*N*-benzylisonicotinamide (0.02 g, 15%): mp 174-176 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.60-7.32 (m, 9H), 6.73 (br s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 165.0, 151.9, 148.3, 144.4, 137.4, 133.5, 132.7, 129.0, 128.8, 128.0, 127.8, 127.2, 118.6, 110.5, 44.3; MS (ES+) *m/z* 332.5 (M + 1).

EXAMPLE 5.1

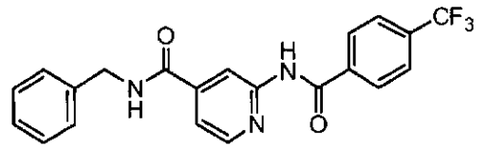
Synthesis of *N*-benzyl-2-(4-trifluoromethoxybenzoylamino)isonicotinamide



Following the procedure as describe in preparation of Example 5, making variations as required to replace benzoyl chloride with 4-(trifluoromethoxy)benzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(4-trifluoromethoxybenzoylamino)isonicotinamide was obtained in 6% yield: mp 151-153 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 7H), 6.75 (br s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.1, 164.5, 152.2, 151.8, 148.9, 144.2, 137.4, 132.0, 129.1, 128.8, 128.0, 127.8, 121.9, 120.8, 118.7, 118.5, 115.1, 110.5, 44.2; MS (ES+) *m/z* 416.4 (M + 1).

EXAMPLE 5.2

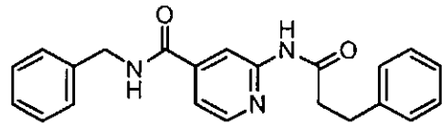
Synthesis of *N*-benzyl-2-(4-trifluoromethylbenzoylamino)isonicotinamide



Following the procedure as describe in preparation of Example 5, variations as required to replace benzoyl chloride with 4-(trifluoromethy)benzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(4-trifluoromethylbenzoylamino)-isonicotinamide was obtained in 60% yield: mp 181-183 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.38-7.15 (m, 5H), 6.98 (br s, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 400.4 (M + 1).

EXAMPLE 5.3

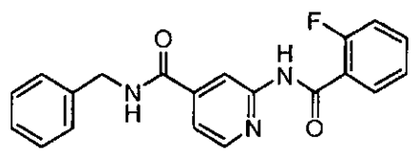
Synthesis of *N*-benzyl-2-(3-phenylpropanamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in preparation of Example 5, making variations as required to replace benzoyl chloride with hydrocinnamoyl chloride, to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(3-phenylpropanamido)-isonicotinamide was obtained in 42% yield: mp 177-179 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.63 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.46-8.36 (m, 2H), 7.54-7.14 (m, 11H), 4.43 (s, 2H), 2.86-2.68 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 360.6 (M + 1).

EXAMPLE 6

Synthesis of *N*-benzyl-2-(2-fluorobenzamido)isonicotinamide

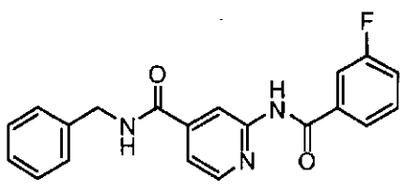


To a solution of 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide (0.10 g, 0.44 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.01 g, 0.08 mmol) in pyridine (3.0 mL) was added 2-

fluorobenzoyl chloride (0.07 g, 0.44 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 16 hours, diluted with dichloromethane (25 mL), washed with water (2 x 25 mL) and brine (10 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with 45% ethyl acetate in hexanes to give *N*-benzyl-2-(2-fluorobenzamido)isonicotinamide as a colorless solid (0.07 g, 44%): mp 175-176 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 2H), 7.35-7.16 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 165.2, 162.1, 161.9, 158.8, 151.7, 148.8, 144.1, 137.5, 134.5, 134.4, 131.9, 128.8, 127.7, 125.1, 120.7, 118.8, 116.6, 116.3, 111.0, 44.2; MS (ES+) *m/z* 350.6 (M + 1).

EXAMPLE 6.1

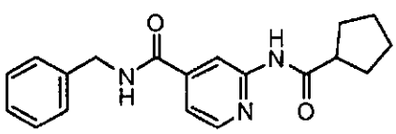
Synthesis of *N*-benzyl-2-(3-fluorobenzamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 3-fluorobenzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(3-fluorobenzamido)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 44% yield: mp 140-143 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 6H), 6.76-6.66 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 350.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.2

Synthesis of *N*-benzyl-2-(cyclopentanecarboxamido)isonicotinamide

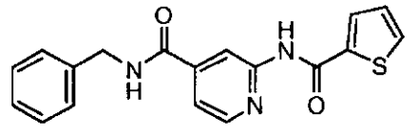


Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with cyclopentanecarbonyl chloride to react with 2-

amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(cyclopentanecarboxamido)-isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 88% yield: mp 55-57 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 6H), 4.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 1.22-0.82 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 165.3, 152.2, 148.2, 144.1, 137.5, 128.7, 128.4, 127.9, 127.6, 118.2, 110.9, 46.4, 44.1, 30.3, 25.9; MS (ES+) *m/z* 324.6 (M + 1).

EXAMPLE 6.3

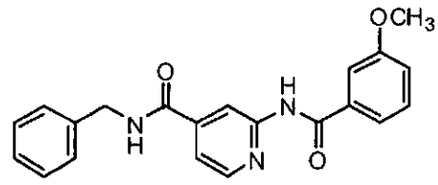
Synthesis of *N*-benzyl-2-(thiophene-2-carboxamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with thiophene-2-carbonyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(thiophene-2-carboxamido)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 73% yield: mp 160-162 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.07 (s, 1H), 9.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 2H), 8.23-8.22 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 6H), 4.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 338.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.4

Synthesis of *N*-benzyl-2-(3-methoxybenzamido)isonicotinamide

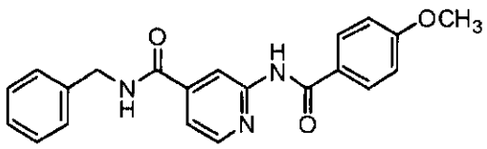


Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 3-methoxybenzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(3-methoxybenzamido)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 46% yield: mp 95-96 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.80 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 165.1, 160.0, 151.9, 148.6,

144.2, 137.4, 135.0, 129.9, 128.8, 128.0, 127.8, 118.9, 118.8, 118.6, 112.4, 110.5, 55.5, 44.2; MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.5

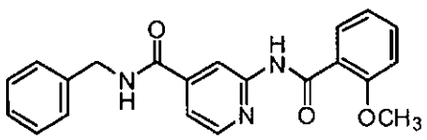
Synthesis of *N*-benzyl-2-(4-methoxybenzamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 4-methoxybenzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(4-methoxybenzamido)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 28% yield: mp 165-166 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.6

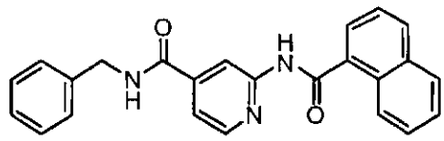
Synthesis of *N*-benzyl-2-(2-methoxybenzamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 2-methoxybenzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(2-methoxybenzamido)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 76% yield: mp 205-207 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.56 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.7

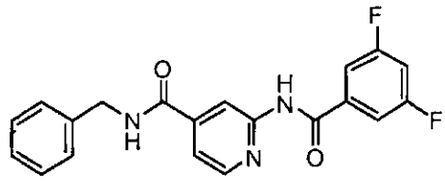
Synthesis of 2-(1-naphthamido)-*N*-benzylisonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 1-naphthoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, 2-(1-naphthamido)-*N*-benzylisonicotinamide was obtained as a colorless solid in 20% yield: mp 65-67 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.70 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29-8.22 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97-7.84 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.50-7.31 (m, 7H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 382.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.8

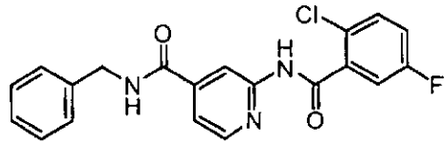
Synthesis of *N*-benzyl-2-(3,5-difluorobenzamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 3,5-difluorobenzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(3,5-difluorobenzamido)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 68% yield: mp 185-187 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.16 (s, 1H), 9.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 5H), 4.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 368.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.9

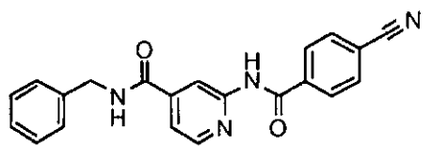
Synthesis of *N*-benzyl-2-(2-chloro-5-fluorobenzamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 2-chloro-5-fluorobenzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(2-chloro-5-fluorobenzamido)-isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 57% yield: mp 180-181 °C (hexanes/ethyl acetate); 1H NMR (300 MHz, CDCl3) (9.15 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.12 (m, 6H), 6.67 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 384.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.10

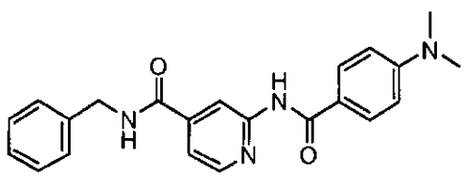
Synthesis of *N*-benzyl-2-(4-cyanobenzamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 4-cyanobenzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(4-cyanobenzamido)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 35% yield: mp 180-181 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 6.69 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 357.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.11

Synthesis of *N*-benzyl-2-(4-(dimethylamino)benzamido)isonicotinamide

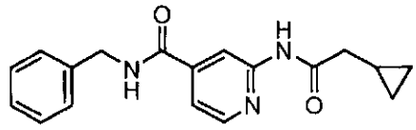


Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 4-(dimethylamino)benzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(4-(dimethylamino)benzamido)-isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 7% yield: mp 160-165 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.28 (t, *J* = 5.9

Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 5H), 6.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H); MS (ES+) *m/z* 375.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.12

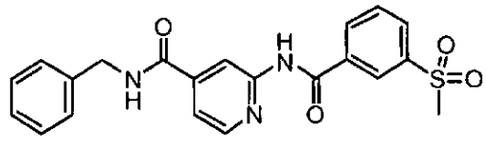
Synthesis of *N*-benzyl-2-(2-cyclopropylacetamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 2-cyclopropylacetyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(2-cyclopropylacetamido)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 57% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 5H), 6.87 (br s, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.08-0.99 (m, 1H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.25 (q, *J* = 4.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 310.6 (M + 1).

EXAMPLE 6.13

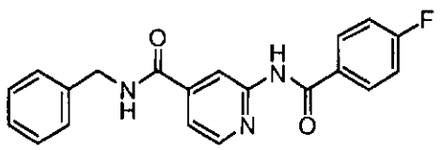
Synthesis of *N*-benzyl-2-(3-(methylsulfonyl)benzamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 3-(methylsulfonyl)benzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(3-(methylsulfonyl)benzamido)-isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 36% yield: mp 170-171 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 9.34 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 2H), 8.30-8.27 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 5H), 4.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 410.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.14

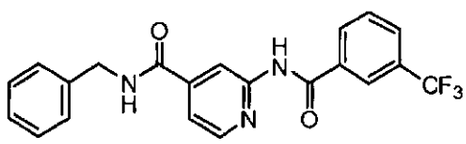
Synthesis of *N*-benzyl-2-(4-fluorobenzamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 4-fluorobenzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(4-fluorobenzamido)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 27% yield: mp 170-171 °C (hexanes/ethyl acetate); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.78-6.65 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 350.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.15

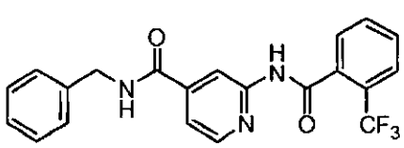
Synthesis of *N*-benzyl-2-(3-(trifluoromethyl)benzamido)isonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making non-critical variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 3-(trifluoromethyl)benzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(3-(trifluoromethyl)benzamido)-isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 80% yield: mp126-128 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41-8.14 (m, 4H), 7.95-7.27 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 400.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.16

Synthesis of *N*-benzyl-2-(3-(trifluoromethyl)benzamido)isonicotinamide

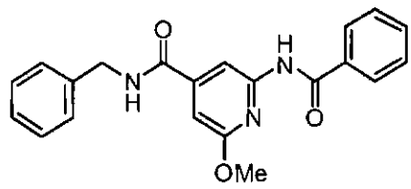


Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with 2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride to react with

2-amino-*N*-benzylisonicotinamide, *N*-benzyl-2-(3-(trifluoromethyl)benzamido)-isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 73% yield: mp 87-88 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82-6.95 (m, 12H), 4.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 400.5 (M + 1).

EXAMPLE 6.17

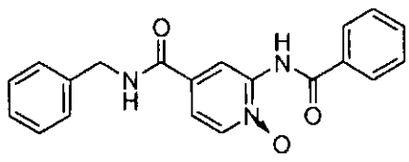
Synthesis of 2-benzamido-*N*-benzyl-6-methoxyisonicotinamide



Following the procedure as describe in Example 6, making variations as required to replace 2-fluorobenzoyl chloride with benzoyl chloride to react with 2-amino-*N*-benzyl-6-methoxyisonicotinamide, 2-benzamido-*N*-benzyl-6-methoxyisonicotinamide was obtained as a colorless solid in 14% yield: mp 132-133 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 165.3, 163.6, 149.8, 147.0, 137.6, 133.8, 132.4, 128.9, 128.7, 127.9, 127.6, 127.1, 105.2, 102.4, 54.0, 44.1; MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EXAMPLE 7

Synthesis of 2-benzamido-*N*-benzylisonicotinamide-1-*N*-oxide

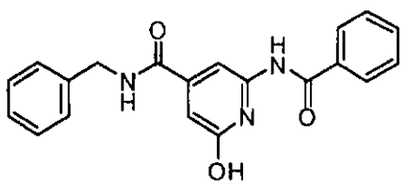


To a solution of 2-benzamido-*N*-benzylisonicotinamide (0.15 g, 0.43 mmol) in chloroform (20 mL) was added 3-chloroperoxybenzoic acid (0.12 g, 0.53 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 18 hours, diluted with ethyl acetate (30 mL), washed with 10% sodium thiosulfate solution (20 mL), saturated sodium bicarbonate solution (20 mL), water (20 mL) and brine (20 mL). The organic solution was dried over anhydrous sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography to give 2-benzamido-*N*-benzylisonicotinamide-1-*N*-oxide as a colorless solid (0.14 g, 90%): mp 198-201 °C; ^{1}H

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.79 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.98-7.85 (m, 2H), 7.63-7.28 (m, 9H), 6.89 (br s, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 348.5 (M + 1).

EXAMPLE 8

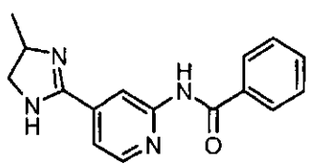
Synthesis of 2-benzamido-*N*-benzyl-6-hydroxyisonicotinamide



To a solution of 2-benzamido-*N*-benzyl-6-methoxyisonicotinamide (0.18 g, 0.50 mmol) and sodium iodide (0.45 g, 3.00 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added chlorotrimethylsilane (0.39 mL, 3.00 mmol) and water (0.1 mL) at 0 °C. The resulting solution was stirred at ambient temperature for 20 hours, quenched with methanol (10 mL), stirred for 10 minutes and concentrated *in* vacuo. The residue was washed with saturated sodium bicarbonate solution (5 mL) and water (5 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to a minimum volume and triturated with ethyl acetate. The solid was filtered and dried *in vacuo* to give 2-benzamido-*N*-benzyl-6-hydroxyisonicotinamide as a colorless solid (0.04 g, 20%): mp 257 °C (dec); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.46-6.59 (m, 12H), 4.37 (br s, 2H); MS (ES+) *m/z* 348.5 (M + 1).

EXAMPLE 9

Synthesis of *N*-(4-(4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide

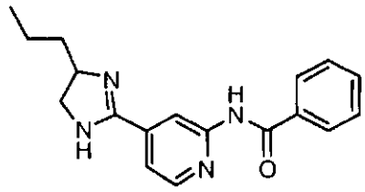


To a solution of 2-benzamidoisonicotinic acid (0.50 g, 2.06 mmol) and 1,2-diaminopropane (0.35 mL, 4.12 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was added phosphorus oxychloride (0.94 mL, 10.30 mmol) dropwise at ambient temperature under nitrogen atmosphere. The resulting solution was refluxed for 15 hours, cooled to ambient temperature and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (50 mL), extracted with dichloromethane

(4 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate followed by 9:1:0.1 ratio of ethyl acetate, methanol and triethyl amine to give *N*-(4-(4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide as a pale yellow foam (0.17 g, 29%): MS (ES+) *m/z* 281.5 (M + 1).

EXAMPLE 9.1

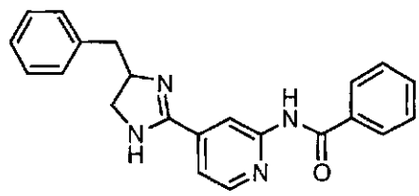
Synthesis of *N*-(4-(4-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



Following the procedure as described in EXAMPLE 9, making variations as required to replace 1,2-diaminopropane with 1,2-diaminopentane to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, *N*-(4-(4-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide was obtained in 20% yield: MS (ES+) *m/z* 309.4 (M + 1).

EXAMPLE 9.2

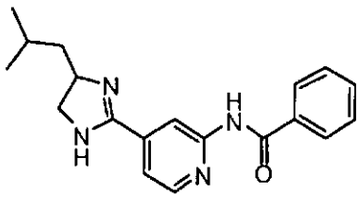
Synthesis of *N*-(4-(4-benzyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



Following the procedure as described in Example 9, making variations as required to replace 1,2-diaminopropane with (S)-3-phenylpropane-1,2-diamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, *N*-(4-(4-benzyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide was obtained in 34% yield: MS (ES+) *m/z* 357.3 (M + 1).

EXAMPLE 9.3

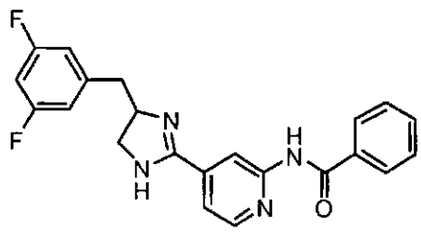
Synthesis of *N*-(4-(4-isobutyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



Following the procedure as described in Example 9, making variations as required to replace 1,2-diaminopropane with (*S*)-4-methylpentane-1,2-diamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, *N*-(4-(4-isobutyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide was obtained in 23% yield: MS (ES+) *m/z* 323.2 (M + 1).

EXAMPLE 9.4

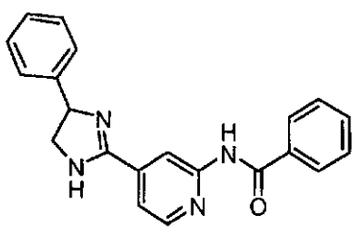
Synthesis of *N*-(4-(4-(3,5-difluorobenzyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



Following the procedure as described in Example 9, making variations as required to replace 1,2-diaminopropane with 3-(3,5-difluorophenyl)propane-1,2-diamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, *N*-(4-(4-(3,5-difluorobenzyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamidewas obtained in 24% yield: MS (ES+) *m/z* 393.2 (M + 1).

EXAMPLE 9.5

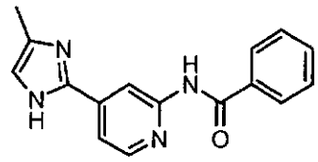
Synthesis of *N*-(4-(4-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



Following the procedure as described in Example 9, making variations as required to replace 1,2-diaminopropane with 1-phenylethane-1,2-diamine to react with 2-benzamidoisonicotinic acid, *N*-(4-(4-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide was obtained in 17% yield: MS (ES+) *m/z* 343.3 (M + 1).

EXAMPLE 10

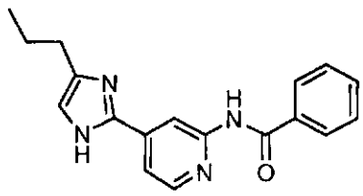
Synthesis of *N*-(4-(4-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



To a solution of oxalyl chloride (0.06 mL, 0.72 mmol) in anhydrous dichloromethane (1.0 mL) was added anhydrous dimethyl sulfoxide (0.09 mL, 1.20 mmol) dropwise at -78 °C under nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred for 10 minutes, followed by dropwise addition of a solution of *N*-(4-(4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide (0.17 g, 0.60 mmol) in anhydrous dichloromethane (1.5 mL). The reaction mixture was stirred for 40 minutes, followed by the addition of anhydrous triethyl amine (0.33 mL, 2.38 mmol), warmed to ambient temperature during 3 hours and partitioned between water (15 mL) and dichloromethane (25 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 25 mL). The organic layer was dried over sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate followed by methanol in ethyl acetate (1:25 ratio) to give *N*-(4-(4-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide as a colorless solid (0.05 g, 38%): mp 133-135 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.64-7.49 (m, 4H), 6.95 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 168.5, 154.1, 149.8, 144.5, 140.8, 135.6, 133.4, 129.8, 128.8, 116.9, 111.4, 11.6; MS (ES+) *m/z* 279.4 (M + 1).

EXAMPLE 10.1

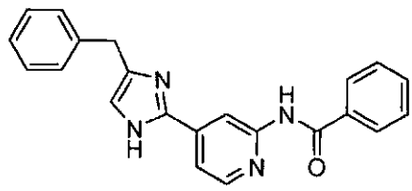
Synthesis of *N*-(4-(4-propyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



Following the procedure as described in Example 10, making variations as required to replace *N*-(4-(4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide with *N*-(4-(4-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide, *N*-(4-(4-propyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide was obtained as a colorless solid in 35% yield: mp 95-97 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 307.3 (M + 1).

EXAMPLE 10.2

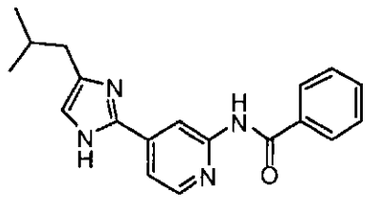
Synthesis of *N*-(4-(4-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



Following the procedure as described in Example 10, making variations as required to replace *N*-(4-(4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide with *N*-(4-(4-benzyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide, *N*-(4-(4-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide was obtained as a colorless solid in 19% yield: mp 110-112 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.30-7.14 (m, 5H), 6.81 (br s, 1H), 3.96 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 355.3 (M + 1).

EXAMPLE 10.3

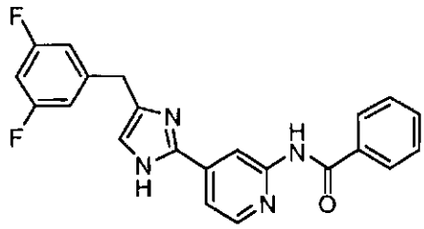
Synthesis of *N*-(4-(4-isobutyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



Following the procedure as described in Example 10, making non-critical variations as required to replace *N*-(4-(4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide with *N*-(4-(4-isobutyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide, *N*-(4-(4-isobutyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide was obtained as a colorless solid in 36% yield: mp 103-105 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.59-7.40 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 2.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.98-1.79 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 321.3 (M + 1).

EXAMPLE 10.4

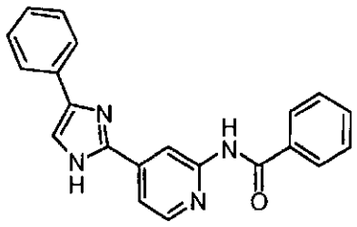
Synthesis of *N*-(4-(4-(3,5-difluorobenzyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



Following the procedure as described in Example 10, making variations as required to replace *N*-(4-(4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide with *N*-(4-(4-(3,5-difluorobenzyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide, *N*-(4-(4-(3,5-difluorobenzyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide was obtained as a colorless solid in 32% yield: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.61-7.40 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 6.66-6.57 (m, 2H), 3.94 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 391.1 (M + 1).

EXAMPLE 10.5

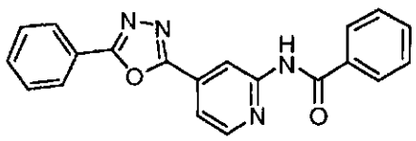
Synthesis of *N*-(4-(4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



Following the procedure as described in Example 10, making variations as required to replace *N*-(4-(4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide with *N*-(4-(4-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide, *N*-(4-(4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide was obtained as a colorless solid in 13% yield: mp 265-267 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 (br s, 1H), 10.88 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.72 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.65-7.36 (m, 6H), 7.28-7.21 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.9, 152.8, 148.5, 143.6, 141.9, 139.1, 134.1, 134.0, 131.9, 128.5, 128.4, 127.9, 126.5, 124.5, 115.8, 115.2, 110.0; MS (ES+) *m/z* 341.3 (M + 1).

EXAMPLE 11

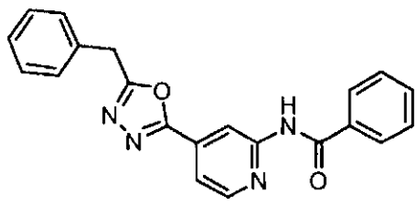
Synthesis of *N*-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide



To a solution of *N*-(4-(2-benzoylhydrazinecarbonyl)pyridin-2-yl)benzamide (0.10 g, 0.27 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added (methoxycarbonylsulfamoyl)-triethylammonium hydroxide (0.35 g, 0.63 mmol) at ambient temperature. The resulting solution was refluxed for 7 hours and concentrated in *vacuo* to dryness. The residue was purified by column chromatography to give *N*-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide (0.03 g 32%): mp 151-155 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03-9.00 (m, 2H), 8.41 (br s, 1H), 8.19-7.97 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 167.6, 164.9, 154.7, 151.1, 135.9, 135.4, 134.7, 134.3, 131.3, 131.1, 129.4, 127.3, 125.4, 119.0, 112.9; MS (ES+) *m/z* 343.5 (M + 1).

EXAMPLE 11.1

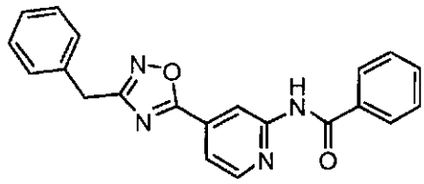
Synthesis of *N*-[4-(5-benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-2-yl]benzamide



Following the procedure as described in Example 11, making variations as required to replace *N*-(4-(2-benzoylhydrazinecarbonyl)pyridin-2-yl)benzamide with *N*-(4-(2-(2-phenylacetyl)hydrazinecarbonyl)pyridin-2-yl)benzamide to react with (methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium hydroxide, *N*-[4-(5-benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-2-yl]benzamide was obtained as a colorless solid in 17% yield: mp 187-189 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 7.39-7.20 (m, 5H), 4.29 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6, 166.0, 163.5, 152.4, 148.4, 133.6, 133.4, 132.7, 129.1, 128.9, 128.8, 127.7, 127.4, 116.9, 111.3, 31.9; MS (ES+) *m/z* 357.2 (M + 1).

EXAMPLE 12

Synthesis of *N*-[4-(3-benzyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-benzamide

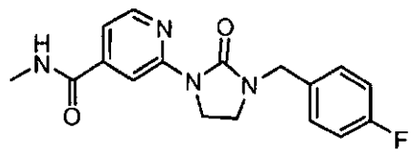


To a solution of 2-benzamidoisonicotinic acid (0.35 g, 1.44 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (0.1 mL) in dichloromethane (5 mL) was added oxalyl chloride (0.15 mL, 1.73 mmol) at ambient temperature. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (2 mL) and added to a solution of *N'*-hydroxy-2-phenylacetimidamide (0.24 g, 1.59 mmol) and pyridine (0.3 mL, 3.70 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (1 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours, diluted with ethyl acetate (40 mL), washed with water (20 mL) and brine (20 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate,

filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in toluene (10 mL), followed by the addition of (methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium hydroxide (0.53 g, 2.16 mmol). The mixture was refluxed for 1 hour and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography to give *N*-[4-(3-benzyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-benzamide as a colorless solid (0.06 g 12%): mp 150-151 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.62-7.48 (m, 3H), 7.39-7.24 (m, 5H), 4.16 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 357.5 (M + 1).

EXAMPLE 13

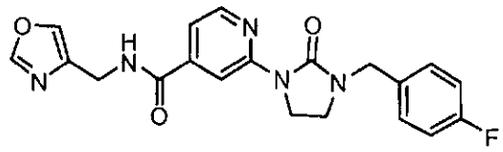
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-methylisonicotinamide



To a solution of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid (0.18 g, 0.56 mmol) and 4-methylmorpholine (0.12 g, 1.18 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (15 mL) was added isobutyl chloroformate (0.10 g, 0.69 mmol) at 0 °C. The resulting solution was stirred at ambient temperature for 3 hours, followed by the addition of methylamine hydrochloride (0.08 g, 1.12 mmol) and 4-methylmorpholine (0.06 g, 0.56 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 17 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography to give 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-methylisonicotinamide as a colorless solid (0.08 g, 43%): mp 118-120 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.47 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.5, 153.0, 148.4, 143.1, 132.1, 129.9, 129.8, 116.1, 115.9, 115.6, 108.8, 47.3, 41.3, 41.0, 26.8; MS (ES+) *m/z* 329.2 (M + 1).

EXAMPLE 14

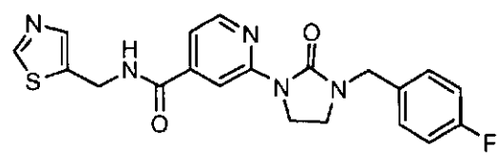
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(oxazol-4-ylmethyl)isonicotinamide



A solution of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid (0.35 g, 1.11 mmol), diisopropylethylamine (0.86 g, 6.66 mmol), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (0.39 g, 2.89 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.28 g, 1.44 mmol) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (10.0 mL) was stirred at ambient temperature for 10 minutes, followed by the addition of oxazol-4-ylmethanamine (0.23 g, 1.67 mmol). The resuting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 17 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (60 mL), washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) solution, water (2 x 10 mL) and brine (10 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography to give 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(oxazol-4-ylmethyl)isonicotinamide as a colorless solid (0.21 g, 49%): mp 197-199 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.35-7.06 (m, 5H), 4.49-4.33 (m, 4H), 3.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.37-3.25 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.6, 163.6, 160.4, 156.8, 153.5, 152.5, 148.4, 143.3, 137.8, 136.6, 133.6, 133.6, 130.4, 130.3, 116.0, 115.7, 115.2, 110.5, 46.6, 41.6, 35.7; MS (ES+) *m/z* 396.3 (M + 1).

EXAMPLE 14.1

Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-5-ylmethyl)isonicotinamide

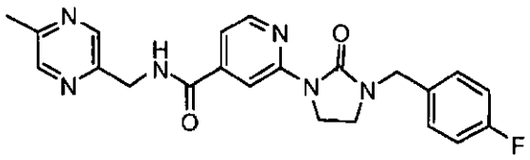


Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with thiazol-5-ylmethanamine to react with

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-5-ylmethyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 43% yield: mp 148-150 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 412.0 (M + 1).

EXAMPLE 14.2

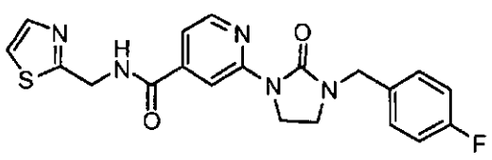
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylpyrazin-2-yl)methyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (5-methylpyrazin-2-yl)methanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylpyrazin-2-yl)methyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 39% yield: mp 169-171 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.39-8.35 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 421.1 (M + 1).

EXAMPLE 14.3

Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)isonicotinamide

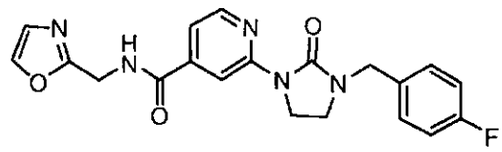


Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with thiazol-2-ylmethanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-

oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 88% yield: mp 123-125 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 5H), 7.04-6.99 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 411.9 (M + 1).

EXAMPLE 14.4

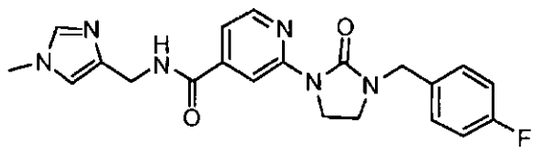
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(oxazol-2-ylmethyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with oxazol-2-ylmethanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(oxazol-2-ylmethyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 49% yield: mp 148-150 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.18-7.07 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 396.0 (M + 1).

EXAMPLE 14.5

Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl)isonicotinamide

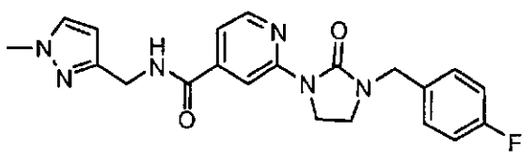


Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 52% yield: mp 174-176 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, *J* =

5.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 409.1 (M + 1).

EXAMPLE 14.6

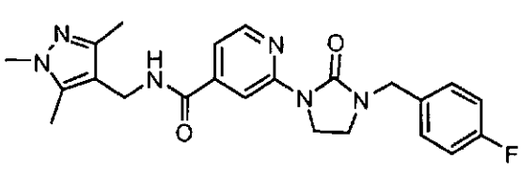
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 30% yield: mp 79-81 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.37(dd, *J* = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 408.8 (M + 1).

EXAMPLE 14.7

Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)isonicotinamide

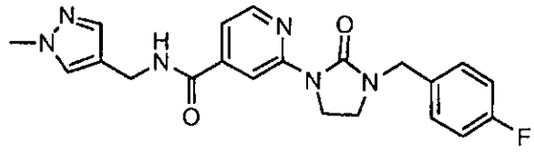


Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 67% yield: mp 179-181 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.37(dd, *J* = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.35 (br s, 1H), 4.40-4.36 (m, 4H),

4.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 436.8 (M + 1).

EXAMPLE 14.8

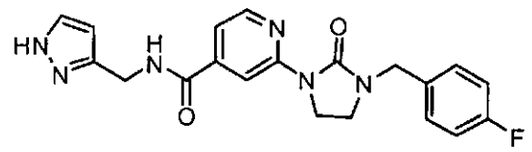
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 23% yield: mp 165-166 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 4.45-4.41 (m, 4H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5, 164.0, 160.7, 157.0, 152.9, 148.2, 143.0, 138.9, 132.1, 132.0, 129.9, 129.8, 116.0, 115.9, 115.6, 109.0, 47.2, 41.3, 41.0, 39.0, 34.5; MS (ES+) *m/z* 408.9 (M + 1).

EXAMPLE 14.9

Synthesis of *N*-((1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide

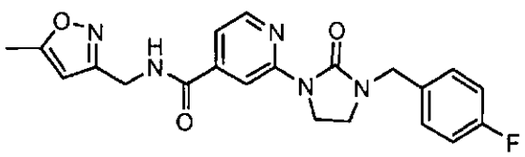


Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (1*H*-pyrazol-3-yl)methanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, *N*-((1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 23% yield: mp 178-180 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.33-8.24 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 3H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H);

MS (ES+) *m/z* 394.9 (M + 1).

EXAMPLE 14.10

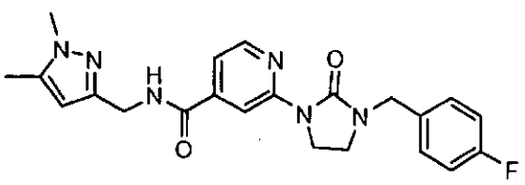
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (5-methylisoxazol-3-yl)methanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 55% yield: mp 153-155 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 409.9 (M + 1).

EXAMPLE 14.11

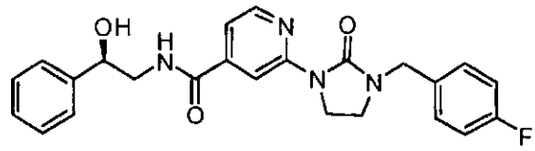
Synthesis of *N*-((1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, *N*-((1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 70% yield: mp 150-152 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 422.9 (M + 1).

EXAMPLE 14.12

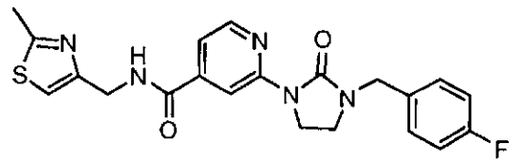
Synthesis of (*R*)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(2-hydroxy-2-phenylethyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (*R*)-2-amino-1-phenylethanol to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, (*R*)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(2-hydroxy-2-phenylethyl)isonicotinamidewas obtained as a colorless solid in 49% yield: mp 97-99 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.39-7.16 (m, 8H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 3H), 4.03-3.87 (m, 3H), 3.46-3.31 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7, 164.0, 160.8, 156.9, 152.6, 148.0, 143.2, 141.9, 131.9, 131.9, 129.9, 129.8, 128.5, 127.8, 125.8, 116.2, 115.9, 115.6, 109.5, 48.1, 47.2, 41.4, 41.0; MS (ES+) *m/z* 434.7 (M + 1).

EXAMPLE 14.13

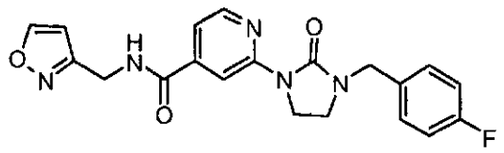
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((2-methylthiazol-4-yl)methyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (2-methylthiazol-4-yl)methanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((2-methylthiazol-4-yl)methyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 26% yield: mp 76-78 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 4H), 4.66 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 425.8 (M + 1).

EXAMPLE 14.14

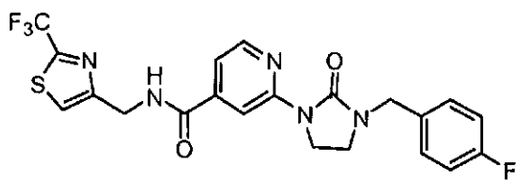
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(isoxazol-3-ylmethyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with isoxazol-3-ylmethanamineto to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(isoxazol-3-ylmethyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 53% yield: mp 127-129 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.37-8.34 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 395.7 (M + 1).

EXAMPLE 14.15

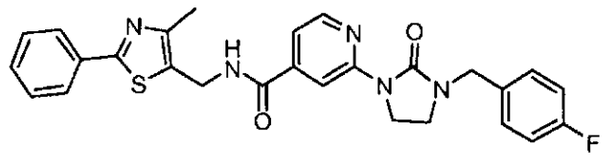
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((2-(trifluoromethyl)thiazol-4-yl)methyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (2-(trifluoromethyl)thiazol-4-yl)methanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((2-(trifluoromethyl)thiazol-4-yl)methyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 30% yield: mp 66-68 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.17-6.99 (m, 3H), 4.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 479.8 (M + 1).

EXAMPLE 14.16

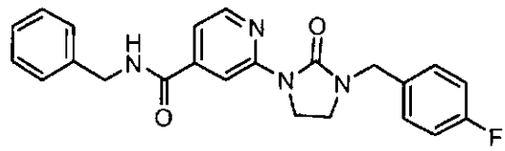
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((4-methyl-2-phenylthiazol-5-yl)methyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 14, making variations as required to replace oxazol-4-ylmethanamine with (4-methyl-2-phenylthiazol-5-yl)methanamine to react with 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((4-methyl-2-phenylthiazol-5-yl)methyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 53% yield: mp 182-184 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.03-6.93 (m, 3H), 4.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1, 165.6, 164.0, 160.7, 157.0, 153.0, 151.1, 148.5, 142.4, 133.6, 132.0, ,129.9, 129.8, 128.9, 127.7, 126.4, 116.0, 115.8, 115.6, 109.0, 47.2, 41.3, 41.0, 35.8, 15.3; MS (ES+) *m/z* 501.9 (M + 1).

EXAMPLE 15

Synthesis of *N*-benzyl-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide

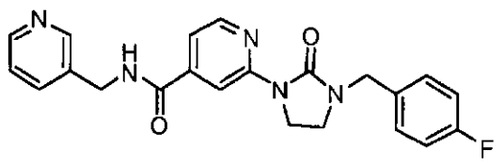


A solution of methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate (0.26 g, 0.78 mmol) and sodium cyanide (78 mg, 1.56 mmol) in benzylamine (5.0 mL) was stirred at 95 °C for 16 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with 0 to 90% of ethyl acetate in hexanes to give *N*-benzyl-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide as a colorless solid (0.19 g, yield 59%): mp 167-169 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.42-7.18 (m, 8H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 164.0, 160.7, 157.0, 153.0, 148.4, 143.0, 137.7, 132.1,

132.0, 129.9, 129.8, 128.8, 128.0, 127.7, 116.1, 115.8, 115.6, 109.0, 47.2, 44.2, 41.3, 41.0; MS (ES+) *m/z* 405.2 (M + 1).

EXAMPLE 15.1

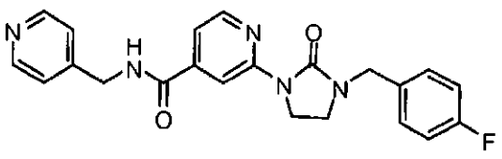
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with pyridin-3-ylmethanamine to react with methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 39% yield: mp 153-155 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 156.8, 153.5, 149.3, 148.7, 148.5, 143.2, 135.7, 135.1, 133.6, 133.6, 130.4, 130.3, 124.0, 116.0, 115.7, 115.2, 110.4, 46.6, 41.6, 41.2, 41.0; MS (ES+) *m/z* 406.2 (M + 1).

EXAMPLE 15.2

Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)isonicotinamide

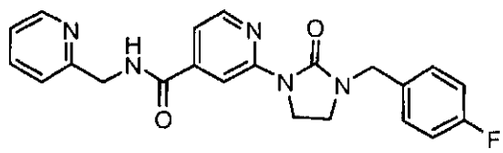


Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with pyridin-4-ylmethanamine to react with methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 42% yield: mp 205-207 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 2H), 8.39 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.18-

7.13 (m, 2H), 4.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.9, 160.4, 156.8, 153.6, 150.1, 148.6, 143.1, 133.6, 133.6, 130.4, 130.3, 122.6, 116.0, 115.7, 115.2, 110.4, 46.6, 42.3, 41.6, 41.2; MS (ES+) m/z 406.0.

EXAMPLE 15.3

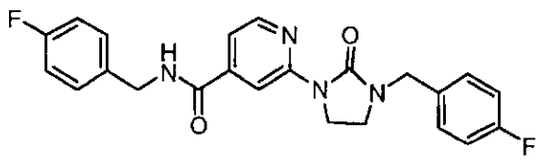
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)isonicotinamide dihydrochloride



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with pyridin-2-ylmethanamine to react with methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)isonicotinamide dihydrochloride was obtained as a colorless solid in 45% yield: mp 141-143 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56-8.41 (m, 2H), 7.99-7.87 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 4.83 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 406.2 (M + 1).

EXAMPLE 15.4

Synthesis of *N*-(4-fluorobenzyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide

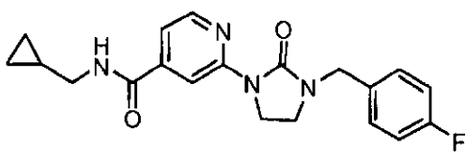


Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with 4-fluorobenzylamine ethanamine to react with methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, *N*-(4-fluorobenzyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 50% yield: mp 173-175 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.1

Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 4H), 7.04-6.96 (m, 4H), 6.84 (br s, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 423.2 (M + 1).

EXAMPLE 15.5

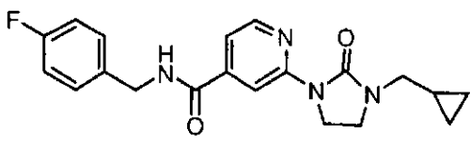
Synthesis of *N*-(cyclopropylmethyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with cyclopropylmethanamine to react with methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, *N*-(cyclopropylmethyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 54% yield: mp 135-137 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.50 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.46-3.26 (m, 4H), 1.08-0.97 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 2H), 0.28-0.23 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 369.2 (M + 1).

EXAMPLE 15.6

Synthesis of 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide

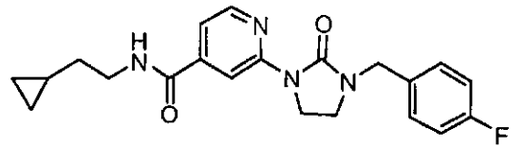


Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with 4-fluorobenzylamine to react with methyl 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 77% yield: mp 150-151 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 3H), 4.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 99-0.85 (m, 1H), 0.59-0.51 (m, 2H), 0.24-0.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7,

163.9, 160.6, 156.9, 153.1, 148.0, 133.6, 133.6, 129.8, 129.7, 115.9, 115.7, 115.4, 108.9, 48.6, 43.4, 41.6, 41.5, 9.0, 3.4; MS (ES+) *m/z* 369.3 (M + 1).

EXAMPLE 15.7

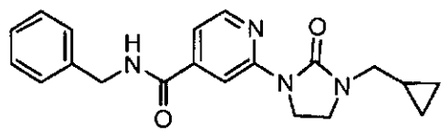
Synthesis of *N*-(2-cyclopropylethyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with 2-cyclopropylethanamine to react with methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, *N*-(2-cyclopropylethyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 70% yield: mp 123-125 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 0.77-0.64 (m, 1H), 0.53-0.45 (m, 2H), 0.11-0.02 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 383.3 (M + 1).

EXAMPLE 15.8

Synthesis of *N*-benzyl-2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide

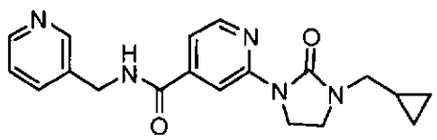


Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate with methyl 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate to react with benzylamine, *N*-benzyl-2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 31% yield: mp 121-123 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 5H), 6.73 (br s, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.57-0.51 (m, 2H), 0.24-0.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 156.9, 153.2, 148.2, 142.9, 137.7, 128.8, 128.0,

127.7, 115.9, 108.8, 48.6, 44.2, 41.6, 41.5, 31.0, 9.0, 3.4; MS (ES+) *m/z* 351.3 (M + 1).

EXAMPLE 15.9

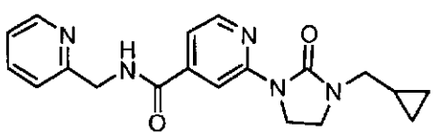
Synthesis of 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate with methyl 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate to react with pyridin-3-ylmethanamine, 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 46% yield: mp 122-123 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.36 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 0.96-0.85 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 2H), 0.21-0.15 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 352.2 (M + 1).

EXAMPLE 15.10

Synthesis of 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)isonicotinamide

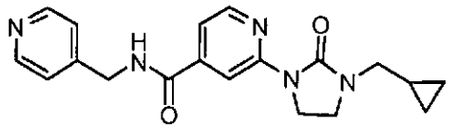


Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate with methyl 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate to react with pyridin-2-ylmethanamine, 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 71% yield: mp 122-123 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.77-7.63 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.57-0.50 (m, 2H), 0.25-0.20 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1, 156.9,

155.7, 153.3, 148.4, 148.2, 142.9, 137.6, 122.7, 122.6, 115.5, 109.5, 48.6, 44.5, 41.6, 41.5, 9.1, 3.4; MS (ES+) *m/z* 352.3 (M + 1).

EXAMPLE 15.11

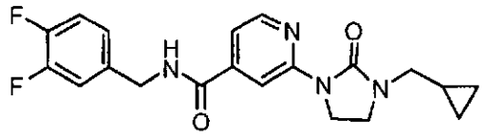
Synthesis of 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate with methyl 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate to react with pyridin-4-ylmethanamine, 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 60% yield: mp 160-162 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.7-8.52 (m, 3H), 8.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 3H), 4.60 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.60-0.49 (m, 2H), 0.29-0.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166.2, 156.9, 153.2, 149.8, 148.5, 147.3, 142.2, 122.5, 115.8, 108.8, 48.6, 42.8, 41.6, 41.5, 9.0, 3.4; MS (ES+) *m/z* 352.3 (M + 1).

EXAMPLE 15.12

Synthesis of 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(3,4-difluorobenzyl)isonicotinamide

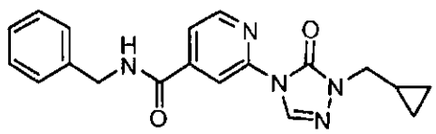


Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate with methyl 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate to react with 3,4-difluorobenzylamine, 2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(3,4-difluorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 49% yield: mp 134-136 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.17-7.00 (m, 4H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 8.1

Hz, 2H), 3.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.58-0.52 (m, 2H), 0.24-0.19 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 387.3 (M + 1).

EXAMPLE 15.13

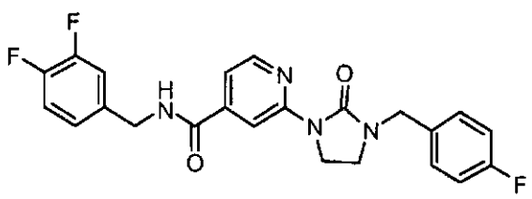
Synthesis of *N*-benzyl-2-(1-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate and with methyl 2-(1-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate to react with benzylamine, *N*-benzyl-2-(1-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 38% yield: mp 137-139 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.85 (br s, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.29-1.16 (m, 1H), 0.59-0.53 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.5, 151.2, 149.3, 147.9, 144.6, 137.3, 132.2, 128.9, 128.1, 127.9, 120.7, 109.3, 50.2, 44.4, 10.2, 3.6; MS (ES+) *m/z* 350.3 (M + 1).

EXAMPLE 15.14

Synthesis of *N*-(3,4-difluorobenzyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide

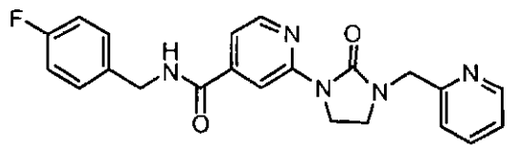


Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with 3,4-difluorobenzylamine to react with methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate, *N*-(3,4-difluorobenzyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 34% yield: mp 182-183 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.24-6.99 (m, 9H), 4.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz,

2H), 3.37 (t, J = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 157.0, 153.0, 148.4, 142.6, 131.9, 129.9, 129.7, 123.9, 117.6, 117.4, 117.0, 116.8, 116.1, 115.9, 115.6, 108.9, 47.2, 43.1, 41.3, 41.1; MS (ES+) *m/z* 440.9 (M + 1).

EXAMPLE 15.15

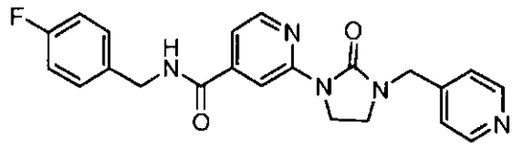
Synthesis of *N*-(4-fluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with 4-fluorobenzylamine to react with methyl 2-(2-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinate, the title compound was obtained as a colorless solid in 52% yield: mp 141-142 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.53 (m, 2H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.68-6.86 (m, 9H), 4.57-4.54 (m, 4H), 4.06 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 405.7 (M + 1).

EXAMPLE 15.16

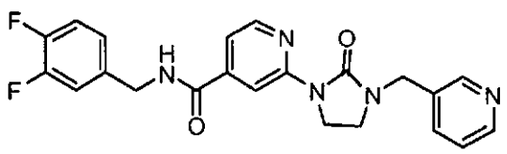
Synthesis of *N*-(4-fluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with 4-fluorobenzylamine to react with methyl 2-(2-oxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinate, *N*-(4-fluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 48% yield: mp 161-163 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67-8.50 (m, 3H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.49-7.20 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 405.8 (M + 1).

EXAMPLE 15.17

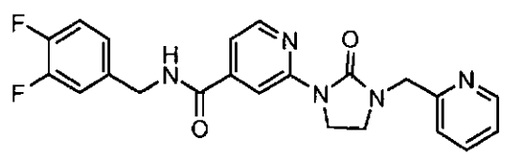
Synthesis of *N*-(3,4-difluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-3-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with 3,4-difluorobenzylamine to react with methyl 2-(2-oxo-3-(pyridin-3-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinate, *N*-(3,4-difluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-3-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 59% yield: mp 178-180 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63-8.53 (m, 3H), 8.36 (dd, *J* = 5.4, 0.6 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.17-7.03 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 157.0, 152.9, 149.5, 149.4, 148.5, 142.6, 135.8, 134.9, 131.9, 123.9, 123.8, 117.6, 117.4, 117.0, 116.8, 116.1, 108.9, 45.5, 43.1, 41.3, 41.2; MS (ES+) *m/z* 423.9 (M + 1).

EXAMPLE 15.18

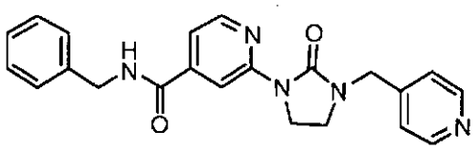
Synthesis of *N*-(3,4-difluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace benzylamine with 3,4-difluorobenzylamine to react with 2-(2-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinate, *N*-(3,4-difluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 61% yield: mp 143-145 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64-8.53 (m, 2H), 8.36-8.35 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.29-7.02 (m, 6H), 4.57-4.52 (m, 4H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 157.2, 156.3, 153.0, 149.5, 148.4, 142.5, 137.1, 134.9, 123.9, 122.7, 122.1, 117.6, 117.3, 117.0, 116.8, 116.0, 108.9, 49.5, 43.0, 41.8, 41.5; MS (ES+) *m/z* 423.9 (M + 1).

EXAMPLE 15.19

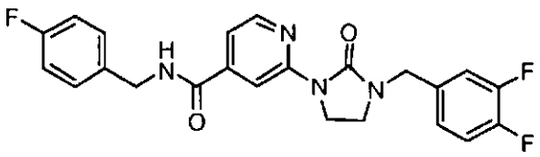
Synthesis of *N*-benzyl-2-(2-oxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate with methyl 2-(2-oxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinate to react with benzylamine, *N*-benzyl-2-(2-oxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 37% yield: mp 154-156 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 2H), 8.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.37-7.18 (m, 8H), 4.45-4.43 (m, 4H), 3.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 387.8 (M + 1).

EXAMPLE 15.20

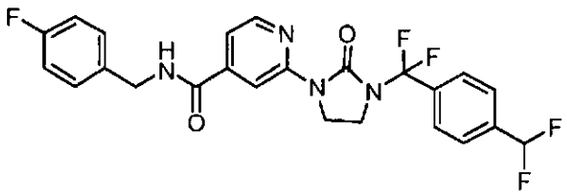
Synthesis of 2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate with methyl 2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate to react with 4-fluorobenzylamine, 2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 40% yield: mp 165-167 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.13-6.97 (m, 5H), 6.80 (br s, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 441.1 (M + 1).

EXAMPLE 15.21

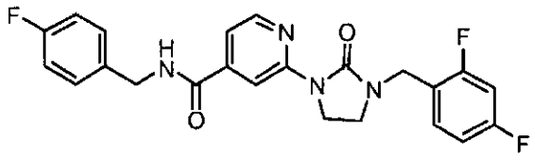
Synthesis of 2-(3-((4-(difluoromethyl)phenyl)difluoromethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate with methyl 2-(3-((4-(difluoromethyl)phenyl)difluoromethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate to react with 4-fluorobenzylamine, 2-(3-((4-(difluoromethyl)phenyl)-difluoromethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 41% yield: mp 173-175 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.86-6.42 (m, 2H), 4.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 490.9 (M + 1).

EXAMPLE 15.22

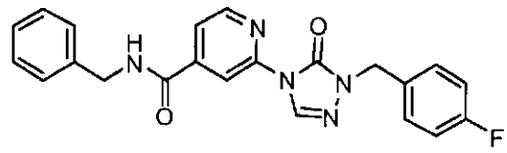
Synthesis of 2-(3-(2,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide



Following the procedure as described in Example 15, making variations as required to replace methyl 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate with methyl 2-(3-(2,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate to react with 4-fluorobenzylamine, 2-(3-(2,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide was obtained as a colorless solid in 55% yield: mp 171-173 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 7.56-7.27 (m, 4H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.92-6.74 (m, 3H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 441.1 (M + 1).

EXAMPLE 16

Synthesis of *N*-benzyl-2-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinamide

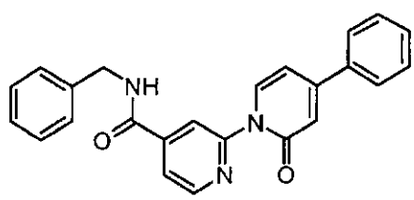


A. To a solution of methyl 2-(5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate (1.68 g, 7.63 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (76 mL) was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.67 g, 16.80 mmol) at 0 °C. The resulting reaction mixture was stirred for 1 hour at 0 °C, followed by the addition of 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene (3.23 g, 17.09 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 48 hours and concentrated *in vacuo* to dryness to give methyl 2-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate, and used in the further reaction without purification

B. A solution of methyl 2-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinate and sodium cyanide (0.80 g, 1.43 mmol) in benzylamine (50 mL) was stirred at 100 °C for 23 hours and at 110 °C for 3 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (30 mL), washed with water (20 mL) and brine (20 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate in dichloromethane (0% to 50%) to give *N*-benzyl-2-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinamide as a colorless solid (0.29 g, 6%): mp 173-175 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.55 (m, 1H), 8.49 (dd, *J* = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 7H), 7.00-6.95 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 403.9.

EXAMPLE 17

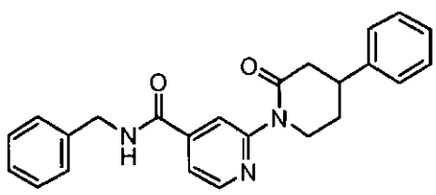
Synthesis of *N*-benzyl-2-(2-oxo-4-phenylpyridin-1(2*H*)-yl)isonicotinamide



A degassed mixture of *N*-benzyl-2-chloroisonicotinamide (0.25 g, 1.01 mmol), 4-phenylpyridin-2(1*H*)-one (0.17 g, 0.91 mmol), potassium carbonate (0.20 g, 1.44 mmol), 8-hydroxyquiniline (0.02 g, 0.14 mmol) and copper(I) iodide (0.03 g, 0.14 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3.0 mL) was heated at 130 °C for 18 hours. The resulting solution was cooled to ambient temperature, quenched with ammonium hydroxide solution (10 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography to give *N*-benzyl-2-(2-oxo-4-phenylpyridin-1(2*H*)-yl)isonicotinamide as a colorless solid (0.10 g, 25%): mp 162-163 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24, (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.36-7.18 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 164.2, 161.6, 152.7, 152.0, 150.2, 143.6, 139.4, 137.4, 136.6, 130.5, 129.6, 128.8, 127.9, 127.4, 127.3, 121.6, 119.9, 116.8, 105.6, 43.3; MS (ES+) *m/z* 382.6 (M +1).

EXAMPLE 18

Synthesis of 2-oxo-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipyridinyl-4'-carboxylic acid benzylamide

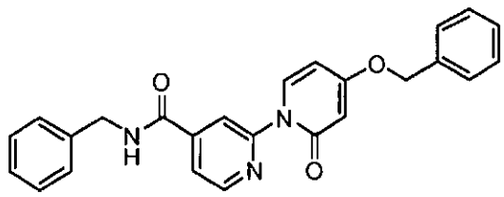


A degassed mixture of *N*-benzyl-2-chloroisonicotinamide (0.05 g, 0.20 mmol), 4-phenylpiperidin-2-one (0.04 g, 0.22 mmol), cesium carbonate (0.20 g, 0.61 mmol) and 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (0.005 g, 0.008 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0.004 g, 0.004 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3.0 mL) was heated at 90 °C for 18 hours and cooled to ambient temperature. The resulting solution was diluted with ethyl acetate (30 mL), washed with water (20 mL) and brine (20 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography to give 2-oxo-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipyridinyl-4'-carboxylic acid benzylamide as a colorless solid (0.06 g, 77%): mp 55-60 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J* =

5.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.40-7.16 (m, 11H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.09-3.84 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 17.5, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 17.5, 11.2 Hz, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6, 165.1, 154.8, 148.7, 143.2, 142.9, 137.8, 128.9, 128.7, 128.1, 127.6, 127.0, 126.5, 119.0, 117.8, 47.4, 44.1, 40.8, 38.6, 30.3; MS (ES+) *m/z* 386.5 (M + 1).

EXAMPLE 19

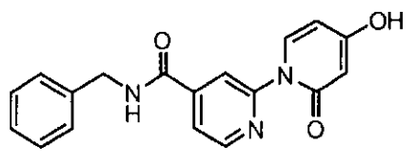
Synthesis of 4-benzyloxy-2-oxo-2*H*-[1,2']bipyridinyl-4'-carboxylic acid benzylamide



A mixture of *N*-benzyl-2-chloroisonicotinamide (1.00 g, 4.06 mmol), copper iodide(I) (0.12 g, 0.61 mmol), 8-hydroxyquinoline (0.09 g, 0.61 mmol), potassium carbonate (0.84 g, 6.09 mmol), 4-(benzyloxy)pyridin-2(1*H*)-one (0.82 g, 4.06 mmol) in *N,N*-dimethyformamide (20 mL) was heated to 110 °C for 16 hours under nitrogen atmosphere and concentrated *in vacuo.* The residue was dissolved in dichloromethane (100 mL), washed with water (100 mL), dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to dryness. The residue was purified by column chromatography eluting with 60-75% ethyl acetate in petroleum ether to give 4-benzyloxy-2-oxo-2*H*-[1,2']bipyridinyl-4'-carboxylic acid benzylamide as colorless solid (0.89 g, 53%): mp 158-161 °C (dichloromethane/hexanes); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 11H), 6.16-6.13 (m, 1H) 5.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 412.2 (M + 1).

EXAMPLE 20

Synthesis of 4-hydroxy-2-oxo-2*H*-[1,2']bipyridinyl-4'-carboxylic acid benzylamide

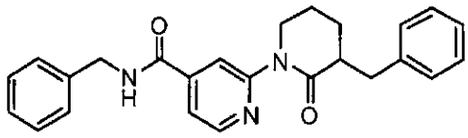


A solution of *N*-benzyl-2-(4-(benzyloxy)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)isonicotinamide (0.88 g, 2.14 mmol) and 20 weight % palladium on activated carbon (0.10 g) in methanol

(50 mL) was stirred in atmospheric pressure of hydrogen for 2 hours. The resulting solution was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from methanol (10 mL) to give 4-hydroxy-2-oxo-2*H*-[1,2']bipyridinyl-4'-carboxylic acid benzylamide as a colorless solid (0.34 g, 50%): mp 102-105 °C (methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.20-6.17 (m, 1H), 5.86 (s, 1H) 4.57 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.6, 164.0, 162.9, 150.8, 147.9, 142.4, 136.5, 135.9, 126.6, 125.7, 125.4, 119.5, 117.9, 100.9, 96.8, 41.8; MS (ES+) *m/z* 322.3 (M + 1).

EXAMPLE 21

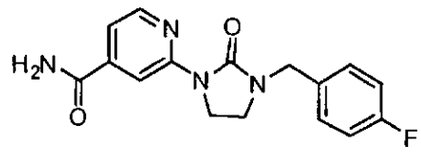
Synthesis of *N*-benzyl-2-(3-benzyl-2-oxopiperidin-1-yl)isonicotinamide



To a solution of *N*-benzyl-2-(2-oxopiperidin-1-yl)isonicotinamide (0.14 g, 0.45 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (15 mL) was added a solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran (0.52 mL, 0.45 mmol) at -78 °C under nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred for 30 minutes at -78 °C, followed by the addition of a solution of benzyl bromide (0.15 g, 0.90 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) dropwise at -78 °C. The reaction mixture was warmed to ambient temperature, stirred for 2 hours, quenched with aqueous saturated ammonium chloride solution (10 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluted with 50-65% ethyl acetate in hexanes to give *N*-benzyl-2-(3-benzyl-2-oxopiperidin-1-yl)isonicotinamide as a colorless solid (0.06 g, 32%): ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.42-7.12 (m, 10H), 4.58 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.1 –1.91 (m, 4H), 1.81-1.58 (m, 3H); MS (ES+) *m/z* 400.5 (M + 1).

EXAMPLE 22

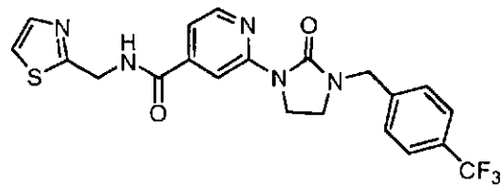
Synthesis of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide



A solution of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinic acid (0.35 g, 1.11 mmol), diisopropylethylamine (0.58 g, 4.44 mmol), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (0.30 g, 2.22 mmol) and O-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.71 g, 2.22 mmol) and ammonium chloride (0.36 g, 6.66 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was stirred at ambient temperature for 23 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL) and water (30 mL). The organic solution was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide as a colorless solid (0.14 g, 40%): mp 206-208 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, 4.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 314.9 (M + 1).

EXAMPLE 23

Synthesis of 2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)isonicotinamide

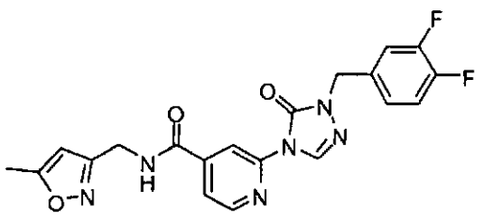


A mixture of 2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinic acid (0.30 g, 1.11 mmol), diisopropylethylamine (0.85 mL, 6.75 mmol), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (0.28 g, 2.07 mmol) and O-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.58 g, 1.81 mmol) and thiazol-2-ylmethanamine (0.19 g, 1.67 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was stirred at ambient temperature for 23 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in a mixture of saturated sodium bicarbonate solution (10 mL) and ether (2.5 mL) and stirred

at ambient temperature overnight. The solid was collected by filtration, washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, ether, hexanes and dried *in vacuo* to afford 2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-isonicotinamide as a colorless solid (0.21 g, 41%): mp 139-141 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 461.9 (M + 1).

EXAMPLE 24

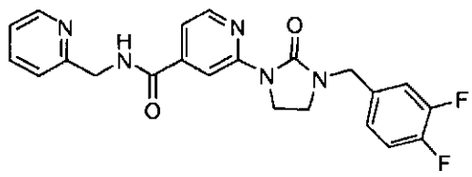
Synthesis of 2-(1-(3,4-Difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide



A mixture of 2-(1-(3,4-difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinic acid (0.22 g, 0.66 mmol), diisopropylethylamine (0.6 mL, 9.57 mmol), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (0.20 g, 1.44 mmol) and O-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.40 g, 1.24 mmol) and (5-methylisoxazol-3-yl)methanamine (0.19 g, 0.99 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was stirred at ambient temperature for 23 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in a mixture of saturated sodium bicarbonate solution (10 mL) and ether (2.5 mL) and stirred at ambient temperature overnight. The solid was collected by filtration, washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, ether, hexanes and dried *in vacuo* to afford 2-(1-(3,4-difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide as a colorless solid (0.20 g, 71% yield): mp 160-161 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.25-7.09 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 427.0 (M + 1).

EXAMPLE 25

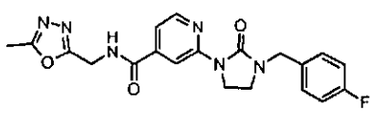
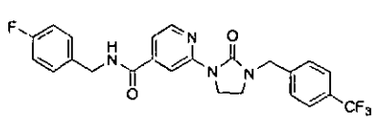
Synthesis of 2-(3-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide

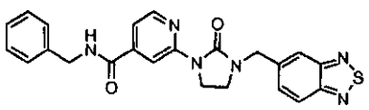
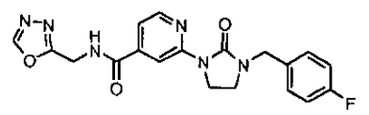
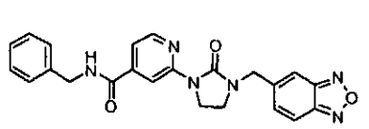
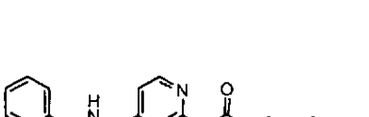


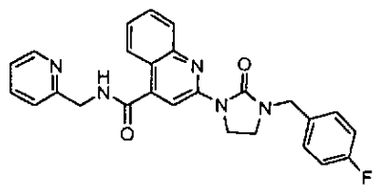
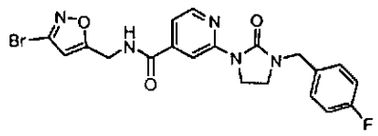
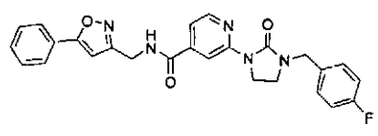
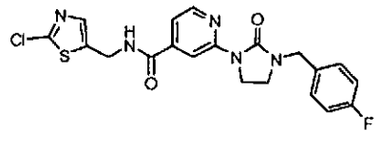
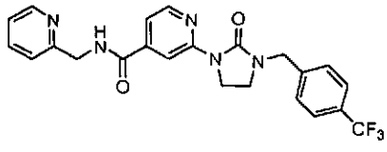
A solution of methyl 2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinate (0.25 g, 0.72 mmol) and sodium cyanide (0.10 g, 2.04 mmol) in pyridin-2-ylmethanamine (3.0 mL) was stirred at 95 °C for 16 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluted with 0 to 90% of ethyl acetate in dichloromethane to give *N*-benzyl-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-isonicotinamide as a colorless solid (0.17 g, yield 54%): mp 99-101 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.44-7.22 (m, 5H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 423.8 (M + 1).

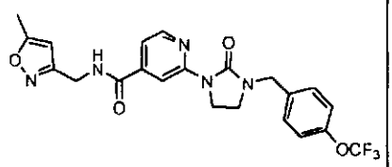
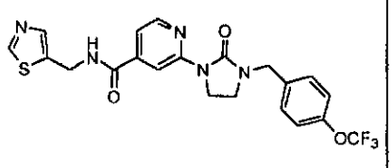
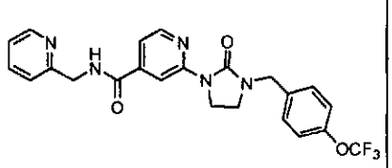
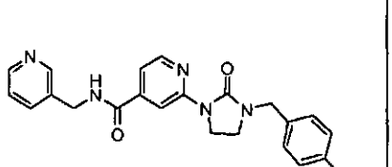
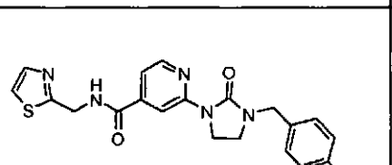
EXAMPLE 26

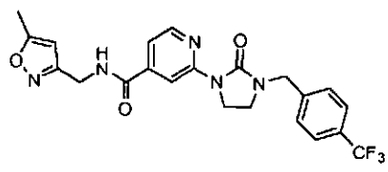
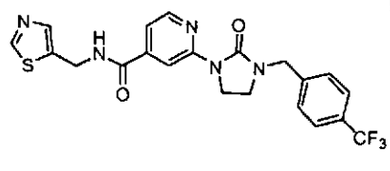
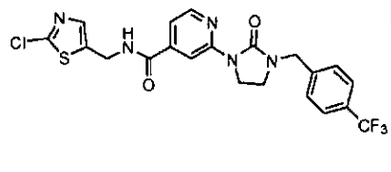
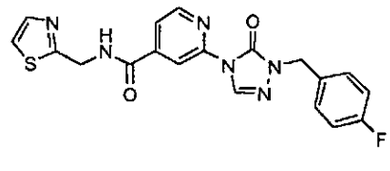
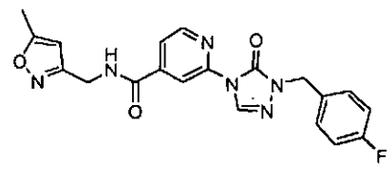
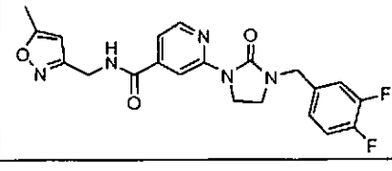
The following compounds were prepared following the procedures as described in above reaction schemes and examples or known by one skilled in the art:

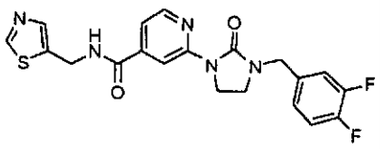
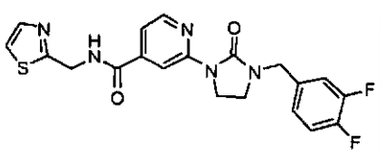
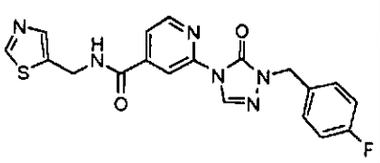
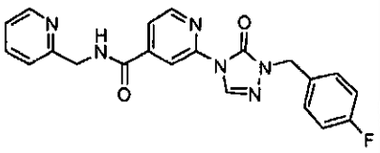
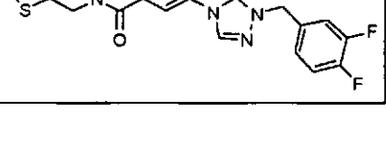
	Structure	Chemical Name	Characterization Data
26.1		2-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl) isonicotinamide	mp 136-138 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H),7.03-6.97 (m, 2H), 4.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 410.8 (M + 1).
26.2		*N*-(4-Fluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 168-170 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.46-7.22 (m, 5H), 7.09-6.91 (m, 2H), 6.81 (br s, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (t,

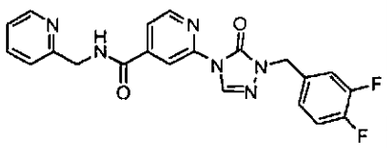
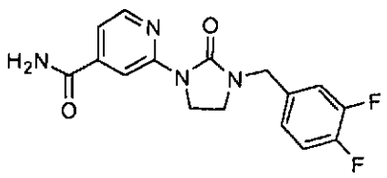
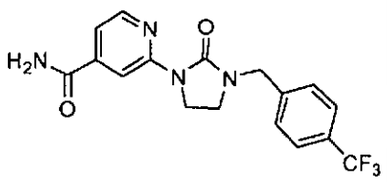
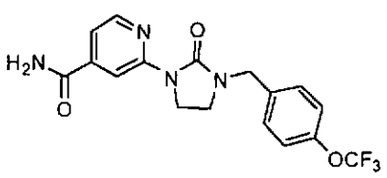
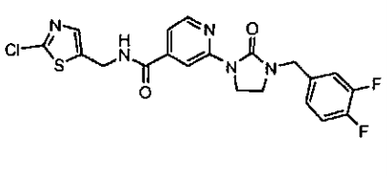
	Structure	Chemical Name	Characterization Data
			J = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 473.0 (M + 1).
26.3		2-(3-(Benzo[*c*][1,2,5]-thiadiazol-5-ylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-benzylisonicotinamide	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.43-7.17 (m, 6H), 6.77 (br s, 1H), 4.63-4.62 (m, 4H), 4.08 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 444.9 (M + 1).
26.4		*N*-((1,3,4-Oxadiazol-2-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 211-213 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.35-7.08 (m, 6H), 4.38 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H); MS (ES+) m/z 396.9 (M + 1).
26.5		2-(3-(Benzo[*c*][1,2,5]-oxadiazol-5-ylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-benzylisonicotinamide	mp 165-167 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42-7.21 (m, 7H), 6.81 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 428.8 (M + 1).
26.6		2-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(1-phenylethyl)-isonicotinamide	mp 115-117 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 8H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 418.8 (M + 1).
26.7		2-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide	mp 163-165 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.38-7.19 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.73 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.01 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H); MS (ES+) m/z 410.7 (M + 1).

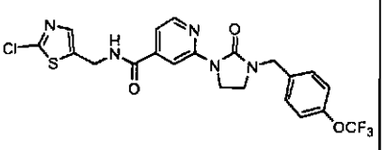
	Structure	Chemical Name	Characterization Data
26.8		2-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)quinoline-4-carboxamide	mp 161-163 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.71-7.56 (m, 3H), 7.43-7.17 (m. 5H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 455.9 (M + 1).
26.9		*N*-((3-Bromoisoxazol-5-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 178-180 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 475.6 (M + 1), 473.6 (M + 1).
26.10		2-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-phenylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide	mp 199-201 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 471.9 (M + 1).
26.11		*N*-((2-Chlorothiazol-5-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 185-186 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 4.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 445.6 (M + 1), 447.5 (M + 1).
26.12		2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide	mp 161-163 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 455.9 (M + 1).

	Structure	Chemical Name	Characterization Data
26.13		*N*-((5-Methylisoxazol-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 129-130 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.19-7.07 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 475.9 (M + 1).
26.14		2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-5-ylmethyl)-isonicotinamide	mp 189-191 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.18-7.04 (m, 3H), 4.81 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 477.7 (M + 1).
26.15		2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide	mp 123-125 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 3H), 4.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 472.0 (M + 1).
26.16		2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-isonicotinamide	mp 185-187 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (br s, 2H), 8.51 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.31-7.16 (m, 5H), 7.04 (br s, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 471.9 (M + 1).
26.17		2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-isonicotinamide	mp 97-99 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 2H), 4.94 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 477.8 (M + 1).

	Structure	Chemical Name	Characterization Data
26.18		*N*-((5-Methylisoxazol-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 153-155 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 459.8 (M + 1).
26.19		2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-5-ylmethyl)-isonicotinamide	mp 163-165 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.18 (br s, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 461.8 (M + 1).
26.20		*N*-((2-Chlorothiazol-5-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 209-211 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 495.8 (M + 1), 497.7 (M + 1).
26.21		2-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-isonicotinamide	mp 170-172 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.70-8.60 (m, 3H), 7.77-7.61 (m, 3H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.96 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 410.8 (M + 1).
26.22		2-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide	mp 198-200 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.69-8.56 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 408.8 (M + 1).
26.23		2-(3-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-	mp 153-155°C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.15 (br s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.50-4.49 (m, 4H), 3.95 (t,

	Structure	Chemical Name	Characterization Data
		yl)methyl)-isonicotinamide	*J* = 7.8 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 427.8 (M + 1).
26.24		2-(3-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-5-ylmethyl)-isonicotinamide	mp 111-113 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.15 (br s, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 429.7 (M + 1).
26.25		2-(3-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-isonicotinamide	mp 105-107 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 429.7 (M + 1).
26.26		2-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(thiazol-5-ylmethyl)-isonicotinamide	mp 181-183 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61-8.56 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 410.8 (M + 1).
26.27		2-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide	mp 181-183 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63-8.59 (m, 2H), 8.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 404.9 (M + 1).
26.28		2-(1-(3,4-Difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-	mp 161-163 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* =

	Structure	Chemical Name	Characterization Data
		isonicotinamide	3.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 428.8 (M + 1).
26.29		2-(1-(3,4-Difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (br s, 1H), 8.70-8.48 (m, 4H), 7.81-7.71(m, 2H), 7.41-7.16 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 422.8 (M + 1).
26.30		2-(3-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 195-198 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.36 (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 332.8 (M + 1).
26.31		2-(2-Oxo-3-(4-(Trifluoromethyl)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 167-169 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 6.49 (br s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 364.8 (M + 1).
26.32		2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 175-176 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 380.8 (M + 1).
26.33		*N*-((2-Chlorothiazol-5-yl)methyl)-2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 161-163 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.16-7.00 (m, 3H), 4.67 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 463.8 (M + 1), 465.7 (M + 1).

	Structure	Chemical Name	Characterization Data
26.34		*N*-((2-Chlorothiazol-5-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	mp 184-186 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 5H), 4.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 511.8 (M + 1), 513.7 (M + 1).

EXAMPLE 27

Measuring Stearoyl-CoA Desaturase Inhibition Activity of a Test Compound Using Mouse Liver Microsomes

The identification of compounds of the invention as SCD inhibitors was readily accomplished using the SCD microsomal assay procedure described in Shanklin J. and Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514.

Preparation of Mouse Liver Microsomes:

Male ICR outbread mice, on a high-carbohydrate, low fat diet, under light halothane (15% in mineral oil) anesthesia are sacrificed by exsanguination during periods of high enzyme activity. Livers are immediately rinsed with cold 0.9% NaCl solution, weighed and minced with scissors. All procedures are performed at 4°C unless specified otherwise. Livers are homogenized in a solution (1/3 w/v) containing 0.25 M sucrose, 62 mM potassium phosphate buffer (pH 7.0), 0.15 M KCl, 15 mM *N*-acetyleysteine, 5 mM $MgCl_2$, and 0.1 mM EDTA using 4 strokes of a Potter-Elvehjem tissue homogenizer. The homogenate is centrifuged at 10,400 x g for 20 min to eliminate mitochondria and cellular debris. The supernatant is filtered through a 3-layer cheesecloth and centrifuged at 105,000 x g for 60 min. The microsomal pellet is gently resuspended in the same homogenization solution with a small glass/teflon homogenizer and stored at –70 °C. The absence of mitochondrial contamination is enzymatically assessed. The protein concentration is measured using bovine serum albumin as the standard.

Incubation of Mouse Liver Microsomes with Test Compounds:

Desaturase activity is measured as the release of ^3H_2O from [9,10-^{3}H]stearoyl-CoA. Reactions per assay point conditions are as follows: 2 µL 1.5 mM stearoyl-CoA, 0.25 µL 1 mCi/mL ^{3}H stearoyl CoA, 10 µL 20 mM NADH, 36.75 µL 0.1 M PK buffer (K_2HPO_4/NaH_2PO_4, pH 7.2). The test compound or control solution is added in a 1 µL volume. Reactions are started by adding 50 µL of microsomes (1.25 mg/mL). The plates are mixed and after 15 min incubation on a heating block (25 °C), the reactions are stopped by the addition of 10 µL 60% PCA. An aliquot of 100 µL is then transferred to a filter plate pretreated with charcoal and the plate centrifuged at 4000 rpm for 1 minute. The flow through containing the ^3H_2O released by the SCD1 desaturation reaction is added to scintillation fluid and the radioactivity measured in a Packard TopCount. The data is analysed to identify the IC_{50} for test compounds and reference compounds.

Representative compounds of the invention showed activity as inhibitors of SCD when tested in this assay. The activity was defined in terms of % SCD enzyme activity remaining at the desired concentration of the test compound or as the IC_{50} concentration. The IC_{50} (affinity) of the example compounds toward the stearoyl-CoA desaturase is comprised between around 20 mM and 0.0001 µM or between around 5 µM and 0.0001 µM or between around 1 µM and 0.0001 µM.

The following Table provides data that exemplifies representative compounds and their Microsomal IC_{50} (µM) data.

Example	Compound name	Microsomal IC_{50} (µM)
6.4	*N*-benzyl-2-(3-methoxybenzamido)isonicotinamide	0.13
6.8	*N*-benzyl-2-(3,5-difluorobenzamido)isonicotinamide	0.41
6.11	*N*-benzyl-2-(4-(dimethylamino)benzamido)isonicotinamide	0.02
10.2	*N*-(4-(4-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)benzamide	0.17
14	2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(oxazol-4-ylmethyl)isonicotinamide	0.20
14.2	2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylpyrazin-2-yl)methyl)isonicotinamide	0.08
14.5	2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-imidazol-4-	0.19

	yl)methyl)isonicotinamide	
14.10	2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)isonicotinamide	0.26
15.3	of 2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)isonicotinamide dihydrochloride	0.07
15.4	*N*-(4-fluorobenzyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide	0.02
15.11	2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)isonicotinamide	0.67
15.17	*N*-(3,4-difluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-3-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	0.26
23	2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)-N-(thiazol-2-ylmethyl)isonicotinamide	0.01
24	2-(1-(3,4-Difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5H)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide	0.02
25	2-(3-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide	0.02
26.12	2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide	0.01
26.13	*N*-((5-Methylisoxazol-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	0.01
26.15	2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide	0.05
26.18	*N*-((5-Methylisoxazol-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	0.01
26.19	2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-isonicotinamide	0.01
26.22	2-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide	0.01
26.23	2-(3-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide	0.01
26.27	2-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide	0.12
26.29	2-(1-(3,4-Difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide	0.03
26.30	2-(3-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide	1.10

26.31	2-(2-Oxo-3-(4-(Trifluoromethyl)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	0.18
26.32	2-(2-Oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide	1.20

Those skilled in the art are aware of a variety of modifications to this assay that can be useful for measuring inhibition of stearoyl-CoA desaturase activity in microsomes or in cells by test compounds.

From the foregoing it will be appreciated that, although specific embodiments of the invention have been described herein for purposes of illustration, various modifications may be made without deviating from the spirit and scope of the invention. Accordingly, the invention is not limited except as by the appended claims.

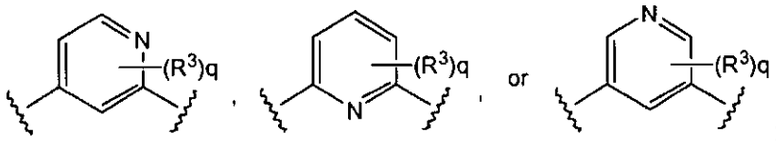
CLAIMS

We Claim:

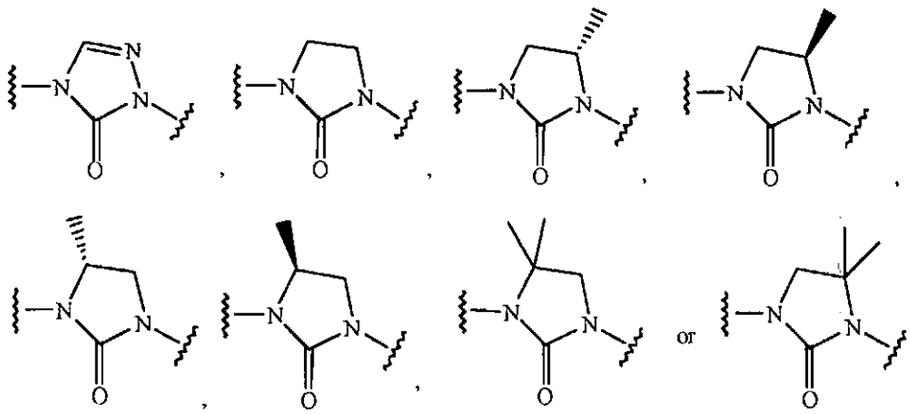
1. A compound of Formula (I):

$$R^1\text{–}W\text{–}P\text{–}Q\text{–}R^2 \qquad (I)$$

wherein P is



Q is



W is $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$ or a direct bond;

n is 1, 2, or 3;

p is 0, 1, 2, to 2n;

q is 0, 1, 2, or 3;

R^1 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

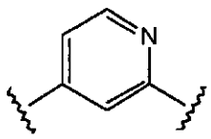
R^2 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, aralkyloxy, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

R^3 is alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl,

heterocyclyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, halo, haloalkyl, trifluoromethoxyl, cyano, hydroxy, or -N(R^8)$_2$;
R^5 and R^{5a} are independently selected from hydrogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl or aralkyl;
or R^5 and R^{5a} are together to form an oxo (=O) group, or to form a cycloaklyl;
R^6 is alkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl, or aralkyl;
or R^5 and R^6 on adjacent carbons are together to form a cycloaklyl, or to form an aryl;
R^7 is hydrogen, alkyl, haloalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl or aralkyl; and
R^8 is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl or aralkyl;

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein P is



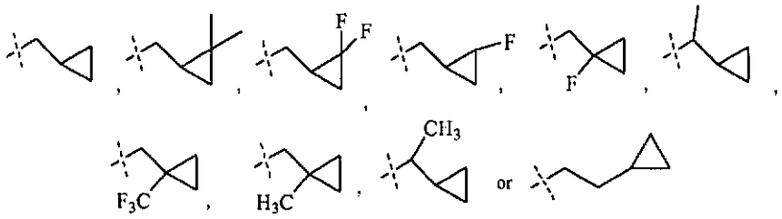
3. The compound according to claim 1 or 2, wherein W is -N(R^8)C(O)-, and R^1 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl or heteroarylalkyl.

4. The compound according to claim 1 or 2, wherein W is a direct bond and R^1 is aryl or heteroaryl.

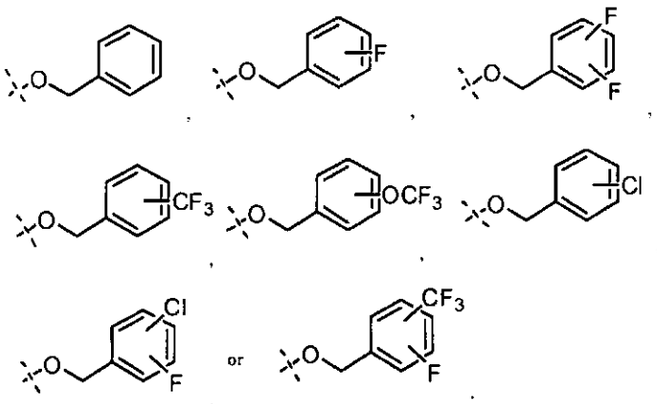
5. The compound according to any of the proceeding claims, wherein R^2 is hydroxy, C_1-C_4 alkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, aralkyl,aralkyloxy or heteroarylalkyl.

6. The compound according to any of the proceeding claims, wherein R^2 is hydroxy, C_1-C_4 alkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, aralkyl, aralkyloxy or heteroarylalkyl, wherein the

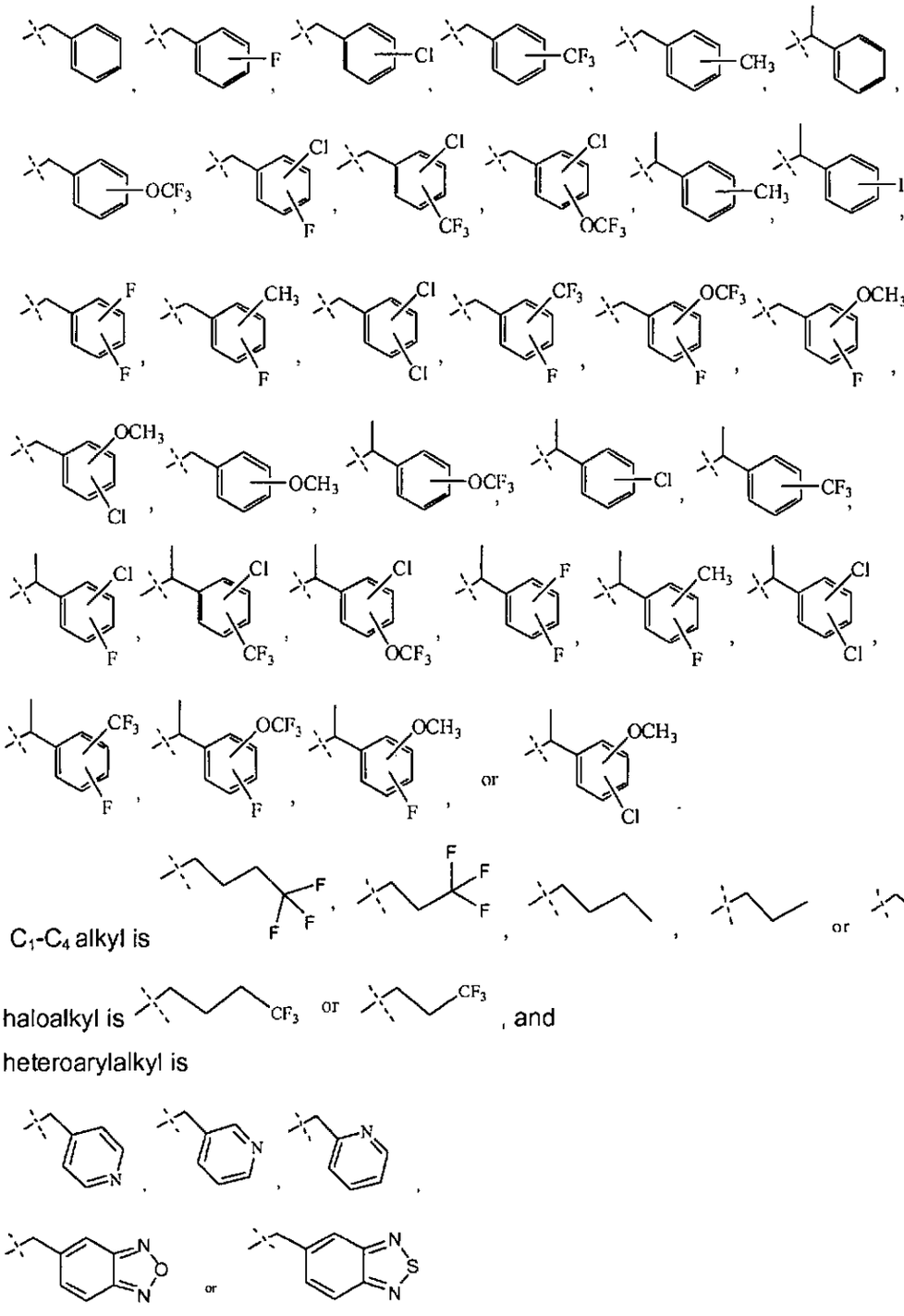
cycloalkylalkyl is



aralkyloxy is



aralkyl is



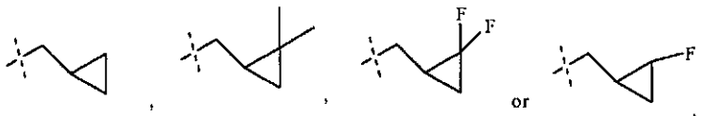
C_1-C_4 alkyl is

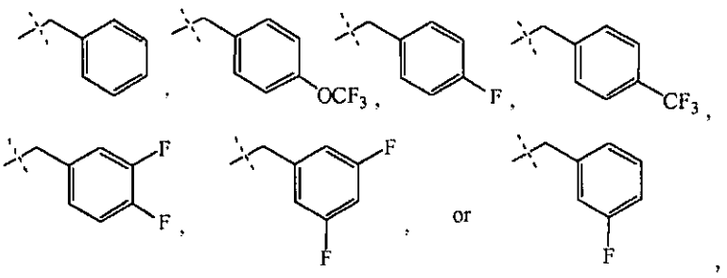
haloalkyl is , and

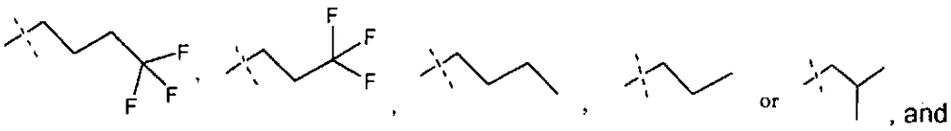
heteroarylalkyl is

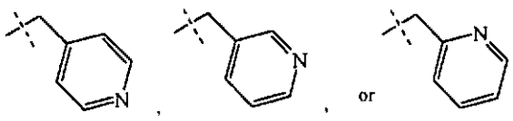
7. The compound according to any of the proceeding claims, wherein

R^2 is C_1-C_4 alkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl or heteroarylalkyl,

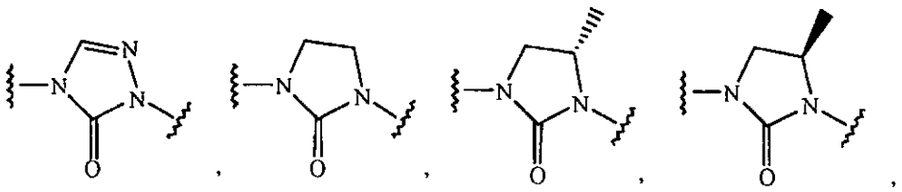
wherein the cycloalkylalkyl is  or ,

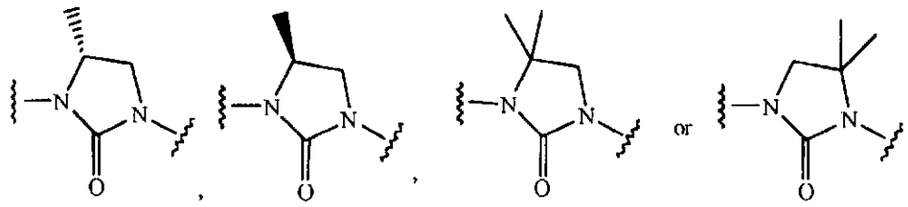
aralkyl is  ,

C_1-C_4 alkyl is  , and

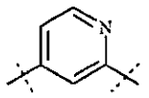
heteroarylalkyl is  .

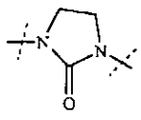
8. The compound according to any of the proceeding claims, wherein Q is





9. The compound according to claim 8, wherein

P is  ;

Q is 

W is -N(R^8)C(O)-;

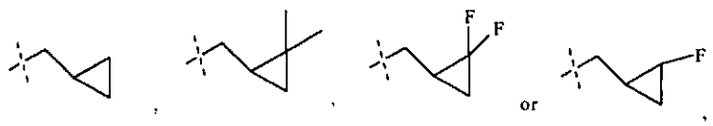
R^1 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^2 is hydroxy, C_1-C_4 alkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, aralkyloxy, heteroaryl or heteroarylalkyl; and

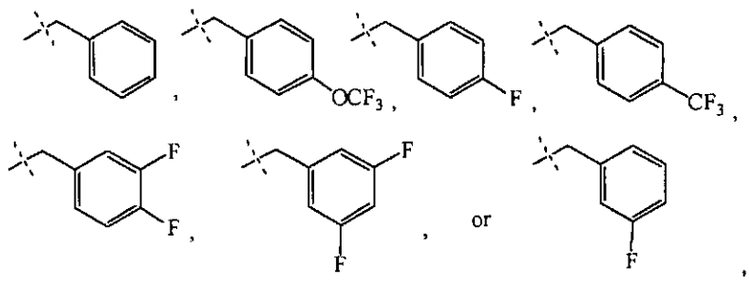
R^8 is hydrogen or C_1-C_4alkyl.

10. The compound according to claim 9, wherein

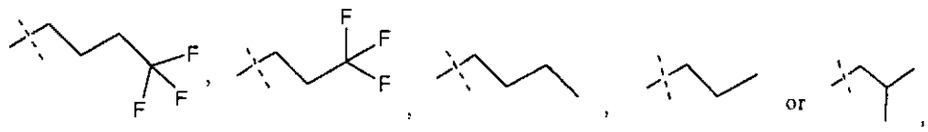
R^2 is hydroxy, C_1-C_4 alkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, aralkyloxy or heteroarylalkyl, wherein the cycloalkylalkyl is



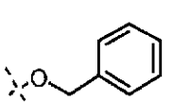
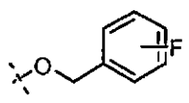
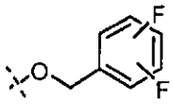
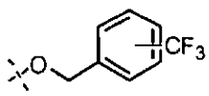
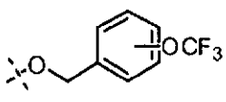
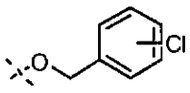
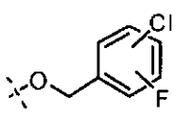
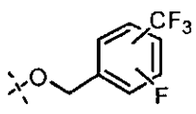
aralkyl is



C_1-C_4 alkyl is

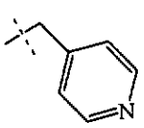
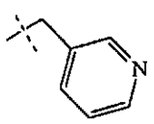
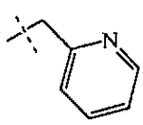


aralkyloxy is

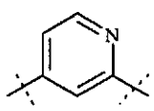







or


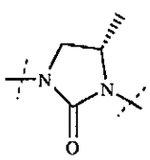
and

heteroarylalkyl is



or


11. The compound according to claim 8, wherein

P is  ;

Q is  ;

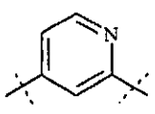
W is -N(R^8)C(O)-;

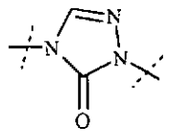
R^1 is hydrogen, aralkyl, or heteroarylalkyl;

R^2 is C_1-C_4 alkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl or heteroarylalkyl; and

R^8 is hydrogen.

12. The compound according to claim 8, wherein

P is  ;

Q is  ;

W is -N(R^8)C(O)- or a direct bond;

R^1 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

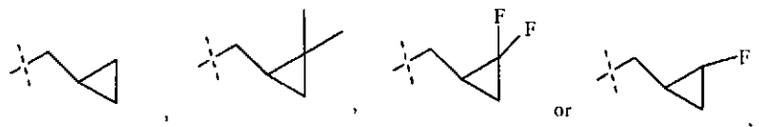
R^2 is of C_1-C_4 alkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and

R^8 is hydrogen or C_1-C_4alkyl.

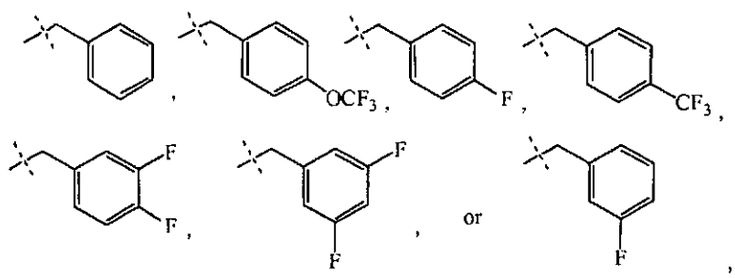
13. The compound according claim 12, wherein

R^2 is C_1-C_4 alkyl, cycloalkylalkyl, or aralkyl,

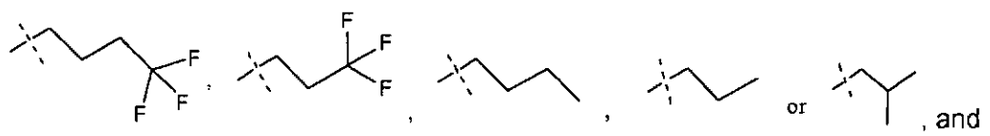
wherein the cycloalkylalkyl is



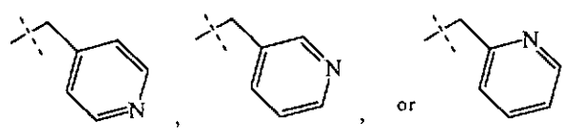
aralkyl is



C_1-C_4 alkyl is



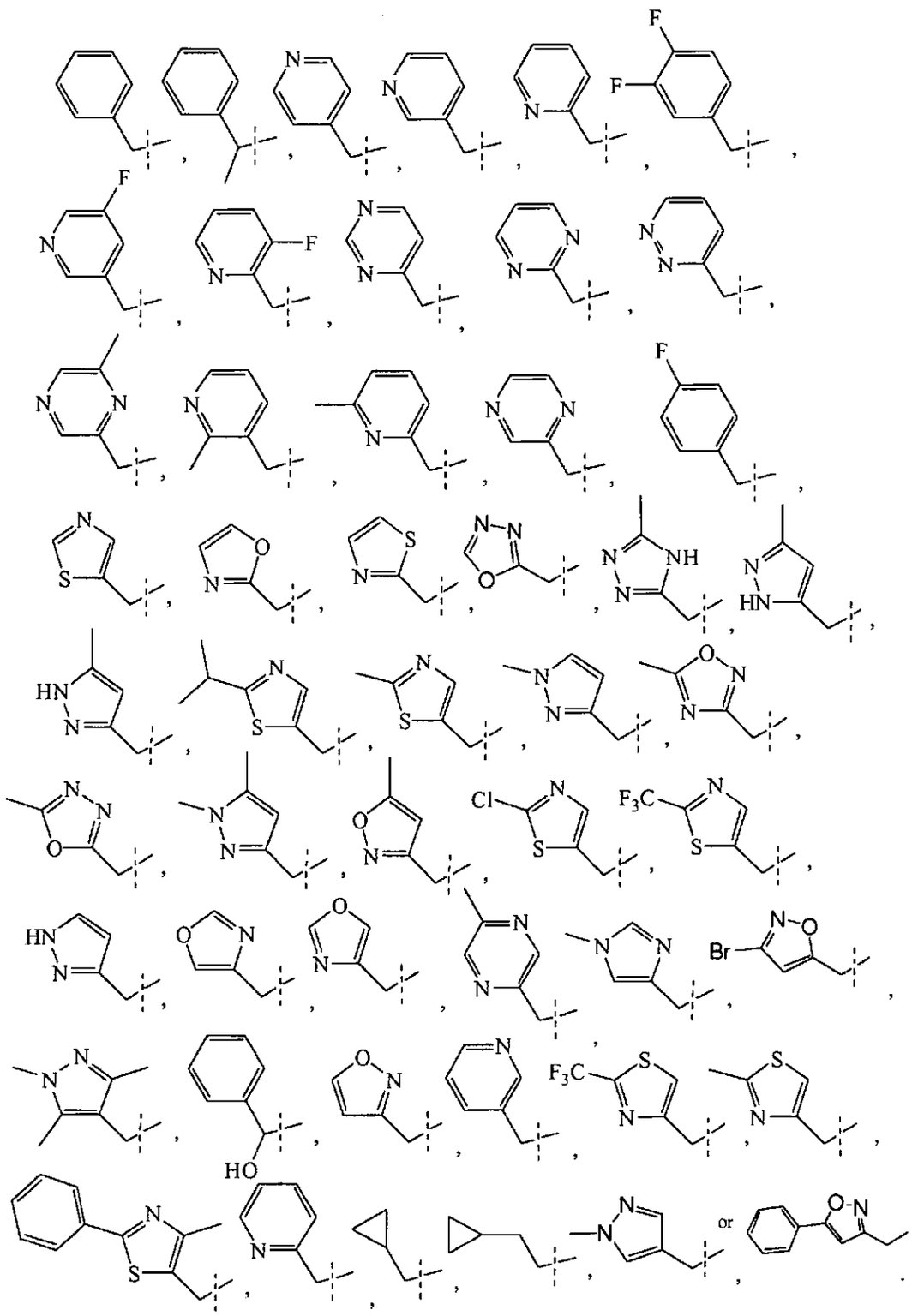
heteroarylalkyl is



14. The compound according to claim 3, wherein

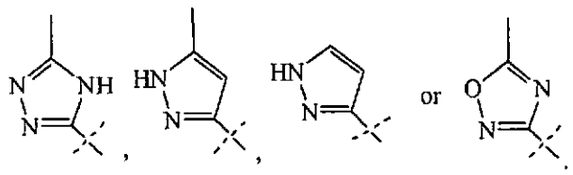
W is -N(R^8)C(O)-, and

R^1 is hydrogen, alkyl,



15. The compound according to claim 4, wherein

W is a direct bond and

R_1 is 

16. The compound according to claim 1, wherein the compound is

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-methylisonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(oxazol-4-ylmethyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-5-ylmethyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylpyrazin-2-yl)methyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(oxazol-2-ylmethyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)isonicotinamide,

N-((1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)isonicotinamide,

N-((1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

(*R*)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(2-hydroxy-2-phenylethyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((2-methylthiazol-4-yl)methyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(isoxazol-3-ylmethyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((2-(trifluoromethyl)thiazol-4-yl)methyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((4-methyl-2-phenylthiazol-5-yl)methyl)isonicotinamide,

N-benzyl-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)isonicotinamide,

N-(4-fluorobenzyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

N-(cyclopropylmethyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide,

N-(2-cyclopropylethyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

N-benzyl-2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)isonicotinamide,

2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)isonicotinamide,

2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)isonicotinamide,

2-(3-(cyclopropylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(3,4-difluorobenzyl)isonicotinamide,

N-benzyl-2-(1-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinamide,

N-(3,4-difluorobenzyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

N-(4-fluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

N-(4-fluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

N-(3,4-difluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-3-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

N-(3,4-difluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

N-benzyl-2-(2-oxo-3-(pyridin-4-ylmethyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide,

2-(3-((4-(difluoromethyl)phenyl)difluoromethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide,

2-(3-(2,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)isonicotinamide,

N-benzyl-2-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)isonicotinamide,

N-benzyl-2-(2-oxo-4-phenylpyridin-1(2*H*)-yl)isonicotinamide,

2-oxo-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipyridinyl-4'-carboxylic acid benzylamide,

4-benzyloxy-2-oxo-2*H*-[1,2']bipyridinyl-4'-carboxylic acid benzylamide,

4-hydroxy-2-oxo-2*H*-[1,2']bipyridinyl-4'-carboxylic acid benzylamide,

N-benzyl-2-(3-benzyl-2-oxopiperidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)isonicotinamide,

N-(4-fluorobenzyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(3-(benzo[c][1,2,5]-thiadiazol-5-ylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-benzylisonicotinamide,

N-((1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(3-(benzo[c][1,2,5]-oxadiazol-5-ylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-benzylisonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(1-phenylethyl)-isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)quinoline-4-

carboxamide,

2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide,

N-((3-bromoisoxazol-5-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-phenylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide,

N-((2-chlorothiazol-5-yl)methyl)-2-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide,

N-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-5-ylmethyl)-isonicotinamide,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-isonicotinamide,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-isonicotinamide,

N-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-isonicotinamide,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-5-ylmethyl)-isonicotinamide,

N-((2-chlorothiazol-5-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-isonicotinamide,

2-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide,

2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide,

2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-5-ylmethyl)-isonicotinamide,

2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-isonicotinamide,

2-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(thiazol-5-ylmethyl)-isonicotinamide,

2-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide,

2-(1-(3,4-difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-isonicotinamide,

2-(1-(3,4-difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-isonicotinamide,

2-(1-(3,4-difluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-isonicotinamide,

2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)-benzyl)imidazolidin-1-yl)isonicotinamide,

N-((2-chlorothiazol-5-yl)methyl)-2-(3-(3,4-difluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)isonicotinamide, and

N-((2-chlorothiazol-5-yl)methyl)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethoxy)-benzyl)imidazolidin-1-

yl)isonicotinamide.

17. A pharmaceutical composition, comprising:

the compound of Formula (I) according to any one of claims 1-16 and

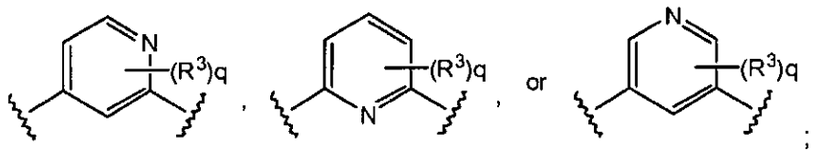
a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

18. A method of inhibiting human stearoyl-CoA desaturase (hSCD) activity comprising:

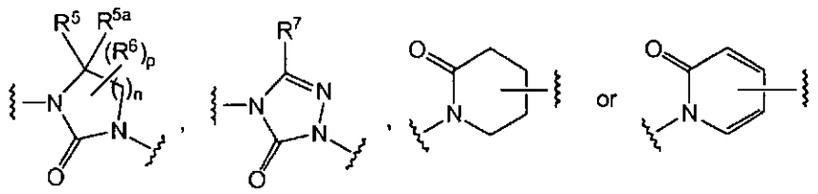
contacting a source of hSCD with a compound of Formula (II):

$$R^1—W—P—Q'—R^2 \qquad (II)$$

wherein P is



Q' is $-N(R^8)C(O)-$,



W is $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$ or a direct bond;

n is 1, 2, or 3;

p is 0, 1, 2, to 2n;

q is 0, 1, 2, or 3;

R^1 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, haloalkyl, aralkyl, aralkyloxy, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

R^3 is alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl,

cycloalkylalkyl, heterocyclyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, halo, haloalkyl, trifluoromethoxyl, cyano, hydroxy, or $-N(R^8)_2$;

R^5 and R^{5a} are independently selected from hydrogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl or aralkyl;

or R^5 and R^{5a} are together to form an oxo (=O) group, or to form a cycloaklyl;

R^6 is alkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, cycloalkylalkyl, or aralkyl;

or R^5 and R^6 on adjacent carbons are together to form a cycloaklyl, or to form an aryl;

R^7 is hydrogen, alkyl, trifluoromethyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkylalkyl or aralkyl; and

R^8 is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl or aralkyl; or

pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A method of treating a disease or condition mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD) in a mammal, comprising:

administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or (II) according to any one of claims 1-16 and 18.

20. The method according to claim, wherein the disease or condition is metabolic syndrome, Syndrome X, diabetes, insulin resistance, hyperinsulinanemia, reperfusion injury, angiplastic restenosis, thrombosis, decreased glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, Type II diabetes, Type I diabetes, diabetic complications, body weight disorders, weight loss, body mass index or leptin related diseases.

21. The method according to claim 20, wherein the metabolic syndrome is dyslipidemia, obesity, insulin resistance, hypertension, microalbuminemia, hyperuricaemia, and hypercoagulability.

22. The method according to claim 20, wherein the bodyweight disorder is obesity, overweight, cachexia and anorexia.

23. The method according to claim 19, where the disease or condition is a skin disorder.

24. The method according to claim 23, wherein the skin disorder is eczema, acne, psoriasis, or keloid scar formation or prevention.

25. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-16 in combination with a therapeutically effective amount of insulin, insulin derivative or mimetic; insulin secretagogue; insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; PPAR ligand; insulin sensitizer; biguanide; alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, GLP-1 analog or mimetic; DPPIV inhibitor; HMG-CoA reductase inhibitor; squalene synthase inhibitor; FXR or LXR ligand; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid; or aspirin.

26. Use of a compound of Formula (I) according to any one of claims 1-16, for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of a disorder or disease in a subject mediated by the inhibition of stearoyl-CoA desaturase.

27. A compound of Formula (I) according to any one of claims 1-16 for use as a medicament.

28. A pharmaceutical composition according to claim 17 or 25 for use as a medicament.

29. Use of a pharmaceutical composition according to claims 17 or 25 for the preparation of a medicament for the treatment of a disorder or disease in a subject mediated by the inhibition of stearoyl-CoA desaturase.

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
30 de Diciembre de 2009 (30.12.2009)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2009/156484 A3

(51) Clasificación Internacional de Patente:
C07D 213/81 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2009/057998

(22) Fecha de Presentación Internacional:
25 de Junio de 2009 (25.06.2009)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad
61/076,443 27 de Junio de 2008 (27.06.2008) US

(71) Applicants *(para todos los Estados (Países) designados excepto US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH). **XENON PHARMACEUTICALS INC.** [CA/CA]; 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes *(para US solamente)*: **DALES, Natalie** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **ZHANG, Zaihui** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby , British Columbia V5G 4W8 (CA). **FU, Jianmin** [US/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **HOU, Duanjie** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **SUN, Shaoyi** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **KODUMURU, Vishnumurthy** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **POKROVSKAIA, Natalia** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA).

(74) Agente : VON SPRECHER, Georg; Novartis Pharma Ag, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

(81) Estados (Países) Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:
-- *con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))*

Publicada:
-- *con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))*
-- *antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse las enmiendas (Regla 48.2(h))*

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional: 14 de Mayo de 2010

(54) Título : COMPUESTOS ORGÁNICOS

(57) Resumen:

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos que modulan la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa. También se abarcan métodos para utilizar estos derivados con el fin de modular la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa, y composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados.

WO 2009/156484 A3

COMPUESTOS ORGÁNICOS

La presente invención se refiere en términos generales al campo de los inhibidores de estearoil-CoA-desaturasa (SCD), tales como los derivados heterocíclicos, y a los usos de estos compuestos en el tratamiento y/o la prevención de diferentes enfermedades humanas, incluyendo aquéllas mediadas por las enzimas de estearoil-CoA-desaturasa (SCD), de preferencia SCD1, en especial las enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, trastornos dermatológicos, y similares.

Las enzimas de acil-desaturasa catalizan la formación de un doble enlace en los ácidos grasos derivados a partir ya sea de las fuentes dietéticas o bien de la síntesis *de novo* en el hígado. En los mamíferos, existen cuando menos tres desaturasas de ácidos grasos, cada una con diferente especificidad: delta-9, delta-6, y delta-5, las cuales introducen un doble enlace en las posiciones 9-10, 6-7, y 5-6, respectivamente.

Las estearoil-CoA-desaturasas (SCDs) actúan con co-factores (otros agentes), tales como NADPH, citocromo b5, reductasa de citocromo b5, Fe, y O_2 molecular, para introducir un doble enlace en la posición C9-C10 (delta-9) de los ácidos grasos saturados, cuando se conjugan con la Coenzima A (CoA). Los sustratos preferidos son palmitoil-CoA (16:0) y estearoil-CoA (18:0), que se convierten hasta palmitoleoil-CoA (16:1) y oleil-CoA (18:1), respectivamente. Los

mono-ácidos grasos insaturados resultantes son sustratos para el metabolismo adicional mediante las elongasas de ácidos grasos o mediante la incorporación en fosfolípidos, triglicéridos, y colesterol-ésteres. Se han clonado un número de genes de estearoil-CoA-desaturasa (SCD) de mamífero. Por ejemplo, se han identificado dos genes en los seres humanos (hSCD1 y hSCD5), y se han aislado cuatro genes de estearoil-CoA-desaturasa (SCD) de ratón (SCD1, SCD2, SCD3, y la estearoil-CoA-desaturasa (SCD)4). Aunque se ha conocido el papel bioquímico básico de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en las ratas y en los ratones desde la década de 1970 (Jeffcoat, R. y colaboradores, *Eur. J. Biochem.* (1979), Volumen 101, Número 2, páginas 439-445; de Antueno, R. y colaboradores, *Lipids* (1993), Volumen 28, Número 4, páginas 285-290), sólo recientemente se ha implicado directamente en los procesos de las enfermedades humanas.

Los dos genes humanos de estearoil-CoA-desaturasa (SCD) se han descrito anteriormente: hSCD1 por Brownlie y colaboradores, Solicitud de Patente del TCP Publicada Número WO 01/62954, y hSCD5 por Brownlie, Solicitud de Patente del TCP Publicada Número WO 02/26944.

La presente invención resuelve este problema mediante la presentación de nuevas clases de compuestos tipo fármaco que son útiles en la modulación de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) y en la regulación de los niveles de lípidos, en especial los niveles de lípidos en plasma, y los cuales son útiles en

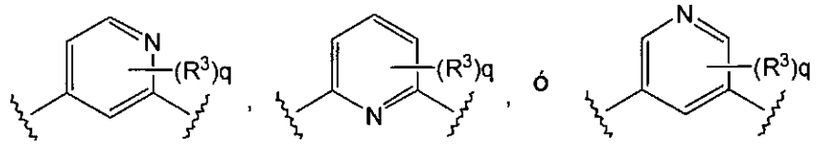
el tratamiento de las enfermedades mediadas por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), tales como las enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, en especial las enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, trastornos dermatológicos, y similares.

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos que modulan la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD). También se abarcan métodos para utilizar estos derivados con el fin de modular la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), y composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados.

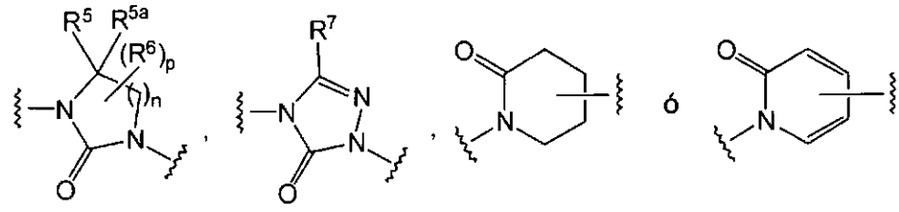
De conformidad con lo anterior, en un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I):

$$R^1\text{—}W\text{—}P\text{—}Q\text{—}R^2 \qquad (I)$$

en donde P es:



Q es:



W se selecciona a partir de -N(R^8)C(O)-, -C(O)N(R^8)-, o un enlace directo;

n es 1, 2, ó 3;

p es 0, 1, 2, a 2n;

q es 0, 1, 2, ó 3;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, aralquiloxilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo;

R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, halógeno, halo-alquilo, trifluoro-metoxilo, ciano, hidroxilo, o $-N(R^8)_2$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo;

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo (=O), o para formar un cicloalquilo;

R^6 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo, o aralquilo;

o R^5 y R^6 sobre átomos de carbono adyacentes están juntos para formar un cicloalquilo, o para formar un arilo;

R^7 es hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, arilo, cicloalquilo,

heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo; y

R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o aralquilo;

un estereoisómero, enantiómero, o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una composición farmacéutica de los mismos, o un pro-fármaco de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en un mamífero, de preferencia un ser humano, en donde los métodos comprenden administrar al mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se estipula anteriormente.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos o composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento, la prevención, y/o el diagnóstico de una enfermedad o condición relacionada con la actividad biológica de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), tales como las enfermedades abarcadas por trastornos cardiovasculares y/o síndrome metabólico (incluyendo dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos o composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento, la prevención, y/o el diagnóstico de una enfermedad o condición relacionada con la actividad biológica de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), tales como

las enfermedades abarcadas por trastornos dermatológicos, incluyendo acné.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para prevenir o tratar una enfermedad o condición relacionada con niveles elevados de lípidos, tales como los niveles de lípidos en plasma, en especial los niveles elevados de triglicéridos o de colesterol, en un paciente afligido con estos niveles elevados, los cuales comprenden administrar a este paciente, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de una composición como se da a conocer en la presente. La presente invención también se refiere a compuestos novedosos que tienen capacidad terapéutica para reducir los niveles de lípidos en un animal, en especial los niveles de triglicéridos y de colesterol.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención como se estipulan anteriormente, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos, o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, de preferencia a un mamífero, más preferiblemente a un paciente humano. En una modalidad de esta composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, tales como triglicéridos o colesterol

elevados en plasma, antes de la administración del compuesto mencionado, y el compuesto mencionado está presente en una cantidad efectiva para reducir este nivel de lípidos.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de un paciente para, o para la protección de un paciente del desarrollo de, una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), cuyos métodos comprenden administrar a un paciente afligido con esta enfermedad o condición, o que esté en riesgo de desarrollar esta enfermedad o condición, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que inhiba la actividad de la de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en un paciente cuando se administre al mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de un número de enfermedades que involucren al metabolismo de lípidos y/o a la homeostasis de lípidos utilizando los compuestos identificados por los métodos que se dan a conocer en la presente. De conformidad con lo mismo, en la presente se dan a conocer un número de compuestos que tienen dicha actividad, basándose en un ensayo de rastreo para identificar, a partir de una biblioteca de compuestos de prueba, un agente terapéutico que module la actividad biológica de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) mencionada, y que sea útil en el tratamiento de un trastorno o condición humana relacionada con los niveles de lípidos en suero, tales como triglicéridos, VLDL, HDL, LDL, y/o colesterol total.

Definiciones

Ciertos grupos químicos mencionados en la presente son seguidos por una anotación corta que indica el número total de átomos de carbono que se van a encontrar en el grupo químico indicado. Por ejemplo, alquilo-C_7-C_{12} describe un grupo alquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilo-C_4-C_{12}-alquilo describe un grupo cicloalquil-alquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de átomos de carbono en la anotación corta no incluye a los átomos de carbono que puedan existir en los sustituyentes del grupo descrito.

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Ciano" se refiere al radical –CN;

"Hidroxilo" se refiere al radical –OH;

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$;

"Amino" se refiere al radical $-NR^{14}$ o NR^{15};

"Mercapto" se refiere al radical –SR;

"Ácido" se refiere al radical –COOH;

"Trifluoro-metilo" se refiere al radical $-CF_3$;

"Trifluoro-metoxilo" se refiere al radical de $-OCF_3$;

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de

carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturación alguna, que tiene de uno a doce átomos de carbono, de preferencia de uno a ocho átomos de carbono, de uno a siete átomos de carbono, de uno a seis átomos de carbono, o de uno a cuatro átomos de carbono, y el cual está unido al resto de la molécula por un enlace individual, por ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, 1-metil-etilo (isopropilo), butilo normal, pentilo normal, 1,1-dimetil-etilo (terbutilo), y similares. A menos que se informe de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halógeno, halo-alquilo, ciano, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hetero-arilo, sililoxilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, $-O-Si(R^{16})_3$ y $-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo o hetero-aril-alquilo; y cada R^{16} es alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo (por ejemplo, tolilo), heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo o hetero-aril-alquilo; y cada t es de 1 a 2.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene cuando menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, de preferencia de dos a ocho átomos de carbono, o de dos a seis

átomos de carbono, y el cual está unido al resto de la molécula por un enlace individual, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se informe de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halógeno, halo-alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, hetero-aril-alquilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$,$-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, y $-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; y cada R^{16} es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono, y que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno normal, y similares. El alquileno se une al resto de la molécula a través de un enlace individual, y al grupo radical a través de un enlace individual. Los puntos de unión del alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un átomo de carbono, o cualesquiera dos átomos de

carbono dentro de la cadena. A menos que se informe de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquileno puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halógeno, halo-alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, y $-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo; y cada R^{16} es alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene cuando menos un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, de preferencia de dos a ocho átomos de carbono, o de dos a seis átomos de carbono, y el cual está unido al resto de la molécula por un enlace individual. A menos que se informe de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halógeno, halo-alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo,

heteroarilo, heteroaril-alquilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, y $-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo; y cada R^{16} es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Alquenileno" y "cadena de alquenileno" se refieren a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste exclusivamente en carbono e hidrógeno, que contiene cuando menos un doble enlace, y que tiene de dos a doce átomos de carbono, o de dos a seis átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, butenileno normal, y similares. A menos que se informe de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquenileno puede estar opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halógeno, ciano, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hetero-arilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-S-R^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, y $-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo o hetero-aril-alquilo; y cada R^{16} es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo,

heterociclil-alquilo, hetero-arilo o hetero-aril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Alquinileno" y "cadena de alquinileno" se refieren a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste exclusivamente en carbono e hidrógeno, que contiene cuando menos un triple enlace, y que tiene de dos a doce átomos de carbono, o de dos a seis átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, butinileno normal, y similares. A menos que se informe de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquinileno puede estar opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halógeno, ciano, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hetero-arilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, y $-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo; y cada R^{16} es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Alcoxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ en donde R_a es un radical de alquilo como se define en términos generales anteriormente. La parte de alquilo del radical de alcoxilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un radical de alquilo.

"Alcoxi-alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-O-R_a$ en donde cada R_a es independientemente un radical de alquilo como se define anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar enlazado a cualquier átomo de carbono de cualquier radical de alquilo. Cada parte de alquilo del radical de alcoxi-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Arilo" se refiere un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico que consiste solamente en hidrógeno y carbono, y que contiene de seis a diecinueve átomos de carbono, de preferencia de seis a diez átomos de carbono, en donde el sistema de anillo puede estar parcialmente saturado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se informe de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales de arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, halo-alquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, hetero-aril-alquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo,

cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo, o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_b$ en donde R_a es un radical de alquilo como se define anteriormente, y R_b es uno o más radicales de arilo como se definen anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenil-metilo, y similares. La parte de arilo del radical de aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para un grupo arilo. La parte de alquilo del radical de aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_b$ en donde R_a es una cadena de alquenileno como se define anteriormente, y R_b es uno o más radicales de arilo como se definen anteriormente, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente. La parte de arilo del radical de aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para un grupo arilo. La cadena de alquenileno del radical de aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquenilo.

"Ariloxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b$ en donde R_b es un grupo arilo como se define anteriormente. La parte de arilo

del radical de ariloxilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente.

"Aralquiloxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b$, en donde R_b es un grupo aralquilo como se define anteriormente. La parte de aralquilo del radical de aralquiloxilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o bicíclico no aromático estable que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de tres a quince átomos de carbono, de preferencia que tiene de tres a doce átomos de carbono, o de tres a siete átomos, y el cual está saturado o insaturado y está unido al resto de la molécula por un enlace individual, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, y similares. A menos que se informe de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" pretende incluir los radicales de cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, halo-alquilo, ciano, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, hetero-aril-alquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo,

heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo, o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Cicloalquil-alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_d$ en donde R_a es un radical de alquilo como se define anteriormente, y R_d es un radical de cicloalquilo como se define anteriormente. La parte de cicloalquilo del radical de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un radical de cicloalquilo. La parte de alquilo del radical de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un radical de alquilo.

"Halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Halo-alquilo" se refiere a un radical de alquilo, como se define anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales de halógeno, como se definen anteriormente, por ejemplo, trifluoro-metilo, difluoro-metilo, tricloro-metilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 1-fluoro-metil-2-fluoro-etilo, 3-bromo-2-fluoro-propilo, 1-bromo-metil-2-bromo-etilo, y similares. La parte de alquilo del radical de halo-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono, y de

uno a cinco heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que tiene de preferencia de dos a diez átomos de carbono. Para los propósitos de esta invención, el radical de heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, los cuales pueden estar parcialmente insaturados; y los átomos de nitrógeno, carbono, o azufre en el radical de heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente alquilado/sustituido; y el radical de heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos de estos radicales de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, dioxolanilo, decahidro-isoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidro-indolilo, octahidro-isoindolilo, 2-oxo-piperazinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidro-furilo, tritianilo, tetrahidro-piranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, homo-piperidinilo, homo-piperazinilo, y quinuclidinilo. A menos que se informe de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" pretende incluir los radicales de heterociclilo como se definen anteriormente, los cuales están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halógeno, halo-alquilo, ciano, oxo, tioxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo,

110

cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, hetero-aril-alquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo, o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores está insustituido.

"Heterociclil-alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_e$ en donde R_a es un radical de alquilo como se define anteriormente, y R_e es un radical de heterociclilo como se define anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical de alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte de alquilo del radical de heterociclil-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo. La parte de heterociclilo del radical de heterociclil-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Hetero-arilo" se refiere a un radical de anillo aromático de 5 a 18 miembros, el cual consiste en átomos de carbono, y de uno a

cinco heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que tiene de preferencia de uno a diez átomos de carbono. Para los propósitos de esta invención, el radical de hetero-arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, los cuales pueden estar parcialmente saturados; y los átomos de nitrógeno, carbono, o azufre en el radical de hetero-arilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente alquilado/sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzo-piranilo, benzopiranonilo, benzo-furanilo, benzo-furanonilo, benzotienilo, benzo-[*b*]-tiofenilo, benzo-tiofenilo, benzotriazolilo, benzo-[4,6]-imidazo-[1,2-a]-piridinilo, benzo-[*c*][1,2,5]-oxadiazolilo, benzo-[*c*][1,2,5]-tiadiazolilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzo-furanilo, furanilo, furanonilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo. A menos que se informe de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, el término "hetero-arilo" pretende incluir los radicales de hetero-arilo

como se definen anteriormente, los cuales están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, halo-alquilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, hetero-aril-alquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo, o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo, y en donde cada t es de 1 a 2.

"Hetero-aril-alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_f$ en donde R_a es una cadena de alquileno como se define anteriormente, y R_f es un radical de hetero-arilo como se define anteriormente. La parte de hetero-arilo del radical de hetero-aril-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo hetero-arilo. La parte de alquilo del radical de hetero-aril-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Hidroxi-alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-OH$ en

donde R_a es un radical de alquilo como se define anteriormente. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical de alquilo sobre cualquier átomo de carbono dentro del radical de alquilo. La parte de alquilo del grupo hidroxi-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Una estructura de múltiples anillos" se refiere a un sistema de anillos multicíclicos comprendido de dos a cuatro anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente a partir de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o hetero-arilo como se definen anteriormente. Cada cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo. Cada arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo arilo. Cada heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heterociclilo. Cada hetero-arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo hetero-arilo. Los anillos pueden estar unidos unos con otros a través de enlaces directos, o algunos o todos los anillos pueden estar fusionados unos con otros.

"Pro-fármaco" pretende indicar un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis hasta un compuesto biológicamente activo de la invención. Por consiguiente, el término "pro-fármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un pro-fármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que

112

lo necesite, pero se convierte *in vivo* hasta un compuesto activo de la invención. Los pro-fármacos se transforman típicamente rápido *in vivo* para proporcionar el compuesto progenitor de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, o mediante conversión en el intestino o en el hígado. El compuesto de pro-fármaco con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con el tejido, o liberación retardada en un organismo mamífero (véase Bundgard, H., Design of Pro-drugs (1985), páginas 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)).

Se proporciona una discusión de pro-fármacos en Higuchi, T., y colaboradores, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Volumen 14, y en Bioreversible Vehicles in Drug Design, Editor: Edward B. Roche, Anglican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término "pro-fármaco" también pretende incluir cualesquiera vehículos covalentemente enlazados que liberen el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando este pro-fármaco se administre a un sujeto mamífero. Los pro-fármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención, de tal manera que las modificaciones se disocian, ya sea en la manipulación de rutina o bien *in vivo*, hasta el compuesto progenitor de la invención. Los pro-fármacos incluyen los compuestos de la invención, en donde un grupo hidroxilo, amino, mercapto, o ácido, se enlaza a cualquier grupo que, cuando se administra el pro-fármaco

del compuesto de la invención a un sujeto mamífero, se disocia para formar un grupo hidroxilo libre, un grupo amino libre, un grupo mercapto libre, o un grupo ácido, respectivamente. Los ejemplos de los pro-fármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol, o amidas de grupos funcionales de amina en los compuestos de la invención y similares.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Un experto reconocerá las combinaciones de sustituyentes inestables.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o las circunstancias descritas posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye las instancias en donde ocurre este evento o circunstancia y las instancias en donde no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical de arilo radical puede o no estar sustituido, y que la descripción incluye tanto los radicales de arilo sustituidos como los radicales de arilo que no tienen sustitución alguna.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, derrapante, agente edulcorante, diluyente, conservador, tinte/colorante, mejorador de sabor, tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, solvente, o emulsionante, que haya sido aprobado por la

United States Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos) como aceptable para utilizarse en seres humanos o en animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácido como de base.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, las cuales no son biológicamente o de otra manera indeseables, y las cuales se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no limitándose a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos tales como, pero no limitándose a, ácido acético, ácido 2,2-dicloro-acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencen-sulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecil-sulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido 2-hidroxi-etan-sulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido múcico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido

naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido trifluoro-acético, ácido undecilénico, y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, las cuales no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de las aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio de iones, tales como amoníaco, isopropil-amina, trimetil-amina, dietil-amina, trietil-amina, tripropil-amina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetil-amino-etanol, 2-dietil-amino-etanol, diciclohexil-amina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, benetamina, benzatina, etilen-diamina, glucosamina, metil-glucamina, teobromina,

trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etil-piperidina, resinas de poliamina, y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropil-amina, dietil-amina, etanolamina, trimetil-amina, diciclohexil-amina, colina, y cafeína.

Con frecuencia las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se utiliza en la presente, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente. El solvente puede ser agua, en cuyo caso, el solvato puede ser un hidrato. De una manera alternativa, el solvente puede ser un solvente orgánico. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo a monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser de solvatos verdaderos, mientras que, en otros casos, el compuesto de la invención puede meramente retener el agua adventicia, o puede ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Este medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables del mismo.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad

de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, de preferencia a un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, de una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en el mamífero, de preferencia un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, de la condición y su gravedad, y de la edad y peso corporal del mamífero que se vaya a tratar, pero puede ser determinada rutinariamente por una persona de una experiencia ordinaria en este campo, teniendo consideración de su propio conocimiento y de esta divulgación.

"Tratar" o "tratamiento", como se utiliza en la presente, cubre el tratamiento de la enfermedad o condición de interés en un mamífero, de preferencia un ser humano, que tenga la enfermedad o trastorno de interés, e incluye: (i) impedir que se presente la enfermedad o condición en un mamífero, en particular, cuando este mamífero esté predispuesto a la condición pero todavía no haya sido diagnosticado por tenerla; (ii) inhibir la enfermedad o condición, es decir, detener su desarrollo; (iii) aliviar la enfermedad o condición, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o condición, o (iv) reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad o condición.

Como se utilizan en la presente, los términos "enfermedad" y "condición" se pueden utilizar de una manera intercambiable o pueden ser diferentes en que la enfermedad o condición puede no tener un agente acusativo conocido (de tal manera que todavía no se

115

haya elucidado la etiología) y, por consiguiente, todavía no es reconocida como una enfermedad sino solamente como una condición o síndrome indeseable, en donde los clínicos hayan identificado un conjunto de síntomas más o menos específicos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables puede contener uno o más centros asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de la estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*), o como (D) o (L) para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (D) y (L) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales, tales como HPLC utilizando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra manera, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos tanto *E* como *Z*. De la misma manera, también se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado de los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, las cuales no son intercambiables. La presente invención contempla diferentes

estereoisómeros y mezclas de los mismos, e incluye los "enantiómeros", los cuales se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes de espejo una de la otra, que no se pueden sobreponer.

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la invención, en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza.

Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención comprenden los isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, de carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tales como ^{36}Cl, de flúor, tales como ^{18}F, de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tales como ^{31}P y $3^{2}P$, y de azufre, tal como ^{35}S.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, y, por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias.

Los compuestos isotópicamente marcados de la invención se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y

en las Secciones de preparaciones acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

El protocolo de nombramiento químico y los diagramas de estructuras utilizados en la presente emplean y se apoyan en las características de nombramiento químico utilizadas por Chemdraw versiones 10.0 ó 11.0 (disponibles en Cambridgesoft Corp., Cambridge, MA) o ISIS Draw versión 2.5 (disponible en MDL Information Systems).

Modalidades de la Invención

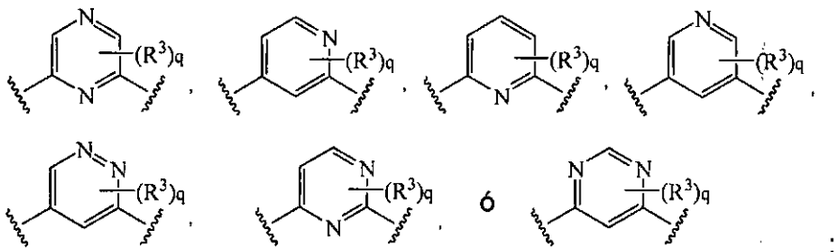
A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o las variaciones, tales como "comprende", "comprendido de", "comprendiendo" o "el cual comprende", se entenderán para implicar la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos y, por consiguiente, incluyendo y con extremos abiertos en esos elementos adicionales.

En seguida se describen diferentes modalidades de la invención. Se apreciará que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas, para proporcionar modalidades adicionales.

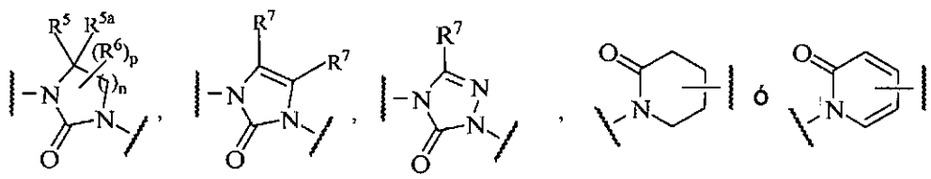
Una modalidad de la invención es de los compuestos de la fórmula (I):

$$R^1-W-P-Q-R^2 \qquad (I)$$

en donde P es:



Q es:



W se selecciona a partir de $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$ o un enlace directo;

n es 1, 2, ó 3;

p es 0, 1, 2, a 2n;

q es 0, 1, 2, ó 3;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo;

R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, halógeno, halo-alquilo, trifluoro-metoxilo, ciano, hidroxilo, o $-N(R^8)_2$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo;

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo (=O), o para formar un cicloalquilo;

R^6 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo, o aralquilo;

o R^5 y R^6 sobre átomos de carbono adyacentes están juntos para formar un cicloalquilo, o para formar un arilo;

R^7 es hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo; y

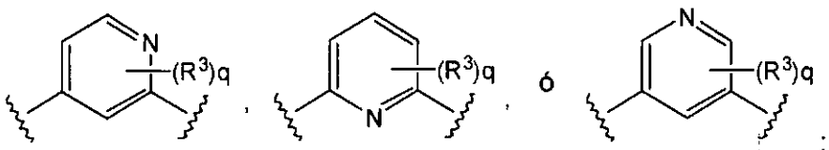
R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o aralquilo;

un estereoisómero, enantiómero, o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una composición farmacéutica de los mismos, o un pro-fármaco de los mismos.

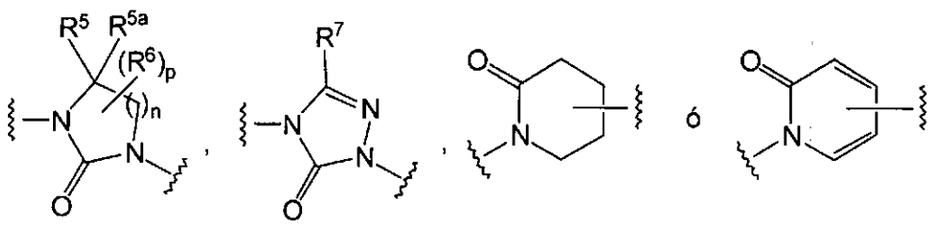
Una modalidad de la invención es la de los compuestos de la fórmula (I):

$$R^1\text{–}W\text{–}P\text{–}Q\text{–}R^2 \qquad (I)$$

en donde P es:



Q es:



W es -N(R^8)C(O)-, -C(O)N(R^8)- o un enlace directo;

n es 1, 2, ó 3;

p es 0, 1, 2, a 2n;

q es 0, 1, 2, ó 3;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, aralquiloxilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo;

R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, halógeno, halo-alquilo, trifluoro-metoxilo, ciano, hidroxilo, o -N(R^8)$_2$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo;

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo (=O), o para formar un cicloalquilo;

R^6 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo, o aralquilo;

o R^5 y R^6 sobre átomos de carbono adyacentes están juntos para formar un cicloalquilo, o para formar un arilo;

R^7 es hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo; y

R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o aralquilo;

un estereoisómero, enantiómero, o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una composición farmacéutica del mismo, o un pro-fármaco de los mismos.

En otra modalidad de la invención están los compuestos de la fórmula (I), en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, y R^1 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroaril-alquilo.

En otra modalidad de la invención están los compuestos de la fórmula (I), en donde W es un enlace directo y R^1 es arilo o heteroarilo.

En otra modalidad de la invención están los compuestos de la

fórmula (I), en donde:

R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aralquilo, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aralquilo, aralquiloxilo, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de

1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, aralquilo, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-metoxilo, ciano, hidroxilo, o $-N(R^8)_2$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o aralquilo;

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo (=O), o para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^6 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o aralquilo;

o R^5 y R^6 sobre átomos de carbono adyacentes están juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o para formar un arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

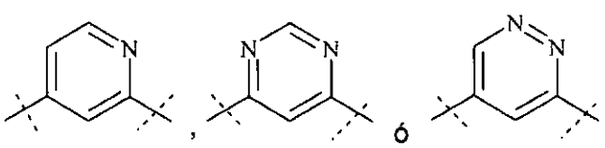
R^7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralquilo; y

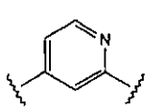
R^8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono o aralquilo;

un estereoisómero, enantiómero, o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una composición farmacéutica del mismo, o un pro-fármaco de los mismos.

Un subgrupo de P para los compuestos representados por la fórmula (I) es:

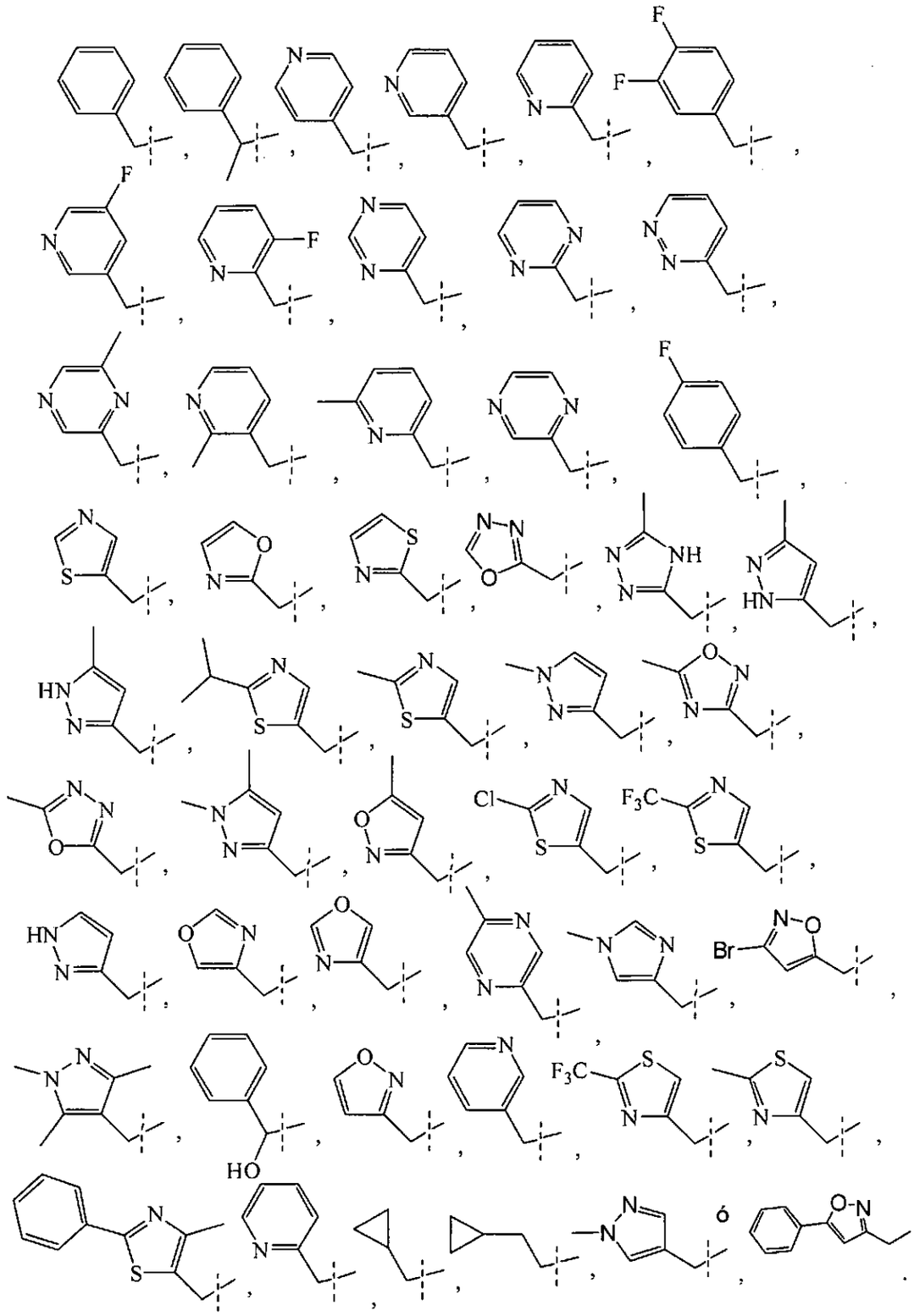


Un subgrupo de P para los compuestos representados por la fórmula (I) es:



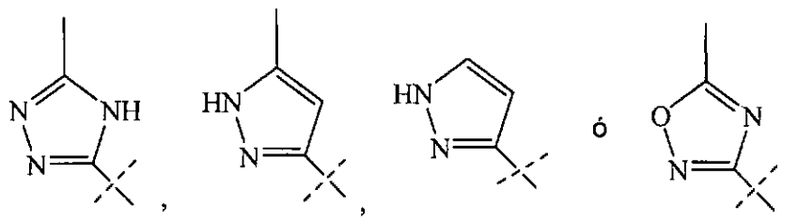
Un subgrupo de R^1 para los compuestos representados por la fórmula (I), en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, y R^1 es hidrógeno, alquilo,

120

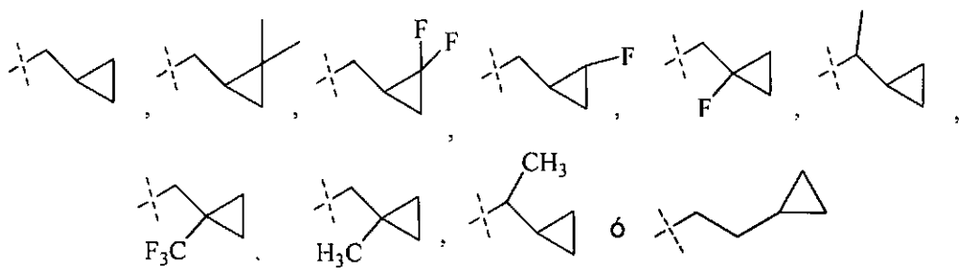


Un subgrupo de R^1 para los compuestos representados por la fórmula (I), en donde W es un enlace directo, y

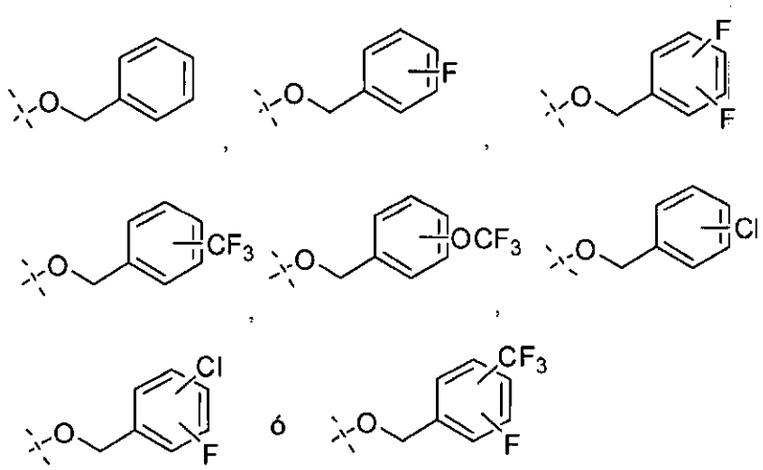
R^1 es



Un subgrupo de R^2 para los compuestos representados por la fórmula (I) es hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, halo-alquilo, aralquilo, aralquiloxilo o heteroaril-alquilo, en donde el cicloalquil-alquilo es:

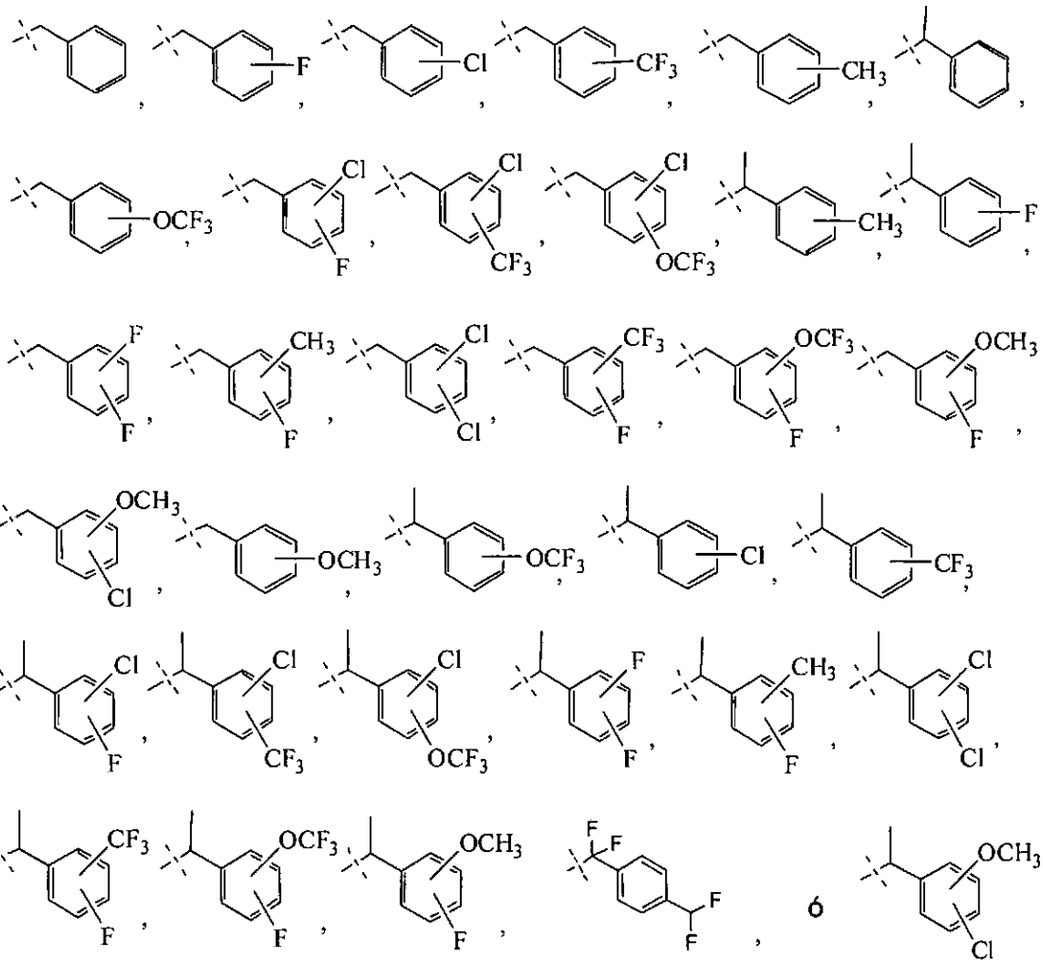


en donde el aralquiloxilo es:

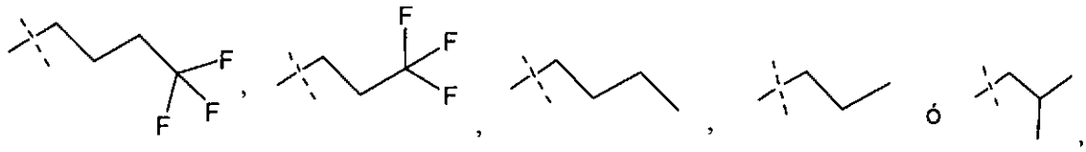


121

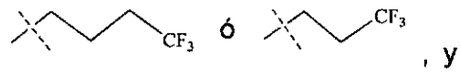
en donde el aralquilo es:



en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es:

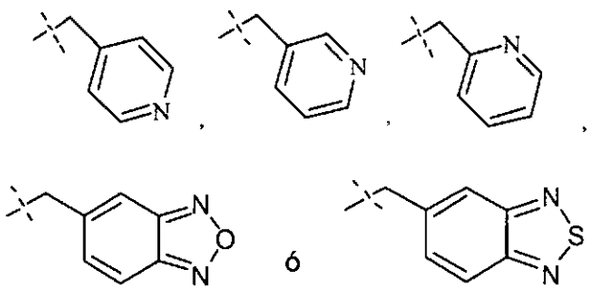


en donde el halo-alquilo es:

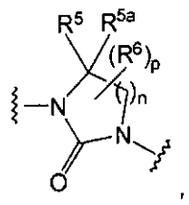


, y

en donde el heteroaril-alquilo es:



En otra modalidad de la invención están los compuestos de la fórmula (I), en donde Q es:



n es 1; p es 0; W es -N(H)C(O)-; R^1 es hidrógeno, alquilo o aralquilo; R^2 es aralquilo; y cada uno de R^5 y R^{5a} es hidrógeno.

En otro sub-grupo para los compuestos representados por la fórmula (I), un conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde W es -N(R^8)C(O)-; R^1 es cicloalquil-alquilo, heterociclil-alquilo, aralquilo o heteroaril-alquilo; y R^2 es alquilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquil-alquilo, halo-alquilo, aralquilo o heteroaril-alquilo.

De este conjunto de los compuestos, un sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde W es -N(H)C(O)-, R^1 es heteroaril-alquilo; y R^2 es aralquilo.

De este conjunto de los compuestos, un sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde W es -N(H)C(O)-, R^1 es heteroaril-alquilo; y R^2 es heteroaril-alquilo.

De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde W es -N(H)C(O)-; R^1 es heteroaril-alquilo; y R^2 es alquilo o cicloalquil-alquilo.

De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde W es -N(H)C(O)-; R^1 es aralquilo o heterociclil-alquilo; y R^2 es aralquilo.

De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde W es -N(H)C(O)-; R^1 es aralquilo o heterociclil-alquilo; y R^2 es heteroaril-alquilo.

De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde W es -N(H)C(O)-; R^1 es aralquilo o heterociclil-alquilo; y R^2 es alquilo o cicloalquil-alquilo.

De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde W es -N(H)C(O)-; R^1 es arilo o heterociclil-alquilo; y R^2 es heteroaril-alquilo.

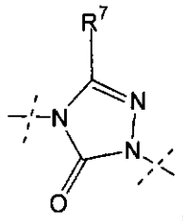
De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde W es -N(H)C(O)-; R^1 es cicloalquil-alquilo; y R^2 es aralquilo.

De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde W es -N(H)C(O)-; R^1 es cicloalquil-alquilo; y R^2 es heteroaril-alquilo.

De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde W es -N(H)C(O)-; R^1 es cicloalquil-alquilo; y R^2 es alquilo o cicloalquil-alquilo.

En todavía otra modalidad de la invención están los

compuestos de la fórmula (I, en donde Q es:



y P, W, R^1, R^2, R^3 y R^7 son como se definen anteriormente.

De este grupo de los compuestos, un sub-grupo de los compuestos son estos compuestos en donde W es $-N(R^8)C(O)-$; R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo; R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, aralquiloxilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo; R^3 es hidrógeno o alquilo; y R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo o arilo.

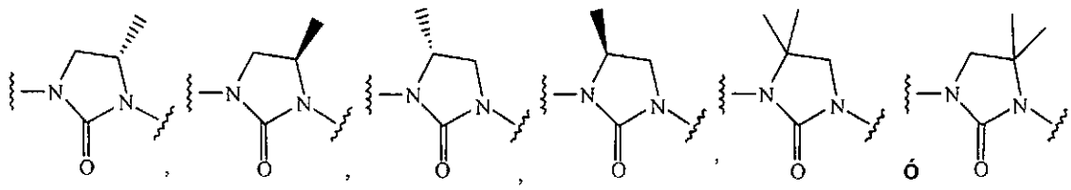
De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde R^1 es aralquilo; y R^2 es aralquilo.

De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde R^1 es aralquilo; y R^2 es heteroaril-alquilo o cicloalquil-alquilo.

De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde R^1 es hidrógeno; y R^2 es aralquilo.

De este conjunto de los compuestos, otro sub-conjunto de los compuestos son estos compuestos en donde R^1 es hidrógeno; y R^2 es alquilo o halo-alquilo.

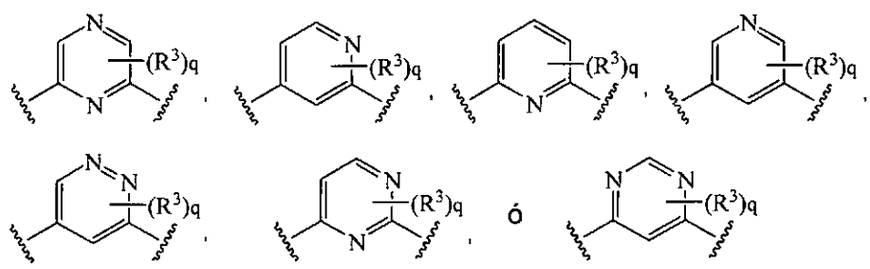
En otra modalidad de la invención están los compuestos de la fórmula (I), en donde Q es:



En otra modalidad de la invención están los compuestos de la fórmula (II):

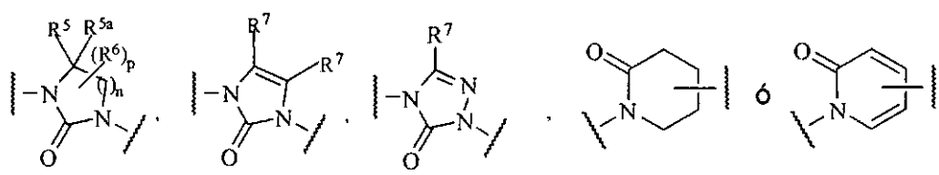
$$R^1—W—P—Q'—R^2 \qquad (II)$$

en donde P es:



;

Q' es $-N(R^8)C(O)-$,



W es $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$ o un enlace directo;

V es un enlace directo;

n es 1, 2, ó 3;

p es 0, 1, 2, a 2n;

q es 0, 1, 2, ó 3;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo;

R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, halógeno, halo-alquilo, trifluoro-metoxilo, ciano, hidroxilo, o $-N(R^8)_2$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo;

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo (=O), o para formar un cicloalquilo;

R^6 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo, o aralquilo;

o R^5 y R^6 sobre átomos de carbono adyacentes están juntos para formar un cicloalquilo, o para formar un arilo;

R^7 es hidrógeno, alquilo, trifluoro-metilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, cicloalquil-

alquilo o aralquilo; y

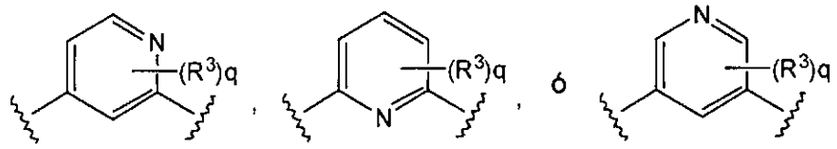
R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o aralquilo;

un estereoisómero, enantiómero, o tautómero de los mismos de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una composición farmacéutica del mismo, o un pro-fármaco de los mismos.

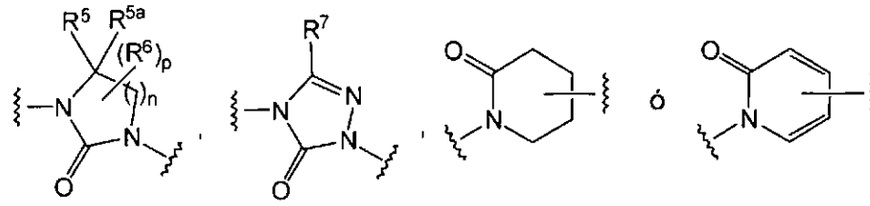
En otra modalidad de la invención están los compuestos de la fórmula (II):

$$R^1—W—P—Q'—R^2 \qquad (II)$$

en donde P es:



Q' es $-N(R^8)C(O)-$,



W es $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$ o un enlace directo;

n es 1, 2, ó 3;

p es 0, 1, 2, a 2n;

q es 0, 1, 2, ó 3;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-

alquilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, aralquiloxilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo;

R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, halógeno, halo-alquilo, trifluoro-metoxilo, ciano, hidroxilo, o $-N(R^8)_2$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo;

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo (=O), o para formar un cicloalquilo;

R^6 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo, o aralquilo;

o R^5 y R^6 sobre átomos de carbono adyacentes están juntos para formar un cicloalquilo, o para formar un arilo;

R^7 es hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo; y

R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o aralquilo;

un estereoisómero, enantiómero, o tautómero de los mismos,

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una composición farmacéutica del mismo, o un pro-fármaco de los mismos.

En otra modalidad de la fórmula (II),

R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aralquilo, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aralquilo, aralquiloxilo, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1

a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, aralquilo, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-metoxilo, ciano, hidroxilo, o $-N(R^8)_2$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralquilo;

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo (=O), o para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^6 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o aralquilo;

o R^5 y R^6 sobre átomos de carbono adyacentes están juntos

para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o para formar un arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

R^7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralquilo; y

R^8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono o aralquilo;

un estereoisómero, enantiómero, o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una composición farmacéutica del mismo, o un pro-fármaco de los mismos.

En otra modalidad de la invención están los compuestos como sigue:

N-bencil-2-(3-metoxi-benzamido)-isonicotinamida;

N-bencil-2-(3,5-difluoro-benzamido)-isonicotinamida;

N-bencil-2-(4-(dimetil-amino)-benzamido)-isonicotinamida;

N-(4-(4-bencil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida;

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(oxazol-4-il-metil)-isonicotinamida;

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-pirazin-2-il)-metil)-isonicotinamida;

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metil)-isonicotinamida;

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-N-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida;

diclorhidrato de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-N-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida;

N-(4-fluoro-bencil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida;

2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-4-il-metil)-isonicotinamida;

N-(3,4-difluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-3-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida;

2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida;

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida;

N-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida;

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida;

N-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida;

2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((5-

metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida;

2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida;

2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida;

2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida;

2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida;

2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida;

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida; o

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida.

En otra modalidad, los grupos P, Q, W, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{5a}, R^6, R^7 y R^8 son aquéllos definidos por los grupos P, Q, W, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{5a}, R^6, R^7 y R^8, respectivamente, en los Ejemplos 1 a 26.34 de la sección de Ejemplos que se encuentra más adelante.

En otra modalidad, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquéllos enlistados en los Ejemplos 1 a 26.34 de la sección de Ejemplos que se encuentra más adelante.

En una modalidad, los métodos de la invención se refieren al tratamiento y/o a la prevención de enfermedades mediadas por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), en especial la estearoil-CoA-

desaturasa (SCD) humana (hSCD), de preferencia las enfermedades relacionadas con dislipidemia y los trastornos del metabolismo de los lípidos, y en especial una enfermedad relacionada con niveles elevados de lípidos en plasma, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, trastornos dermatológicos, y similares, mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención. En una modalidad, la invención se refiere a una composición que comprende los compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, de preferencia a un mamífero, más preferiblemente a un paciente humano. En una modalidad de esta composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, tales como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración del compuesto mencionado de la invención, y el compuesto de la invención está presente en una cantidad efectiva para reducir este nivel de lípidos.

Utilidad y prueba de los compuestos de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para utilizar los compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la prevención

de enfermedades mediadas por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), en especial la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) humana (hSCD), de preferencia las enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, y en especial una enfermedad relacionada con niveles elevados de lípidos en plasma, en especial enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, trastornos dermatológicos, y similares, mediante la administración, a un paciente que necesite dicho tratamiento, de una cantidad efectiva de un agente modulador, en especial inhibidor, de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD).

En general, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un paciente para, o para la protección de un paciente del desarrollo de, una enfermedad relacionada con dislipidemia y/o un trastorno del metabolismo de lípidos, en donde los niveles de lípidos en un animal, en especial en un ser humano, están fuera del intervalo normal (es decir, nivel de lípidos anormal, tal como niveles elevados de lípidos en plasma), en especial niveles más altos que los normales, de preferencia en donde el lípido es un ácido graso, tal como un ácido graso libre o formando complejo, triglicéridos, fosfolípidos, o colesterol, tal como en donde están elevados los niveles de colesterol-LDL o están reducidos los niveles de colesterol-HDL, o cualquier combinación de los mismos, en donde la condición o enfermedad relacionada con los lípidos mencionada es una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), el cual comprende administrar a un animal, tal

como a un mamífero, en especial a un paciente humano, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la invención, en donde el compuesto modula la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), de preferencia la SCD1 humana.

Los compuestos de la invención modulan, de preferencia inhiben, la actividad de las enzimas de estearoil-CoA-desaturasa (SCD) humana, en especial la SCD1 humana. El valor general de los compuestos de la invención en la modulación, en especial la inhibición, de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), se puede determinar utilizando el ensayo descrito más adelante en el Ejemplo 27.

De una manera alternativa, el valor general de los compuestos en el tratamiento de trastornos y enfermedades se puede establecer en modelos animales estándares en la industria para la demostración de la eficacia de los compuestos en el tratamiento de obesidad, diabetes, o niveles elevados de triglicéridos o de colesterol, o para mejorar la tolerancia a la glucosa. Estos modelos incluyen las ratas *fa/fa* obesas de Zucker (disponibles en Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianápolis, Indiana)), o la rata grasa diabética de Zucker (ZDF/GmiCrl-*fa/fa*) (disponible en Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)), y las ratas Sprague Dawley (Charles Rivers), como se utilizan en los modelos para obesidad inducida por la dieta (Ghibaudi, L. y colaboradores, (2002), *Obes. Res.* Volumen 10, páginas 956-963). También se han desarrollado modelos similares

para ratones y ratas Lewis.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las desaturasas delta-9, y son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos en seres humanos y otros organismos, incluyendo todas las enfermedades y trastornos humanos que son el resultado de una actividad biológica aberrante de la desaturasa delta-9, o que se pueden mejorar mediante la modulación de la actividad biológica de la desaturasa delta-9.

Como se define en la presente, una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) se define como cualquier enfermedad o condición en donde esté elevada la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) y/o en donde se pueda demostrar que la inhibición de la actividad de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) proporciona mejoras sintomáticas para el individuo así tratado. Como se define en la presente, una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) incluye, pero no se limita a, una enfermedad o condición que es, o que está relacionada con, enfermedad cardiovascular, dislipidemias (incluyendo, pero no limitándose a, trastornos de los niveles en suero de triglicéridos, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, Índice de Desaturación de ácidos grasos (por ejemplo, la proporción de ácidos grasos de 18:1/18:0, u otros ácidos grasos, como se definen en cualquier otra parte de la presente), colesterol, y colesterol total, hipercolesterolemia, así como trastornos del colesterol (incluyendo los trastornos caracterizados por un transporte

defectuoso del colesterol)), hiperlipidemia familiar combinada, enfermedad de arterias coronarias, arterioesclerosis, ateroesclerosis, enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular (incluyendo, pero no limitándose a, embolia, embolia isquémica y ataque isquémico transitorio (TIA)), enfermedad vascular periférica, y retinopatía isquémica.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye síndrome metabólico (incluyendo, pero no limitándose a, dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, e hipercoagulabilidad), Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia reducida a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal (incluyendo, pero no limitándose a, obesidad, sobrepeso, caquexia, bulimia, y anorexia), pérdida de peso, trastornos de consunción, índice de masa corporal, y enfermedades relacionadas con leptina. En una modalidad preferida, los compuestos de la invención se utilizarán para tratar diabetes mellitus y/u obesidad.

Una enfermedad mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye síndromes, trastornos y enfermedades relacionadas con la obesidad que incluyen, pero no se limitan a, obesidad como un resultado de: (i) la genética, (ii) la dieta, (iii) el volumen de ingestión de alimento, (iv) un trastorno metabólico, (v) un trastorno hipotalámico, (vi) la edad, (vii) distribución adiposa

anormal, (viii) distribución de compartimiento adiposo anormal, (ix) trastornos compulsivos en el comer, y (x) trastornos motivacionales, los cuales incluyen el deseo de consumir azúcares, carbohidratos, alcoholes o fármacos. Los síntomas asociados con los síndromes, trastornos y enfermedades relacionadas con la obesidad incluyen, pero no se limitan a, actividad reducida. La obesidad también aumenta la posibilidad de apnea del sueño, cálculos biliares, osteoporosis, y ciertos cánceres.

Como se utiliza en la presente, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido utilizado para describir una condición que comprende combinaciones de diabetes tipo II, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, aumento del perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, HDL bajo, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia. La American Heart Association (Asociación Americana del Corazón) ha publicado lineamientos para el diagnóstico del síndrome metabólico, Grundy, S. y colaboradores, (2006) *Cardiol. Rev.* Volumen 13, Número 6, páginas 322-327.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye hígado graso, esteatosis hepática, restenosis vascular, hepatitis, hepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis alcohólica, hígado graso agudo, hígado graso del embarazo, hepatitis inducida por fármaco, protoporfiria eritrohepática, trastornos de sobrecarga de hierro, hemocromatosis hereditaria, fibrosis hepática, cirrosis

hepática, hepatoma, hepatomegalia, y condiciones relacionadas con los mismos.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye cristalización del colesterol biliar y condiciones relacionadas, tales como, pero no limitándose a, cálculos biliares, colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), alta gamma-glutamil-transferasa en suero (GGT) PFIC, baja gamma-glutamil-transferasa en suero (GGT) PFIC (es decir, enfermedad de Byler, síndrome de Byler), enfermedad de Caroli, helmintiasis biliar, estricturas biliares, coledocolitiasis, colestasis obstructiva, enfermedad colestática crónica, presencia de fango biliar, y colesterolosis de la vesícula.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye, pero no se limita a, una enfermedad o condición que es, o que está relacionada con, hipertrigliceridemia primaria, o hipertrigliceridemia secundaria a otro trastorno o enfermedad, tal como hiperlipoproteinemias, reticulosis histiocítica familiar, deficiencia de lipasa de lipoproteína, deficiencia de apolipoproteína (tal como deficiencia de ApoCII o deficiencia de ApoE), y similares, o hipertrigliceridemia de etiología desconocida o no especificada.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa también incluye un trastorno de ácido graso poli-insaturado (PUFA), o un trastorno dermatológico o de la piel, incluyendo, pero no limitándose a, eczema, acné, rosácea,

envejecimiento de la piel, piel seborreica, soriasis, formación o prevención de cicatrización queloide, enfermedades relacionadas con la producción o con secreciones de las membranas mucosas, tales como ácidos grasos monoinsaturados, ésteres de cera, y similares. De preferencia, los compuestos de la invención prevendrán o atenuarán la formación de cicatrización queloide mediante la reducción de la producción excesiva de sebo que típicamente da como resultado su formación. La investigación del papel de los inhibidores de la estearoil-CoA-desaturasa en el tratamiento de acné fue anticipado por el descubrimiento de que los roedores que carecían de un gen SCD1 funcional tuvieron cambios en la condición de sus ojos, piel, pelo (Zheng Y. y colaboradores, "SCD1 expresses in sebaceous glands and is disrupted in the asebia mouse", *Nat. Genet.* (1999) 23: 268-270. Miyazaki, M., "Targeted Disruption of SCD1 Gene in Mice Causes Atrophy of Sebaceous and Meibomian Glands and Depletion of Wax Esthers in the Eyelid", *J. Nutr.* (2001), Volumen 131, páginas 2260-68., Binczek, E. y colaboradores, "Obesity resistance of the SCD-deficient mouse results from disruption of the epidermal lipid barrier and adaptive thermoregulation", *Biol. Chem.* (2007) Volumen 388 Número 4, páginas 405-18).

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa también incluye inflamación, sinusitis, asma, bronquitis, pancreatitis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibrosis quística, y síndrome premenstrual.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa también incluye, pero no se limita a, una enfermedad o condición que es, o que está relacionada con, cáncer, síndrome de ovario poliquístico, neoplasia, malignidad, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye una condición en donde se desea un aumento de la masa corporal magra o de la masa muscular magra, tal como es deseable en la mejora del desempeño a través de la construcción de músculo. Las miopatías y las miopatías de lípidos, tales como deficiencia de palmitoil-transferasa de carnitina (CPT I o CPT II) también se incluyen en la presente. Estos tratamientos son útiles en seres humanos y en la cría de animales, incluyendo para su administración a animales domésticos bovinos, porcinos o aves, o a cualquier otro animal, para reducir la producción de triglicéridos y/o para proporcionar productos de carne más magros y/o animales más sanos.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye una enfermedad o condición que es, o que está relacionada con, enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos, esclerosis múltiple, enfermedades de los ojos, síndrome de ovario poliquístico, trastornos del sueño (por ejemplo, alteraciones de la respiración o del ritmo circadiano, disomnio insomnio, apnea del sueño, y narcolepsia), niveles anormales de alanina-transferasa, trastornos respiratorios, y

trastornos inmunológicos.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye enfermedades neurológicas, incluyendo deterioro cognitivo leve (MCI), angiopatía amiloide cerebral (CAA), síndrome de Down (DS), depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, y trastorno bipolar.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de Alpers, enfermedad de Leigh, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, atrofia olivopontocerebelar, ataxia de Friedreich, leucodistrofias, síndrome de Rett, síndrome de Ramsay Hunt tipo II, y síndrome de Down.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa también incluye una enfermedad o condición que es, o que está relacionada con, enfermedades o infecciones virales, incluyendo, pero no limitándose a, todos los virus de ARN de cadena positiva, coronavirus, virus SARS, coronavirus asociados con SARS, Togavirus, Picornavirus, Coxsackievirus, Virus de fiebre amarilla, Flaviviridae, Alfavirus (Togaviridae), incluyendo virus de Rubeola, Virus de encefalitis equina oriental, Virus de encefalitis equina occidental, Virus de encefalitis equina de Venezuela, virus Sindbis, virus de la selva Semliki, virus Chikungunya, virus O'nyong'nyong,

virus Ross river, virus Mayaro, Alfavirus; Astroviridae incluyendo Astrovirus, Astrovirus Humano; Caliciviridae incluyendo virus de exantema vesicular de cerdos, virus Norwalk, Calicivirus, Calicivirus bovino, Calicivirus de cerdo, Hepatitis E; Coronaviridae incluyendo Coronavirus, virus SARS, Virus de bronquitis infecciosa de aves, Coronavirus bovino, Coronavirus canino, Virus de peritonitis infecciosa felino, Coronavirus Humano 299E, Coronavirus Humano OC43, Virus de hepatitis de murino, Virus de diarrea epidémica porcino, virus de encefalomielitis hemaglutinante porcino, virus de gastroenteritis transmisible porcino, coronavirus de rata, coronavirus de pavo, coronavirus de conejo, virus Berne, virus Breda; Flaviviridae incluyendo virus de hepatitis C, virus del Nilo Occidental, Virus de fiebre amarilla, virus de encefalitis de St. Louis, Grupo de Dengue, virus de hepatitis G, virus de encefalitis japonesa B, virus de encefalitis de Murray Valley, virus de encefalitis por garrapata de Europa Central, virus de encefalitis por garrapata del Lejano Oriente, virus de la selva de Kyasanur, virus de enfermedad de Louping, virus Powassan, virus de fiebre hemorrágica de Omsk, virus Kumilinge, virus Absetarov anzalova hypr, virus ITheus, virus de encefalitis Rocío, virus de Langat, Pestivirus, diarrea viral bovina, virus de cólera de cerdo, Grupo del Río Bravo, Grupo de Tyuleniy, Grupo de Ntaya, Grupo de Uganda S, Grupo de Modoc; Picornaviridae incluyendo virus Coxsackie A, Rinovirus, virus de hepatitis A, virus de encefalomiocarditis, Mengovirus, virus ME, poliovirus 1 humano, Coxsackie B; Pocyviridae incluyendo Potivirus,

Rimovirus, Bimovirus. Adicionalmente puede ser una enfermedad o infección causada por, o relacionada con, virus de hepatitis, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y similares. Las infecciones virales tratables incluyen aquéllas en donde el virus emplea un intermediario de ARN como parte del ciclo de réplica (hepatitis o VIH); adicionalmente puede ser una enfermedad o infección causada por, o relacionada con, virus de ARN de cadena negativa, tal como virus de influenza y parainfluenza.

Los compuestos identificados en la presente memoria descriptiva inhiben la desaturación de diferentes ácidos grasos (tal como la desaturación C_9-C_{10} de la estearoil-CoA), la cual es llevada a cabo por las desaturasas delta-9, tales como la estearoil-CoA-desaturasa 1 (SCD1). Como tales, estos compuestos inhiben la formación de diferentes ácidos grasos y metabolitos corriente abajo de los mismos. Esto puede conducir a una acumulación de estearoil-CoA o de palmitoil-CoA, y de otros precursores corriente arriba de diferentes ácidos grasos, lo cual probablemente puede dar como resultado un ciclo de retroalimentación negativa, provocando un cambio global en el metabolismo de los ácidos grasos. Cualquiera de estas consecuencias puede ser finalmente responsable del beneficio terapéutico global proporcionado por estos compuestos.

Típicamente, un agente terapéutico inhibidor de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) de éxito satisfará algunos o todos los siguientes criterios. La disponibilidad oral debe ser de, o mayor que, el 20 por ciento. La eficacia del modelo animal es menor de

aproximadamente 20 miligramos/kilogramo, 2 miligramos/kilogramo, 1 miligramo/ kilogramo, o 0.5 miligramos/kilogramo, y la dosis humana objetivo es de entre 10 y 250 miligramos/70 kilogramos, aunque pueden ser aceptables las dosis fuera de este intervalo. ("miligramos/kilogramo" significa miligramos del compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto al que se esté administrando). La dosificación requerida de preferencia no debe ser mayor de aproximadamente una o dos veces al día o a las horas de las comidas. El índice terapéutico (o la proporción de la dosis tóxica a la dosis terapéutica) debe ser mayor de 10. La IC_{50} ("Concentración Inhibidora - 50 por ciento") es una medida de la cantidad del compuesto requerida para lograr una inhibición del 50 por ciento de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), durante un período de tiempo específico, en un ensayo de actividad biológica de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD). Se puede emplear cualquier proceso para medir la actividad de las enzimas de estearoil-CoA-desaturasa (SCD), de preferencia las enzimas de estearoil-CoA-desaturasa (SCD) de ratón o humanas, con el fin de ensayar la actividad de los compuestos útiles en los métodos de la invención para inhibir esta actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD). Los compuestos de la invención demuestran una IC_{50} ("Concentración Inhibidora del 50 por ciento") en un ensayo microsomal de 15 minutos de preferencia de menos de 10 mM, menos de 5 µM, menos de 2.5 µM, menos de 1 µM, menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 250 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, y de una

manera muy preferible de menos de 20 nM. Los compuestos de la invención pueden mostrar una inhibición reversible (es decir, una inhibición competitiva), y de preferencia no inhiben otras proteínas de enlace de hierro.

La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) ya se llevó a cabo utilizando el procedimiento de ensayo de la enzima de estearoil-CoA-desaturasa y microsomal descrito en Shanklin J. y Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* (1991), Volumen 88, páginas 2510-2514. Cuando se probaron en este ensayo, los compuestos de la invención tuvieron menos del 50 por ciento de actividad restante de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en una concentración de 10 µM del compuesto de prueba, de preferencia menos del 40 por ciento de actividad restante de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en una concentración de 10 µM del compuesto de prueba, más preferiblemente menos del 30 por ciento de actividad restante de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en una concentración de 10 µM del compuesto de prueba, y todavía de una manera muy preferible menos del 20 por ciento de actividad restante de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en una concentración de 10 µM del compuesto de prueba, demostrando de esta manera que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD).

Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación de estructura-actividad (SAR) entre los compuestos de

prueba y la estearoil-CoA-desaturasa (SCD). Ciertos grupos tienden a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El análisis de la relación de estructura-actividad es una de las herramientas que pueden emplear los expertos en este campo para identificar las modalidades preferidas de los compuestos de la invención para utilizarse como agentes terapéuticos. También están fácilmente disponibles otros métodos de prueba de los compuestos que se dan a conocer en la presente, para los expertos en la materia. Por consiguiente, en adición, la determinación de la capacidad de un compuesto para inhibir la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) se puede llevar a cabo *in vivo*. En una de estas modalidades, esto se lleva a cabo mediante la administración del agente químico a un animal afligido con un trastorno relacionado con triglicéridos (TG) o con lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), y subsiguientemente se detecta un cambio en el nivel de triglicéridos en plasma de dicho animal, identificando de esta manera un agente terapéutico útil en el tratamiento de un trastorno relacionado con triglicéridos (TG) o con lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). En esta modalidad, el animal puede ser un ser humano, tal como un paciente humano afligido con ese trastorno y con necesidad del tratamiento de dicho trastorno.

En las modalidades específicas de estos procesos *in vivo*, el cambio en la actividad de SCD1 en el animal mencionado, es una disminución en la actividad, de preferencia en donde el agente modulador de SCD1 no inhibe sustancialmente la actividad biológica

de una desaturasa delta-5, desaturasa delta-6, o sintetasa de ácidos grasos, u otras enzimas que contengan hierro, en el sitio activo.

Los sistemas modelo útiles para la evaluación de los compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, el uso de microsomas de hígado, tales como de ratones que se hayan mantenido con una dieta alta en carbohidratos, o de donadores humanos, incluyendo personas que sufran de obesidad. También se pueden utilizar las líneas celulares inmortalizadas, tales como HepG2 (a partir de hígado humano), MCF-7 (a partir de cáncer de mama humano), y 3T3-L1 (a partir de adipocitos de ratón). Las líneas celulares primarias, tales como los hepatocitos primarios de ratón, también son útiles en la prueba de los compuestos de la invención. En donde se utilicen animales enteros, también se pueden utilizar los ratones como una fuente de células de hepatocitos primarios, en donde los ratones se hayan mantenido con una dieta alta en carbohidratos, para aumentar actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en los mirocrosomas y/o para elevar los niveles de triglicéridos en plasma (es decir, la proporción de 18:1/18:0); de una manera alternativa, se pueden utilizar ratones con una dieta normal, o ratones con niveles normales de triglicéridos. También están disponibles los modelos de ratón que emplean ratones transgénicos diseñados para hipertrigliceridemia. Los conejos y hámsteres también son útiles como modelos animales, en especial aquéllos que expresen la CETP (proteína de transferencia de colesterol-éster).

Otro método adecuado para determinar la eficacia *in vivo* de

los compuestos de la invención es medir indirectamente su impacto sobre la inhibición de la enzima de estearoil-CoA-desaturasa (SCD), mediante la medición del Índice de Desaturación del sujeto después de la administración del compuesto.

El "Índice de Desaturación", como se emplea en esta memoria descriptiva, significa la proporción del producto sobre el sustrato para la enzima de estearoil-CoA-desaturasa (SCD), como se mide a partir de una muestra de tejido dada. Éste se puede calcular utilizando tres ecuaciones diferentes como 18:1n-9/18:0 (ácido oleico sobre ácido esteárico); 16:1n-7/16:0 (ácido palmitoleico sobre ácido palmítico); y/o 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (midiendo todos los productos de reacción de la desaturación 16:0 sobre el sustrato 16:0).

El Índice de Desaturación se mide primordialmente en los triglicéridos en hígado o en plasma, pero también se puede medir en otras fracciones de lípido seleccionadas a partir de una variedad de tejidos. El Índice de Desaturación, hablando en términos generales, es una herramienta para la perfilación de lípidos en plasma.

A número de enfermedades y trastornos humanos son el resultado de una actividad biológica aberrante de la SCD1, y se pueden mejorar mediante la modulación de la actividad biológica de la SCD1, utilizando los agentes terapéuticos de la invención.

La inhibición de la expresión de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también puede afectar a la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos de membrana, así como a la producción o a los niveles de triglicéridos y colesterol-ésteres. La composición de

ácidos grasos de los fosfolípidos determina finalmente la fluidez de la membrana, con una subsiguiente modulación de la actividad de múltiples enzimas presentes dentro de la membrana, mientras que los efectos sobre la composición de los triglicéridos y de los colesterol-ésteres pueden afectar al metabolismo de lipoproteína y a la adiposidad.

En la realización de los procedimientos de la presente invención, desde luego, se debe entender que la referencia a reguladores, medios, reactivos, células, y condiciones de cultivo particulares, y similares, no pretende ser limitante, sino que debe leerse para incluir todos los materiales relacionados que reconocería una persona de una experiencia ordinaria en este campo como de interés o valor en el contexto particular en el que se presente la discusión.

Por ejemplo, con frecuencia es posible utilizar un sistema regulador o medio de cultivo para sustituir a otro y todavía lograr resultados similares, si no es que idénticos. Los expertos en la materia tendrán suficiente conocimiento de estos sistemas y metodologías para ser capaces, sin una indebida experimentación, de hacer las sustituciones que sirvan de manera óptima a sus propósitos en el empleo de los métodos y procedimientos dados a conocer en la presente.

De una manera alternativa, se puede utilizar otro formato para medir el efecto de la inhibición de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) sobre la función de las glándulas sebáceas. En un estudio típico

utilizando roedores, se administran formulaciones orales, intravenosas o tópicas del inhibidor de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) a un roedor durante un período de 1 a 8 días. Se toman muestras de piel y se preparan para la evaluación histológica, con el objeto de determinar el número de glándulas sebáceas, su tamaño, o su contenido de lípido. Una reducción en el tamaño, número o función de las glándulas sebáceas indicaría que el inhibidor de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) tendría un impacto benéfico sobre acné vulgaris (Clark, S.B. y colaboradores, "Pharmacological modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications", *Dermatol. Clin.* (2007) Volumen 25, Número 2, páginas 137-46. Geiger, J.M., "Retinoids and sebaceous gland activity" *Dermatology* (1995), Volumen 191, Número 4, páginas 305-10).

Composiciones Farmacéuticas de la Invención y Administración

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención que se dan a conocer en la presente. En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición que comprende los compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, de preferencia a un mamífero, más preferiblemente a un paciente humano. En una modalidad de esta composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, tales

como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración del compuesto mencionado de la invención, y el compuesto de la invención está presente en una cantidad efectiva para reducir este nivel de lípidos.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo cualquier diluyente o excipiente adecuado, el cual incluye cualquier agente farmacéutico que por sí mismo no induzca la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que reciba la composición, y el cual se puede administrar sin una toxicidad indebida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, líquidos, tales como agua, suero, glicerol, y etanol, y similares. Se presenta una discusión completa de los vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual).

Los expertos en este campo están familiarizados con la manera de determinar la dosis adecuada de los compuestos para utilizarse en el tratamiento de las enfermedades y trastornos contemplados en la presente.

Las dosis terapéuticas se identifican, en términos generales, a través de un estudio de intervalo de dosis en seres humanos, basándose en la evidencia preliminar derivada a partir de los estudios con animales. La dosis debe ser suficiente para dar como resultado un beneficio terapéutico deseado sin provocar efectos secundarios indeseados para el paciente. El intervalo de dosificación

preferido para un animal es de 0.001 miligramos/ kilogramo a 10,000 miligramos/kilogramo, incluyendo de 0.5 miligramos/kilogramo, 1.0 miligramos/kilogramo, 2.0 miligramos/ kilogramo, 5.0 miligramos/ kilogramo, 10 miligramos/kilogramo, y 20 miligramos/kilogramo, aunque pueden ser aceptables las dosis fuera de este intervalo. El programa de dosificación puede ser de una o dos veces al día, aunque puede ser satisfactorio con más frecuencia o con menos frecuencia.

Los expertos en la materia también están familiarizados con la determinación de los métodos de administración (oral, intravenosa, por inhalación, sub-cutánea, transdérmica, tópica, etc.), de las formas de dosificación, de los excipientes farmacéuticos adecuados, y de otros asuntos relevantes para el suministro de los compuestos a un sujeto que lo necesite.

En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la invención se pueden utilizar en estudios *in vitro* o *in vivo* como agentes de ejemplo para propósitos comparativos, con el fin de encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento o en la protección de las diferentes enfermedades que se dan a conocer en la presente.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, colónica, oftálmica, intrauretral, nasal (por ejemplo, por inhalación), intraperitoneal, y parenteral a mamíferos, incluyendo

el hombre, para inhibir la estearoil-CoA-desaturasa, y para el tratamiento de las condiciones asociadas con la actividad de la estearoil-desaturasa. En general, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos farmacológicamente activos de la invención son útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de los mismos en conjunto o en mezcla con excipientes o vehículos adecuados para su aplicación enteral o parenteral. Para la aplicación enteral o parenteral, se prefiere administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención como tabletas o cápsulas de gelatina. Estas composiciones farmacéuticas pueden comprender, por ejemplo, al ingrediente activo junto con diluyentes (por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina), lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol), y para tabletas también comprenden aglutinantes (por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona) y desintegrantes (por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica), o mezclas efervescentes y absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos pueden estar en la forma de composiciones inyectables, por ejemplo, de preferencia soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y de supositorios, los cuales se pueden preparar convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 al 50 por ciento del ingrediente activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos convenientes incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De una manera característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada

durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

La vía más adecuada dependerá de la naturaleza y gravedad de la condición que se esté tratando. Los expertos en este campo también están familiarizados con la determinación de los métodos de administración, de las formas de dosificación, de los excipientes farmacéuticos adecuados, y de otros asuntos relevantes para el suministro de los compuestos a un sujeto que lo necesite.

Los compuestos de la invención se pueden combinar útilmente con uno o más agentes terapéuticos diferentes para el tratamiento de las enfermedades y condiciones mediadas por la estearoil-CoA-desaturasa. De una manera preferible, el otro agente terapéutico se selecciona a partir de anti-diabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes contra la obesidad, agentes contra la hipertensión o agentes inotrópicos.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos o de diagnóstico diferentes. Por ejemplo, la composición se puede formular para comprender una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se define anteriormente, en combinación con otro agente terapéutico, cada uno en una dosis terapéutica efectiva como se reporta en la técnica. Estos agentes terapéuticos, por ejemplo, pueden incluir insulina, derivados y miméticos de insulina;

secretagogos de insulina, tales como las sulfonil-ureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amarilo; ligandos de receptores insulinotrópicos de sulfonil-urea, tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; ligandos de PPARγ y/o PPARα (receptor activado por el proliferador de peroxisoma), tales como MCC-555, MK767, L-165041, GW7282, o tiazolidinadionas, tales como rosiglitazona, pioglitazona, balaglitazona, troglitazona, y similares; sensibilizantes a la insulina, tales como inhibidores de fosfatasa de proteina tirosina-1B (PTP-1B), tales como PTP-112; Inhibidores de GSK3 (cinasa de sintasa de glicógeno-3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445, o ligandos RXR, tales como GW-0791, AGN-194204; inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095, inhibidores de fosforilasa de glicógeno A, tales como BAY R3401; biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa; GLP-1 (péptido tipo glucagon-1), análogos de GLP-1, tales como Exendina-4, y miméticos de GLP-1; inhibidores de DPPIV (dipeptidil-peptidasa IV), tales como LAF237 (Vildagliptina) o sitagliptina; GIP y miméticos de GIP, tales como aquéllos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/58360; PACAP y miméticos de PACAP, tales como aquéllos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 01/23420; agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA)-reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina,

dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluindostatina y rivastatina, inhibidores de sintasa de escualeno o Ligandos FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X), colestiramina, fibratos, ácido nicotínico y aspirina; agentes contra la obesidad, tales como orlistato, agentes contra la hipertensión, agentes inotrópicos, y agentes hipolipidémicos, por ejemplo, diuréticos de ciclo, tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa, tales como digoxina; inhibidores de neutralendopeptidasa (NEP); inhibidores de ACE/NEP, tales como omapatrilato, sampatrilato y fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; bloqueadores del receptor ß-adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil. Otros compuestos anti-diabéticos específicos son descritos por Patel Mona (*Expert Opin Investig drugs*. (2003) Abril; 12(4): 623-33) en las figuras 1 a 7. Un compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea, antes, o después del otro ingrediente activo, ya sea por separado,

por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma formulación farmacéutica.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código (Nos.), nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

En otro aspecto está el uso de la composición farmacéutica como se describe anteriormente para la producción de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades o condiciones mediadas por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD).

En otro aspecto está el uso de una composición o combinación farmacéutica como se describe anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las condiciones asociadas con la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD).

En otro aspecto está una composición farmacéutica como se describe anteriormente para el tratamiento de las condiciones asociadas con la inhibición de estearoil-CoA-desaturasa(SCD).

Preparación de los Compuestos

Se entiende que, en la siguiente descripción, son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas ilustradas solamente si estas contribuciones dan como resultado compuestos estables.

También será apreciado por los expertos en este campo que, en el proceso descrito más adelante, se puede necesitar proteger a

los grupos funcionales de los compuestos intermediarios mediante grupos protectores adecuados. Estos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto, y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquil-sililo o diaril-alquil-sililo (por ejemplo, terbutil-dimetil-sililo, terbutil-difenil-sililo o trimetil-sililo), tetrahidro-piranilo, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen terbutoxi-carbonilo, benciloxi-carbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (en donde R" es alquilo, arilo o aril-alquilo), *p*-metoxi-bencilo, tritilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o aril-alquilo.

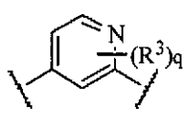
Los grupos protectores se pueden agregar o remover de acuerdo con las técnicas convencionales, las cuales son conocidas por los expertos en este campo, y como se describe en la presente. El uso de los grupos protectores se describe con detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4ª Edición, Wiley. El grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina de Wang, o una resina de cloruro de 2-cloro-tritilo.

También será apreciado por los expertos en la materia que, aunque los derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no tener actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un mamífero y posteriormente se pueden metabolizar en el cuerpo para formar los compuestos de la invención,

los cuales son farmacológicamente activos. Por consiguiente, estos derivados se pueden describir como "pro-fármacos". Todos los pro-fármacos de los compuestos de esta invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

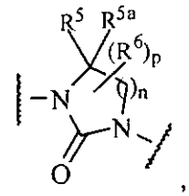
Los siguientes esquemas de reacción ilustran los métodos para la elaboración de los compuestos de esta invención. Se entiende que un experto en la técnica sería capaz de fabricar estos compuestos mediante métodos similares o mediante los métodos conocidos por un experto en este campo. En general, los componentes de partida se pueden obtener en fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem EUA, etc., o se pueden sintetizar de acuerdo con las fuentes conocidas por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª Edición (Wiley, Diciembre de 2000)), o se pueden preparar como se describe en esta invención. R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4a}, R^5, R^{5a}, y W se definen como en la memoria descriptiva a menos que se definan de una manera específica. R' es un grupo protector.

En general, los compuestos de la fórmula (I) de la invención, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, P es:



q es 0,

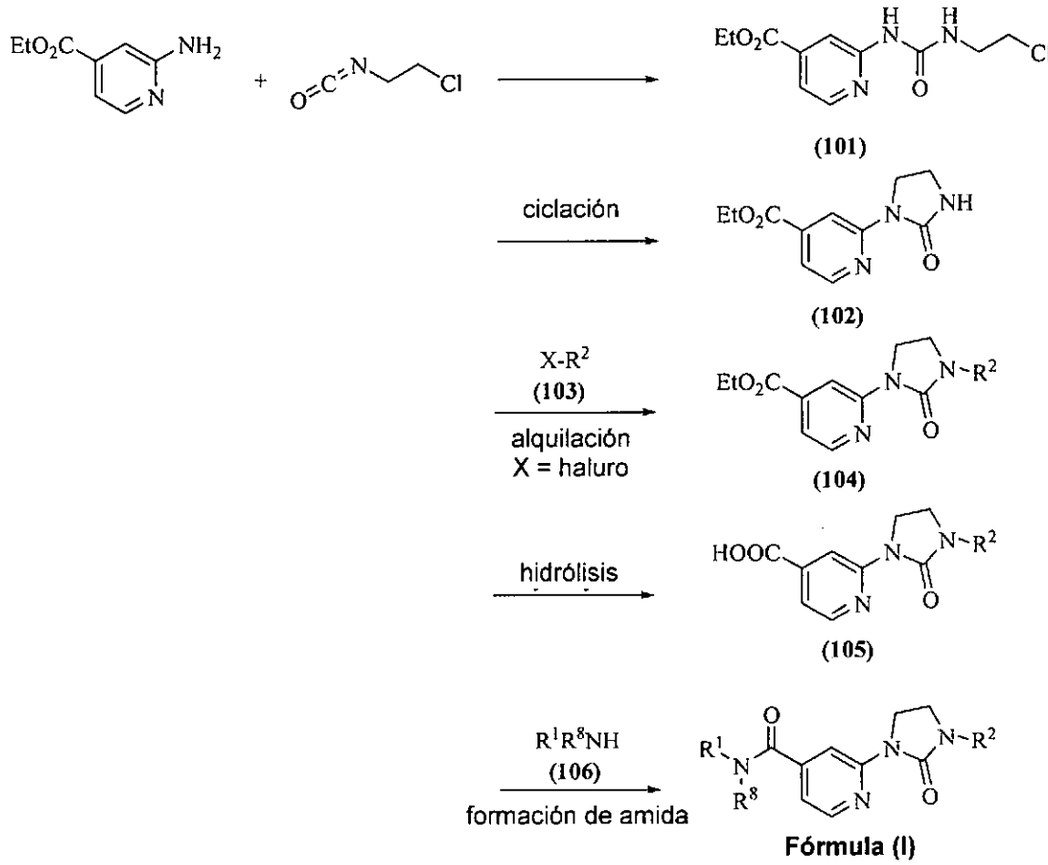
Q es:



,

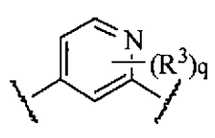
R^5 y R^{5a} son hidrógeno, n es 1, y p es 0, se pueden sintetizar siguiendo el Procedimiento General como se describe en el esquema de reacción 1.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en este campo o mediante los métodos que se dan a conocer en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

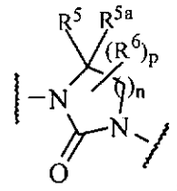
El 2-amino-isonicotinato de etilo reacciona con el isocianato de 2-cloro-etilo para proporcionar el compuesto **(101)**, el cual experimenta ciclación intramolecular en la presencia de una base, tal como, pero no limitándose a, carbonato de potasio, para proporcionar el compuesto de urea ciclado **(102)**. El compuesto **(102)** reacciona con un compuesto de haluro ($X\text{-}R^2$) **(103)** bajo condiciones de alquilación, para proporcionar el compuesto **(104)**, el cual se somete a hidrólisis convencional conocida por un experto en este campo, para proporcionar el ácido carboxílico **(105)**. El compuesto **(105)** entonces se somete a una reacción de formación de amida convencional con un compuesto de amina **(106)**, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I) de la invención, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, P es:



,

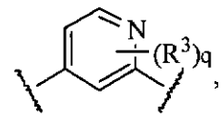
q es 0,

Q es:



R^5 y R^{5a} son hidrógeno, n es 1, y p es 0.

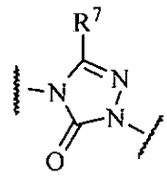
De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, P es:



R^3 es hidrógeno,

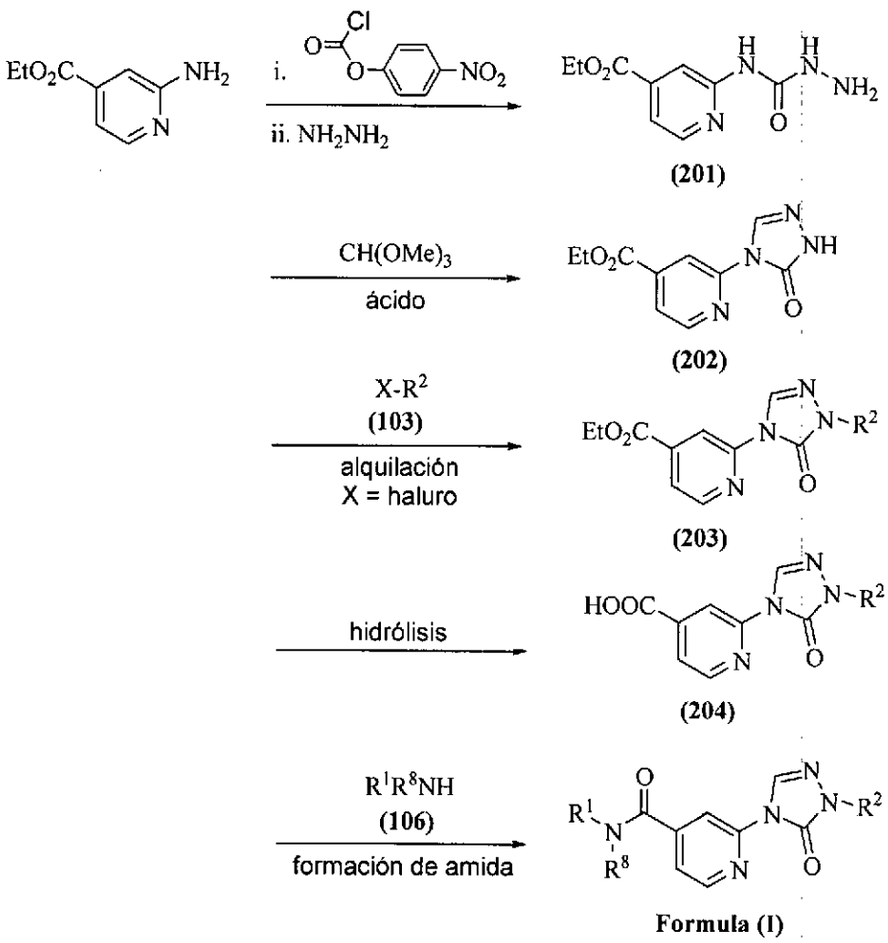
q es 0,

Q es:



y R^7 es hidrógeno, se pueden sintetizar siguiendo el Procedimiento General como se describe en el esquema de reacción 2.

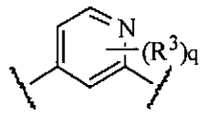
ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en este campo o mediante los métodos que se dan a conocer en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

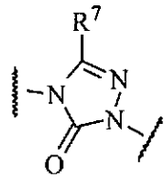
El 2-amino-isonicotinato de etilo reacciona con cloroformato de

4-nitro-fenilo y entonces con hidrazina para proporcionar el compuesto **(201)**, el cual experimenta ciclación intramolecular en la presencia de ortoformato de trimetilo y ácido p-toluen-sulfónico para proporcionar el compuesto de triazolona **(202)**. El compuesto **(202)** reacciona con un compuesto de haluro de alquilo ($X\text{-}R^2$) **(103)** bajo condiciones de alquilación, para proporcionar el compuesto **(203)**, el cual se somete a hidrólisis convencional conocida por un experto en este campo, para proporcionar el compuesto de ácido carboxílico **(204)**. El compuesto **(204)** entonces se somete a una reacción de formación de amida convencional con un compuesto de amina **(106)**, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I) de la invención, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, P es:



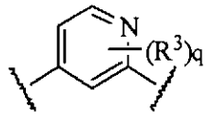
q es 0,

Q es:



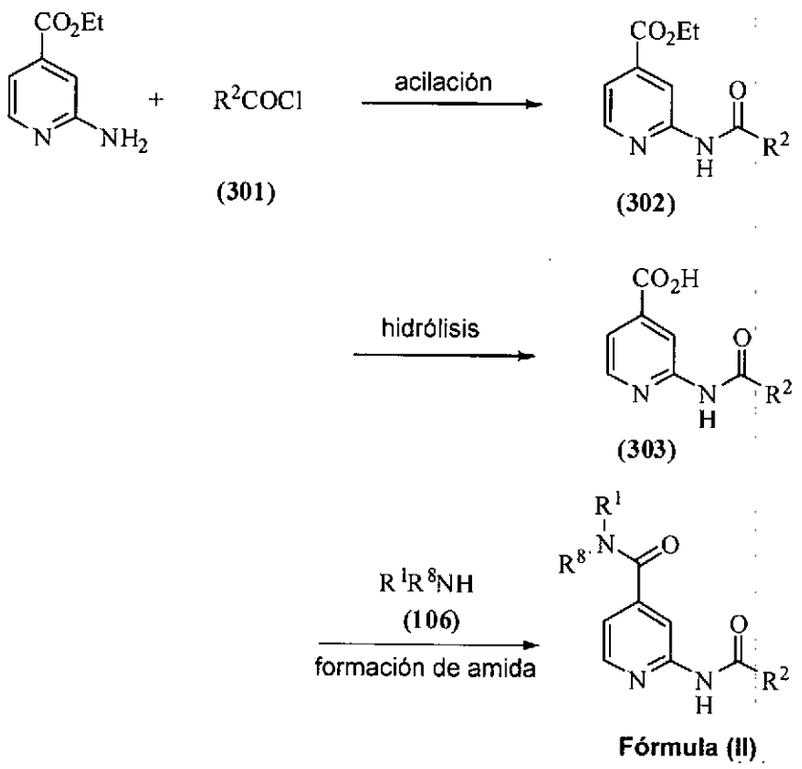
y R^7 es hidrógeno.

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (II) de esta invención, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, P es:



q es 0, Q' es -N(R^8)C(O)-, y R^8 es hidrógeno, se pueden sintetizar siguiendo el Procedimiento General como se describe en el esquema de reacción 3.

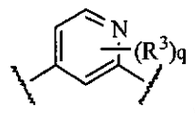
ESQUEMA DE REACCIÓN 3



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en este campo o mediante los métodos que se dan a conocer en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción

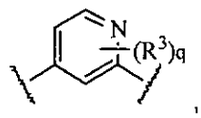
anterior como sigue:

El 2-amino-isonicotinato de etilo reacciona con el cloruro de ácido **(301)** en la presencia de una base, tal como, pero no limitándose a, piridina, para proporcionar el compuesto **(302)**, el cual experimenta hidrólisis bajo condiciones convencionales conocidas por un experto en este campo, para proporcionar el compuesto **(303)**. El compuesto **(303)** reacciona con el compuesto de amina **(106)** bajo condiciones de reacción de formación de amida convencionales conocidas por un experto en este campo, para proporcionar el compuesto de la fórmula (II) de la invención, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, P es:



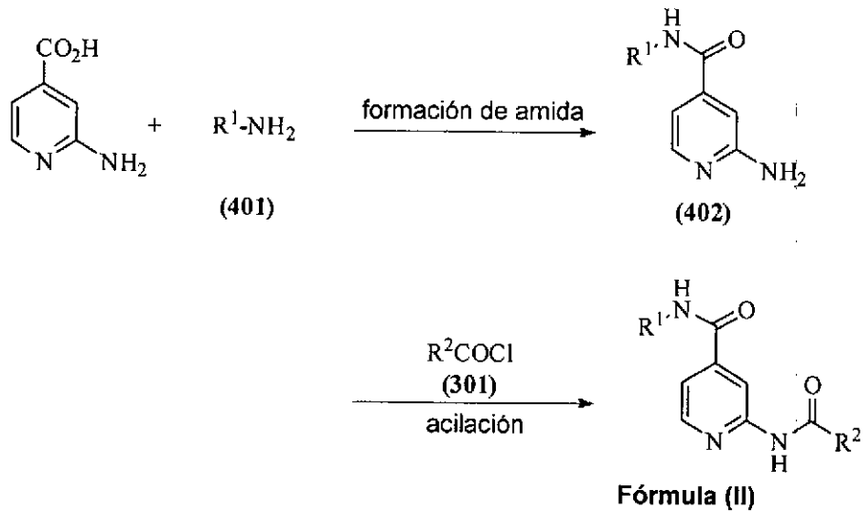
q es 0, Q' es $-N(R^8)C(O)-$, y R^8 es hidrógeno.

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (II) de esta invención, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, R^8 es hidrógeno, P es:



q es 0, Q' es $-N(R^8)C(O)-$, y R^8 es hidrógeno, se pueden sintetizar siguiendo el Procedimiento General como se describe en el esquema de reacción 4.

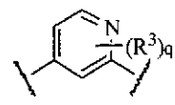
ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Fórmula (II)

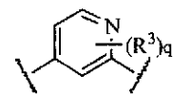
Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en este campo o mediante los métodos que se dan a conocer en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

El ácido 2-amino-isonicotínico reacciona con el compuesto de amina **(401)** bajo condiciones de reacción de formación de amida convencionales conocidas por un experto en este campo, para proporcionar el compuesto **(402)**. El compuesto **(402)** reacciona con el compuesto de cloruro de ácido **(301)** en la presencia de una base, tal como, pero no limitándose a, piridina, para proporcionar el compuesto de la fórmula (II) de la invención, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, R^8 es hidrógeno, P es:

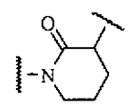


q es 0, Q' es -N(R^8)C(O)-, y R^8 es hidrógeno.

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención, en donde W es -N(R^8)C(O)-, R^8 es hidrógeno, P es:

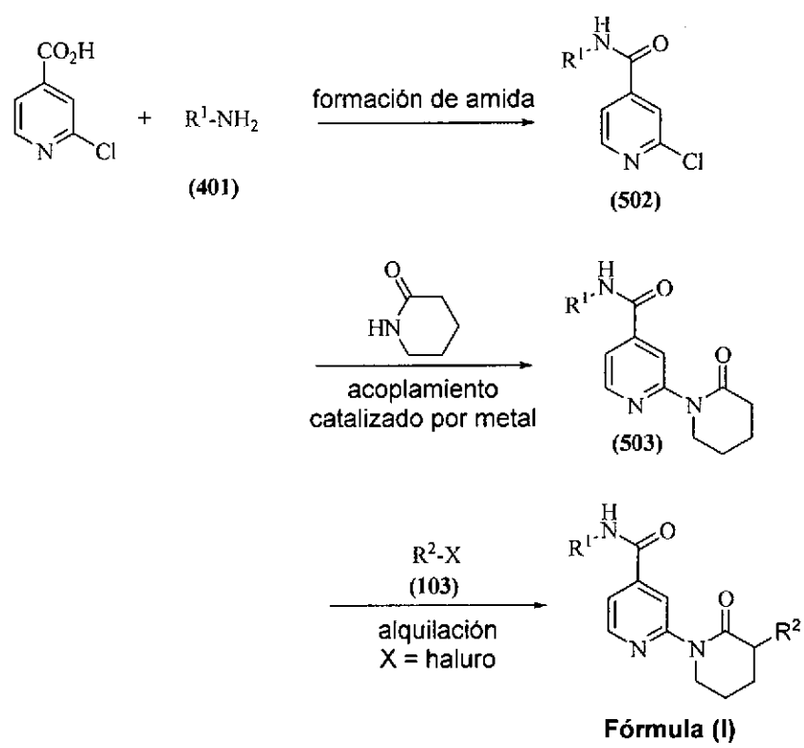


q es 0, y Q es:



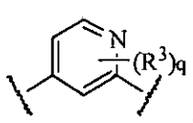
se pueden sintetizar siguiendo el Procedimiento General como se describe en el esquema de reacción 5.

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en este campo o mediante los métodos que se dan a conocer en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

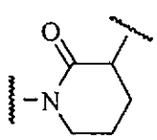
El ácido 2-cloro-isonicotínico reacciona con el compuesto de amina **(401)** bajo condiciones de reacción de formación de amida convencionales conocidas por un experto en este campo, para proporcionar el compuesto **(502)**. El compuesto **(502)** reacciona con la piperidin-2-ona bajo condiciones de reacción de acoplamiento catalizado por metal conocidas por un experto en este campo, para proporcionar el compuesto **(503)**. El compuesto **(503)** reacciona con el compuesto de haluro **(103)** en la presencia de una base, tal como, pero no limitándose a, bis-(trietil-silil)-amida, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I) de la invención, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, R^8 es hidrógeno, P es:



,

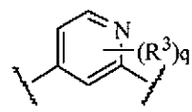
q es 0,

y Q es:



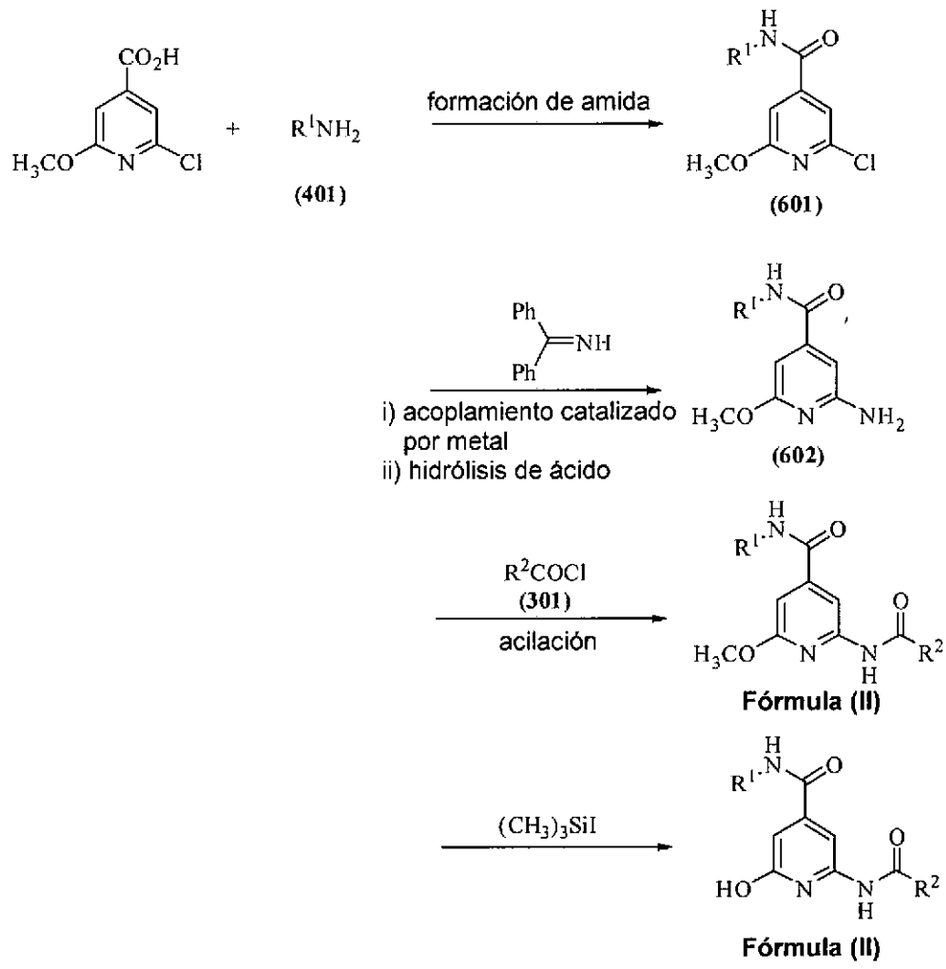
.

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (II) de esta invención, en donde W es -N(R^8)C(O)-, R^8 es hidrógeno, P es:



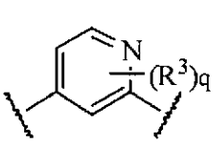
q es 1, R^3 es 2-hidroxilo, Q' es -N(R^8)C(O)-, y R^8 es hidrógeno, se pueden sintetizar siguiendo el Procedimiento General como se describe en el esquema de reacción 6.

ESQUEMA DE REACCIÓN 6



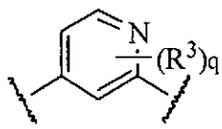
Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en este campo o mediante los métodos que se dan a conocer en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

El ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico reacciona con el compuesto de amina **(401)** bajo condiciones de reacción de formación de amida convencionales conocidas por un experto en este campo, para proporcionar el compuesto **(601)**. El compuesto **(601)** reacciona con benzofenona-imina bajo condiciones de reacción de acoplamiento catalizado por metal conocidas por un experto en este campo, seguida por hidrólisis en la presencia de ácido, para proporcionar el compuesto **(602)**. La acilación del compuesto **(602)** con el cloruro de ácido **(301)** en la presencia de una base, tal como, pero no limitándose a, piridina, proporciona el compuesto de la fórmula (II) de la invención, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, R^8 es hidrógeno, P es:



q es 1, R^3 es 2-metoxilo, y Q' es $-N(R^8)C(O)-$, y R^8 es hidrógeno. La remoción del grupo metilo de este compuesto con yodo-trimetil-silano proporciona el compuesto de la fórmula (II) de la

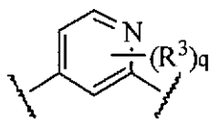
invención, en donde W es -N(R^8)C(O)-, R^8 es hidrógeno, P es:



,

q es 1, R^3 es 2-hidroxilo, Q' es -N(R^8)C(O)-, y R^8 es hidrógeno.

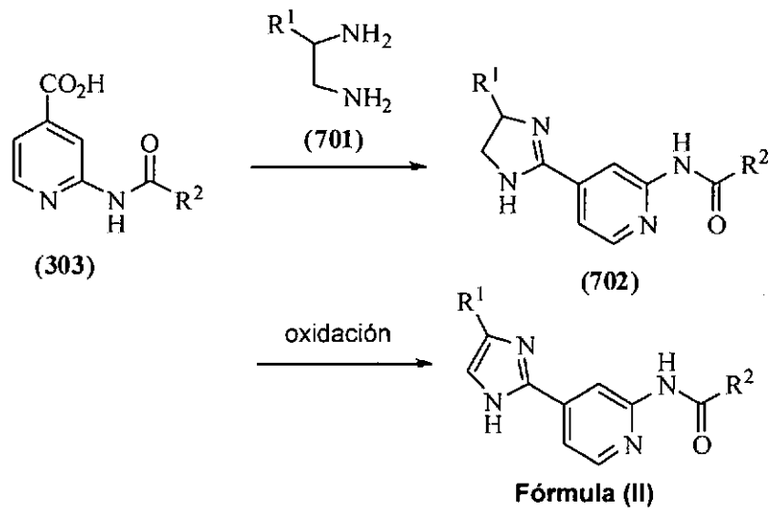
De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (II) de esta invención, en donde W es un enlace directo, P es:



,

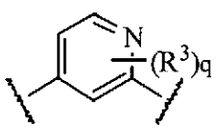
q es 0, Q' es -N(R^8)C(O)-, y R^8 es hidrógeno, se pueden sintetizar siguiendo el Procedimiento General como se describe en el esquema de reacción 7.

ESQUEMA DE REACCIÓN 7



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en este campo o mediante los métodos que se dan a conocer en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

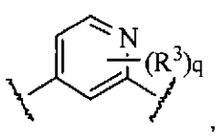
El compuesto de ácido carboxílico **(303)** reacciona con el compuesto de diamina **(701)** en la presencia de oxicloruro de fósforo, para proporcionar el compuesto **(702),** el cual experimenta una reacción de oxidación en la presencia de un agente oxidante, tal como, pero no limitándose a, cloruro de oxalilo y sulfóxido de dimetilo, para proporcionar el compuesto de la fórmula (II) de la invención, en donde W es un enlace directo, P es:



,

q es 0, Q' es $-N(R^8)C(O)-$, y R^8 es hidrógeno.

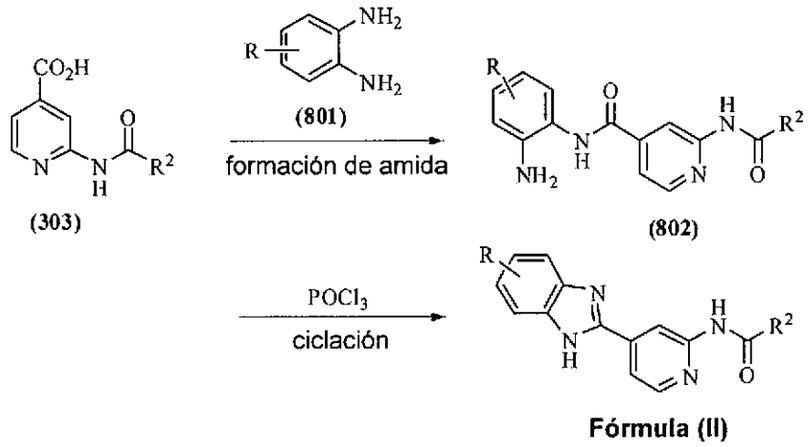
De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (II) de esta invención, en donde W es un enlace directo, P es:



,

q es 0, Q' es $-N(R^8)C(O)-$, y R^8 es hidrógeno, se pueden sintetizar siguiendo el Procedimiento General como se describe en el esquema de reacción 8.

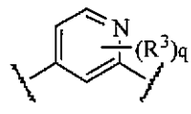
ESQUEMA DE REACCIÓN 8



Fórmula (II)

Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en este campo o mediante los métodos que se dan a conocer en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

El ácido carboxílico **(303)** reacciona con un 1,2-diamino-benceno sustituido **(801)** bajo condiciones de formación de amida convencionales conocidas por un experto en este campo, para proporcionar el compuesto **(802)**, el cual experimenta ciclación en la presencia de oxicloruro de fósforo, para proporcionar el compuesto de la fórmula (II) de la invención, en donde W es un enlace directo, P es:

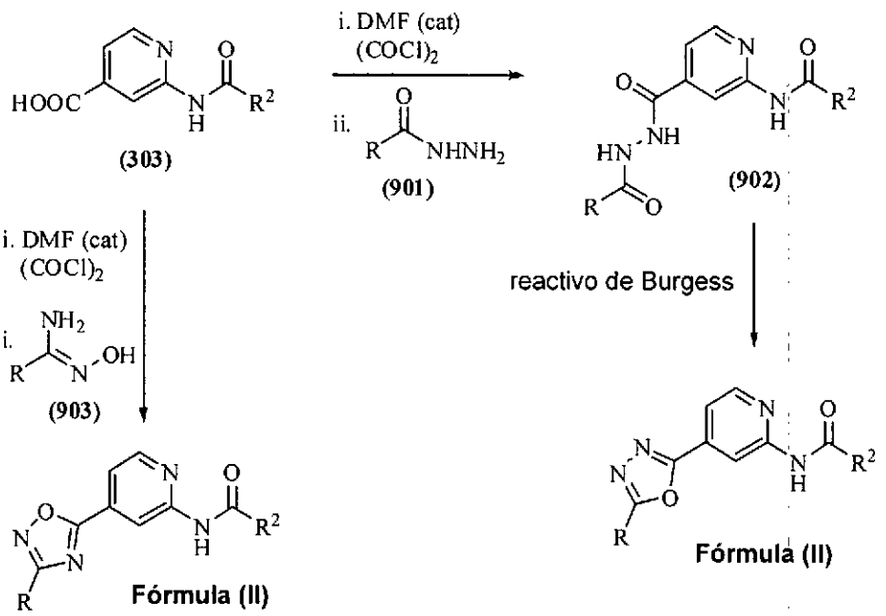


,

q es 0, Q' es -N(R^8)C(O)-, y R^8 es hidrógeno.

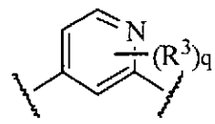
De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (II) de esta invención se pueden sintetizar siguiendo el Procedimiento General como se describe en el esquema de reacción 9.

ESQUEMA DE REACCIÓN 9



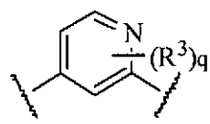
Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en este campo o mediante los métodos que se dan a conocer en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

El ácido carboxílico **(303)** reacciona con cloruro de oxalilo, seguido por la reacción con el compuesto de hidrazida **(901)**, para proporcionar el compuesto **(902)**. El compuesto **(902)** se deshidrata mediante el reactivo de Burgess, para proporcionar el compuesto de la fórmula (II) de la invención, en donde R^1 es 1,3,4-oxadiazol sustituido, W es un enlace directo, P es:



,

q es 0, Q' es $-N(R^8)C(O)-$, y R^8 es hidrógeno. De una manera alternativa, el ácido carboxílico **(303)** reacciona con cloruro de oxalilo, seguido por la reacción con *N'*-hidroxi-acetimidamida **(903)**. El Intermediario obtenido se deshidrata mediante el reactivo de Burgess, para proporcionar el compuesto de la fórmula (II) de la invención, en donde R^1 es 1,2,4-oxadiazol sustituido, W es un enlace directo, P es:

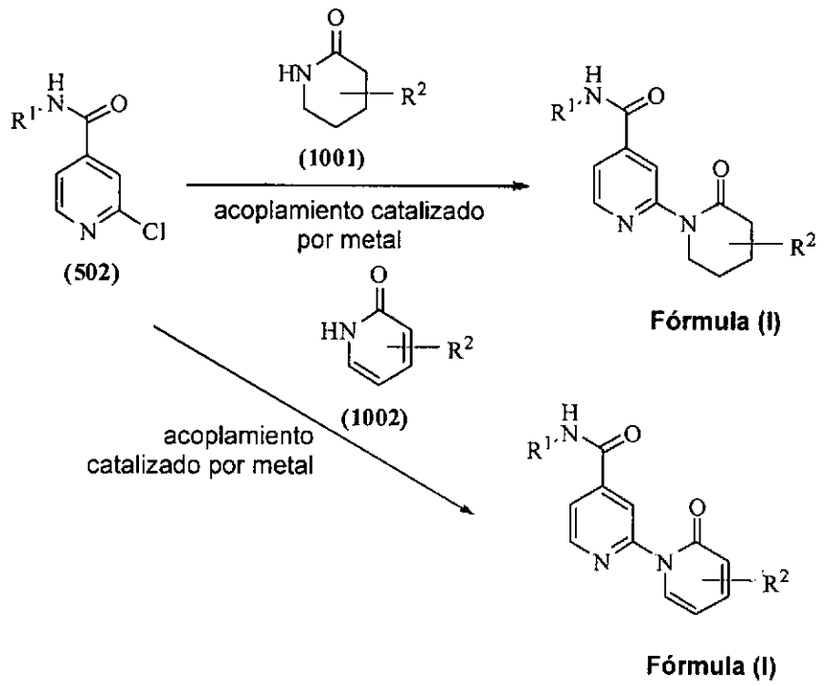


,

q es 0, Q' es $-N(R^8)C(O)-$, y R^8 es hidrógeno.

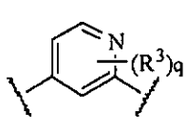
De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención se pueden sintetizar siguiendo el Procedimiento General como se describe en el esquema de reacción 10.

ESQUEMA DE REACCIÓN 10



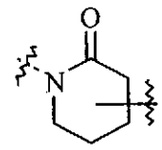
Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en este campo o mediante los métodos que se dan a conocer en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

El compuesto de cloro-isonicotinamida **(502)** se acopla con el compuesto de piperidinona **(1001)** bajo condiciones de reacción de acoplamiento catalizado por metal conocidas por un experto en este campo, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I) de la invención, en donde W es -N(R^8)C(O)-, R^8 es hidrógeno, P es:

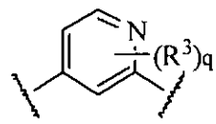


151

q es 0, y Q es:

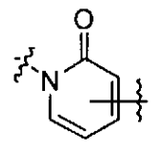


De una manera alternativa, el compuesto de cloro-isonicotinamida **(502)** se acopla con el compuesto de piridinona **(1002)** bajo condiciones de reacción de acoplamiento catalizado por metal conocidas por un experto en este campo, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I) de la invención, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, R^8 es hidrógeno, P es:



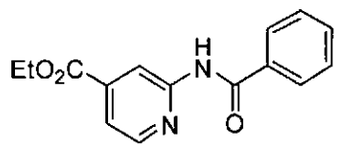
q es 0,

y Q es:



PREPARACIÓN 1

Preparación de 2-benzamido-isonicotinato de etilo

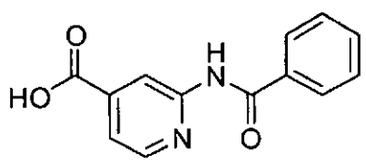


A una solución de 2-amino-isonicotinato de etilo (1.00 gramos, 6.02 milimoles) en piridina anhidra (13 mililitros), se le agregó por goteo cloruro de benzoílo (0.77 mililitros, 6.63 milimoles) a 0°C bajo

una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 18 horas, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (75 mililitros), se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (20 mililitros), y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluida con el 10 al 50 por ciento de acetato de etilo en hexanos, para dar el 2-benzamido-isonicotinato de etilo como un sólido incoloro (1.35 gramos, 83 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.70-7.47 (m, 4H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 271.5 (M + 1).

PREPARACIÓN 2

Preparación de ácido 2-benzamido-isonicotínico

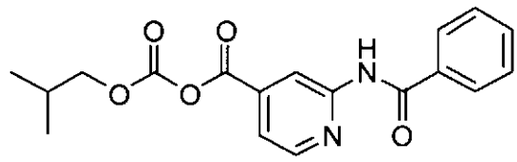


Una solución del 2-benzamido-isonicotinato de etilo (1.38 gramos, 5.09 milimoles), y monohidrato de hidróxido de litio (1.07 gramos, 24.45 milimoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (30 mililitros), y agua (15 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y el solvente orgánico se removió al vacío. La solución acuosa se acidificó con una solución acuosa de ácido

clorhídrico al 10 por ciento hasta un pH de 7. El sólido incoloro se recolectó y se secó al vacío, para dar el ácido 2-benzamido-isonicotínico como un sólido incoloro (1.10 gramos, 89 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.69 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57-8.56 (m, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 243.1 (M + 1).

PREPARACIÓN 3

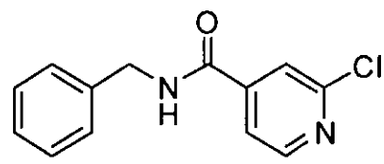
Preparación de anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico)



A una solución del ácido 2-benzamido-isonicotínico (0.20 gramos, 0.83 milimoles) en N,N-dimetil-formamida anhidra (12 mililitros), y *N*-metil-morfolina (0.09 mililitros, 0.83 milimoles), se le agregó cloroformato de isobutilo (0.11 mililitros, 0.83 milimoles) por goteo a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C, y durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución de suministro resultante se utilizó para las reacciones adicionales.

PREPARACIÓN 4

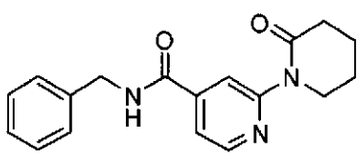
Preparación de *N*-bencil-2-cloro-isonicotinamida



Una solución del ácido 2-cloro-isonicotínico (5.00 gramos, 31.7 milimoles) en cloruro de tionilo (25 mililitros) se puso a reflujo durante 30 minutos, y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (100 mililitros), y se agregó a una mezcla de bencil-amina (3.40 gramos, 31.7 milimoles), y trietil-amina (6.64 mililitros, 47.6 milimoles) en dicloro-metano (40 mililitros). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mililitros), agua (30 mililitros), y salmuera (30 mililitros). La solución orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con el 60 al 80 por ciento de acetato de etilo en hexanos, para dar la *N*-bencil-2-cloro-isonicotinamida como un sólido incoloro (5.35 gramos, 49 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44-9.40 (m, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 4.49 (d, J = 5.1 Hz, 2H), MS (ES+) m/z 247.2 (M + 1).

PREPARACIÓN 5

Preparación de *N*-bencil-2-(2-oxo-piperidin-1-il)-isonicotinamida

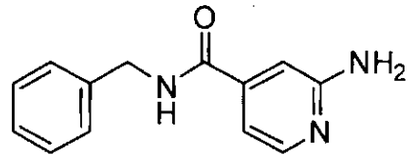


Una mezcla de *N*-bencil-2-cloro-isonicotinamida (0.30 gramos, 1.22 milimoles), piperidin-2-ona (0.12 gramos, 1.22 milimoles), 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno (0.03 gramos, 0.05 milimoles), acetato

de paladio (0.01 gramos, 0.05 milimoles), y terbutóxido de sodio (0.12 gramos, 1.22 milimoles) en tolueno (10 mililitros), se calentó a 130°C durante 36 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (50 mililitros), y se lavó con agua (30 mililitros). La solución orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con el 65 al 75 por ciento de acetato de etilo en éter de petróleo, para dar la *N*-bencil-2-(2-oxo-piperidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.08 gramos, 21 por ciento): MS (ES+) *m/z* 310.1 (M + 1).

PREPARACIÓN 6

Preparación de 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida

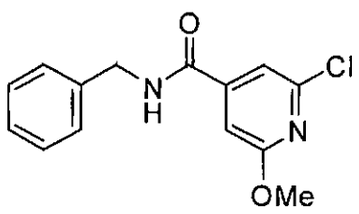


A una solución del ácido 2-amino-isonicotínico (2.76 gramos, 20.0 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (60 mililitros), se le agregó clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida (5.00 gramos, 26.0 milimoles), y *N,N*-di-isopropil-etil-amina (10 mililitros, 57.7 milimoles). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición de 1-hidroxi-benzotriazol (3.24 gramos, 24.0 milimoles), y bencil-amina (3.2 mililitros, 29.3 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 72

horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (200 mililitros, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mililitros), se secaron sobre sulfato anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y hexanos (en una proporción de 1:10), se filtró, y se secó al vacío, para dar la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida como un sólido incoloro (1.97 gramos, 43 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11-8.09 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.42 (br s, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 228.5 (M + 1).

PREPARACIÓN 7

Preparación de *N*-bencil-2-cloro-6-metoxi-isonicotinamida

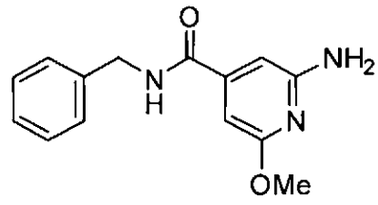


A una solución del ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotinico (4.90 gramos, 26.00 milimoles, preparado de acuerdo con Okajima S., *Yakugaku Zasshi*, (1953), 73, 845-847), y 4-metil-morfolina (3.3 mililitros, 30.00 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros), se le agregó cloroformato de isobutilo (3.8 mililitros, 28.00 milimoles) a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por la adición de bencil-amina (4.2 mililitros, 38.00 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se diluyó con acetato de etilo (100 mililitros), se

lavó con agua (30 mililitros), y salmuera (30 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo y hexanos, para dar la *N*-bencil-2-cloro-6-metoxi-isonicotinamida (6.20 gramos, 86 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 -7.27 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 277.4 (M + 1).

PREPARACIÓN 8

Síntesis de 2-amino-*N*-bencil-6-metoxi-isonicotinamida

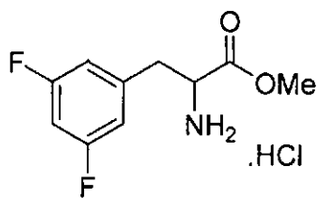


A una mezcla desgasificada de N-bencil-2-cloro-6-metoxi-isonicotinamida (1.38 gramos, 5.00 milimoles), benzofenona-imina (1.0 mililitros, 5.78 milimoles), terbutóxido de sodio (1.20 gramos, 12.0 milimoles), y *rac*-2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo (0.02 gramos, 0.03 milimoles) en tolueno (40 mililitros), se le agregó tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio (0.01 gramos, 0.01 milimoles). La solución resultante se calentó a 90°C durante 18 horas, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mililitros), y una solución de ácido clorhídrico al 10 por ciento (20 mililitros), y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta un pH de 8 a 9, y se

extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, para dar la 2-amino-*N*-bencil-6-metoxi-isonicotinamida (0.80 gramos, 62 por ciento): MS (ES+) *m/z* 258.5 (M + 1).

PREPARACIÓN 9

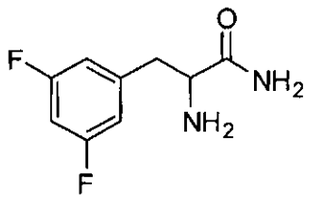
Preparación de clorhidrato de 2-amino-3-(3,5-difluoro-fenil)-propanoato de metilo



A una suspensión agitada de DL-3,5-difluoro-fenil-alanina (3.00 gramos, 14.9 milimoles) en metanol anhidro (30 mililitros), se le agregó por goteo cloruro de tionilo (1.64 mililitros, 22.5 milimoles) a 0°C. La solución resultante se puso a reflujo durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se trituró con dietil-éter, para dar el clorhidrato de 2-amino-3-(3,5-difluoro-fenil)-propanoato de metilo como un sólido cristalino incoloro (3.68 gramos, 98 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6.93-6.84 (m, 3H), 4.34 (dd, *J* = 7.4, 6.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30-3.09 (m, 2H).

PREPARACIÓN 10

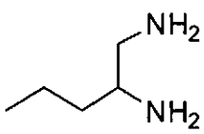
Preparación de 2-amino-3-(3,5-difluoro-fenil)-propanamida



Una solución de clorhidrato de 2-amino-3-(3,5-difluoro-fenil)-propanoato de metilo (3.67 gramos, 14.6 milimoles) en hidróxido de amonio acuoso (5.5 mililitros), y agua (22 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y se extrajo con dicloro-metano (50 mililitros, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío a sequedad, para dar la 2-amino-3-(3,5-difluoro-fenil)-propanamida como un sólido incoloro (1.50 gramos, 51 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6.92-6.75 (m, 3H), 3.56 (dd, *J* = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H).

PREPARACIÓN 11

Preparación de pentano-1,2-diamina

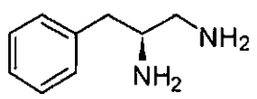


A una solución de 2-amino-pentano-nitrilo (1.18 gramos, 12.02 milimoles, preparado de acuerdo con Deng y colaboradores, Synthesis, (2001), **16**, 2445-2449) en tetrahidrofurano anhidro (10 mililitros), se le agregó por goteo hidruro de litio y aluminio (7.2 mililitros de solución 2 M en tetrahidrofurano, 14.4 milimoles) a 0°C.

La mezcla de reacción resultante se puso a reflujo durante 2 horas, se enfrió a 0°C, y se apagó con decahidrato de sulfato de sodio. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo (200 mililitros). El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a sequedad, para dar la pentano-1,2-diamina como un aceite amarillo claro (0.62 gramos, 50 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.88-1.65 (m, 3H), 1.59-1.08 (m, 4H), 0.98-0.77 (m, 3H).

PREPARACIÓN 11.1

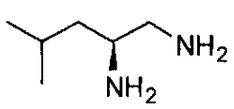
Preparación de (*S*)-3-fenil-propan-1,2-diamina



Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 11, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-amino-pentano-nitrilo con L-fenil-alanina-amida, para reaccionar con hidruro de litio y aluminio, se obtuvo la (*S*)-3-fenil-propan-1,2-diamina como un sólido incoloro en un 35 por ciento de rendimiento: MS (ES+) *m/z* 151.2 (M + 1).

PREPARACIÓN 11.2

Preparación de (*S*)-4-metil-pentano-1,2-diamina

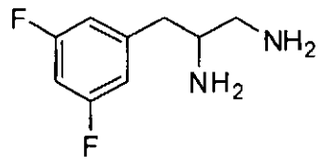


Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 11, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-amino-pentano-nitrilo con L-leucinamida, para reaccionar con hidruro de

litio y aluminio, se obtuvo la (*S*)-4-metil-pentano-1,2-diamina como un sólido incoloro en un 75 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.80-2.64 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 1H), 1.40 (br s, 4H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.00-0.80 (m, 6H).

PREPARACIÓN 11.3

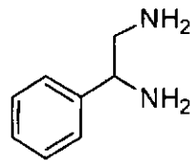
Preparación de 3-(3,5-difluoro-fenil)-propan-1,2-diamina



Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 11, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-amino-pentano-nitrilo con la 2-amino-3-(3,5-difluoro-fenil)-propanamida, para reaccionar con hidruro de litio y aluminio, se obtuvo la 3-(3,5-difluoro-fenil)-propan-1,2-diamina como un sólido incoloro en un 75 por ciento de rendimiento: El producto crudo se utilizó para el siguiente paso.

PREPARACIÓN 11.4

Preparación de 1-fenil-etan-1,2-diamina

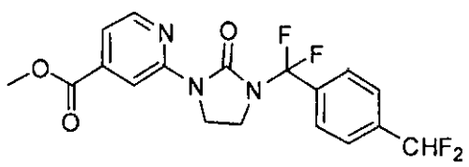


Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 11, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-amino-pentano-nitrilo con 2-amino-2-fenil-acetonitrilo, (Crossley y

colaboradores, *J. Chem., Perkin Trans.* 1, (1974), 2327-2330), para reaccionar con hidruro de litio y aluminio, se obtuvo la 1-fenil-etan-1,2-diamina como un sólido incoloro en un 35 por ciento de rendimiento. El producto crudo se utilizó para la siguiente reacción.

PREPARACIÓN 12

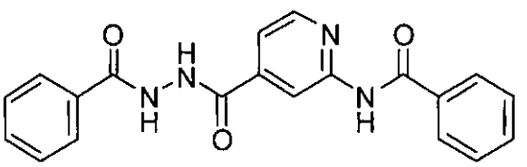
Preparación de 2-(3-((4-(difluoro-metil)-fenil)-difluoro-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo



A una solución del isonicotinato de 2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo) (0.50 gramos, 2.26 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (15 mililitros), se le agregó hidruro de sodio (0.10 gramos, dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 2.5 milimoles) a 0°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguido por la adición de 1-(bromo-difluoro-metil)-4-(difluoro-metil)-benceno (0.58 gramos, 2.26 milimoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 55 horas. Se agregó nuevamente 1-(bromo-difluoro-metil)-4-(difluoro-metil)-benceno (0.13 gramos, 0.5 milimoles), y la reacción se agitó a 60°C durante 5 horas, entonces se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexanos y acetato de etilo (de 10:1 a 1:1), para dar el 2-(3-((4-(difluoro-metil)-fenil)-difluoro-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro (0.09 gramos, 13 por ciento): MS (ES+) *m/z* 397.8 (M + 1).

PREPARACIÓN 13

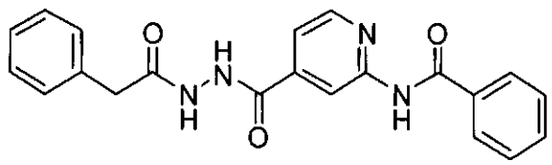
Preparación de *N*-(4-(2-benzoil-hidrazin-carbonil)-piridin-2-il)-benzamida



A una solución del ácido 2-benzamido-isonicotínico (0.30 gramos, 1.23 milimoles), y *N,N*-dimetil-formamida (0.1 mililitros) en dicloro-metano (5 mililitros), se le agregó cloruro de oxalilo (0.13 mililitros, 1.48 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros), y se agregó a una solución de benzohidrazida (0.20 gramos, 1.48 milimoles), y piridina (0.3 mililitros, 3.70 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo (30 mililitros), y se lavó con agua (25 mililitros), y salmuera (25 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar la *N*-(4-(2-benzoil-hidrazin-carbonil)-piridin-2-il)-benzamida (0.30 gramos, 67 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02-7.88 (m, 5H), 7.65-7.49 (m, 7H); MS (ES+) *m/z* 361.4 (M + 1).

PREPARACIÓN 13.1

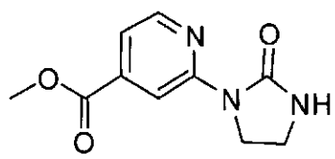
Preparación de *N*-(4-(2-(2-fenil-acetil)-hidrazin-carbonil)-piridin-2-il)-benzamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 13, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la benzohidrazida con 2-fenil-acetohidrazida, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la *N*-(4-(2-(2-fenil-acetil)-hidrazin-carbonil)-piridin-2-il)-benzamida en un 65 por ciento de rendimiento: MS (ES+) *m/z* 374.9 (M + 1).

PREPARACIÓN 14

Preparación de 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo

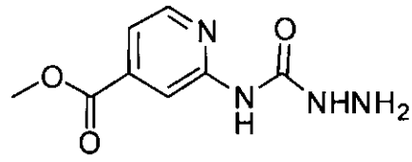


Una solución de 2-amino-isonicotinato de metilo (5.00 gramos, 32.9 milimoles), e isocianato de 2-cloro-etilo (4.51 gramos, 42.7 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (85 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, y se puso a reflujo durante 3 horas, seguido por la adición de trietil-amina (10 mililitros), y carbonato de potasio (9.60 gramos, 69.50 milimoles). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 23 horas, se enfrió a temperatura

ambiente, y se filtró. El residuo sólido se lavó con agua (20 mililitros, 2 veces), hexanos (20 mililitros, 2 veces), y se secó al vacío, para dar el 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro (4.22 gramos, 58 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 2H); MS (ES+) m/z 222.1.

PREPARACIÓN 15

Preparación de 2-(hidrazin-carboxamido)-isonicotinato de metilo

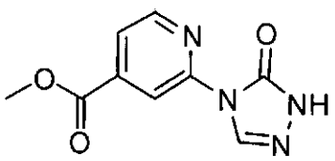


A una solución del 2-amino-isonicotinato de metilo (5.00 gramos, 32.9 milimoles), y piridina (3.90 gramos, 49.3 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 mililitros), y dicloro-metano (100 mililitros), se le agregó cloroformato de 4-nitro-fenilo (7.95 gramos, 39.4 milimoles) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y se filtró. El sólido se lavó con tetrahidrofurano (30 mililitros), y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (40 mililitros), seguido por la adición de monohidrato de hidrazina (6.50 mililitros, 134.00 milimoles). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente, y se filtró. El sólido se lavó con agua (20 mililitros), y acetato de etilo (20 mililitros), entonces se secó al vacío, para dar el 2-(hidrazin-carboxamido)-isonicotinato de metilo como un sólido

amarillento (4.05 gramos, 59 por ciento): MS (ES+) *m/z* 211.1 (M + 1).

PREPARACIÓN 16

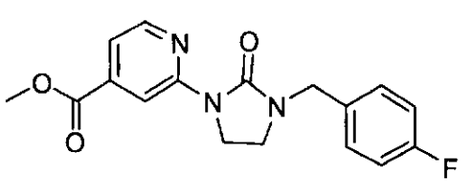
Preparación de 2-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo



A una solución del 2-(hidrazin-carboxamido)-isonicotinato (2.10 gramos, 10.0 milimoles) en etanol (140 mililitros), se le agregó ortoformato de trimetilo (2.43 gramos, 22.9 milimoles), y monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (0.70 gramos, 3.68 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío hasta una cantidad mínima del volumen. El sólido se filtró, se lavó con metanol frío (20 mililitros), y se secó al vacío, para dar el 2-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro (1.68 gramos, 76 por ciento): MS (ES+) *m/z* 221.1 (M + 1).

PREPARACIÓN 17

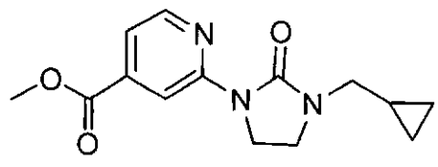
Preparación de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo



A una solución de isonicotinato de 2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo) (10.00 gramos, 45.20 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (300 mililitros), se le agregó hidruro de sodio (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 1.90 gramos, 45.20 milimoles) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C, seguido por la adición de 1-(bromo-metil)-4-fluoro-benceno (8.54 gramos, 45.20 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 17 horas, y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluida con dicloro-metano y acetato de etilo, para dar el 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro (10.03 gramos, 67 por ciento): p.f. 119-121°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 164.0, 160.7, 156.8, 153.4, 148.0, 138.7, 132.3, 130.0, 116.7, 115.8, 115.5, 112.5, 52.6, 47.8, 41.3, 41.0; MS (ES+) *m/z* 330.2 (M + 1).

PREPARACIÓN 17.1

Preparación de 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo

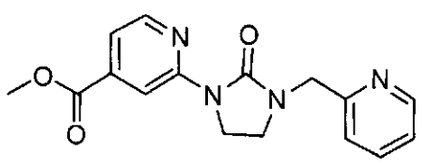


Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación

17, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1-(bromo-metil)-4-fluoro-benceno con (bromo-metil)-ciclopropano, para reaccionar con isonicotinato de 2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo), se obtuvo el 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro en un 69 por ciento de rendimiento: p.f. 75-77°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.97-0.87 (m, 1H), 0.49-0.43 (m, 2H), 0.22-0.15 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.8, 156.5, 153.8, 149.1, 138.4, 116.1, 111.4, 53.2, 48.2, 41.7, 41.5, 9.4, 3.6; MS (ES+) *m/z* 276.3 (M + 1).

PREPARACIÓN 17.2

Preparación de 2-(2-oxo-3-(piridin-2-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo

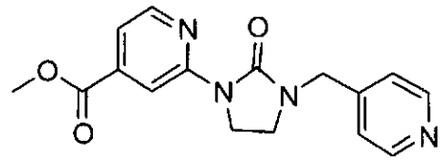


Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 17, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1-(bromo-metil)-4-fluoro-benceno con el bromhidrato de 2-(bromo-metil)-piridina, para reaccionar con isonicotinato de 2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo), se obtuvo el 2-(2-oxo-3-(piridin-2-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro en un 66 por ciento de rendimiento: p.f. 100-102°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J

= 5.1 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 157.0, 156.6, 153.4, 149.3, 148.0, 138.7, 137.2, 122.7, 122.4, 116.7, 112.5, 52.6, 49.6, 41.9, 41.5; MS (ES+) *m/z* 312.9 (M + 1).

PREPARACIÓN 17.3

Preparación de 2-(2-oxo-3-(piridin-4-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo

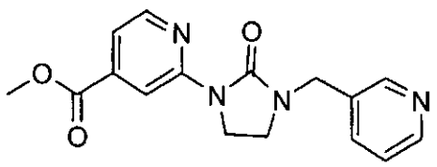


Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 17, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1-(bromo-metil)-4-fluoro-benceno con el bromhidrato de 4-(bromo-metil)-piridina, para reaccionar con el isonicotinato de 2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo), se obtuvo el 2-(2-oxo-3-(piridin-4-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro en un 43 por ciento de rendimiento: p.f. 111-113°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.45-8.44 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.7, 156.9, 153.7, 150.3, 149.1, 146.6, 138.5, 123.0, 116.4, 111.5, 53.2, 46.4, 41.7, 39.1; MS (ES+) *m/z* 312.9 (M + 1).

PREPARACIÓN 17.4

Preparación de 2-(2-oxo-3-(piridin-3-il-metil)-imidazolidin-1-il)-

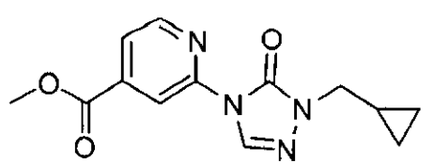
isonicotinato de metilo



Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 17, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1-(bromo-metil)-4-fluoro-benceno con el bromhidrato de 3-(bromo-metil)-piridina, para reaccionar con isonicotinato de 2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo), se obtuvo el 2-(2-oxo-3-(piridin-3-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro en un 47 por ciento de rendimiento: p.f. 165-167°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 2H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 156.9, 153.2, 149.6, 149.4, 148.0, 138.8, 136.0, 132.1, 123.8, 116.9, 112.5, 52.6, 45.5, 41.3, 41.2; MS (ES+) *m/z* 312.9 (M + 1).

PREPARACIÓN 17.5

Preparación de 2-(1-(ciclopropil-metil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo

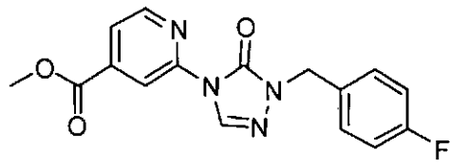


Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 17, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1-

(bromo-metil)-4-fluoro-benceno con (bromo-metil)-ciclopropano, para reaccionar con el 2-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo el 2-(1-(ciclopropil-metil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro en un 65 por ciento de rendimiento: MS (ES+) *m/z* 275.1 (M + 1).

PREPARACIÓN 17.6

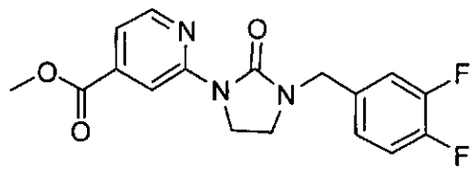
Preparación de 2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo



Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 17, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el isonicotinato de 2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo) con el 2-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo, para reaccionar con 1-(bromo-metil)-4-fluoro-benceno, se obtuvo el 2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro en un 65 por ciento de rendimiento: MS (ES+) *m/z* 328.9 (M + 1).

PREPARACIÓN 17.7

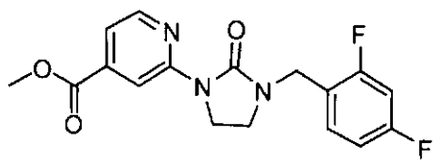
Preparación de 2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo



Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 17, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1-(bromo-metil)-4-fluoro-benceno con el 4-(bromo-metil)-1,2-difluoro-benceno, para reaccionar con isonicotinato de 2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo), se obtuvo el 2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro en un 66 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86-8.85 (m, 1H), 8.37 (dd, *J* = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.16-7.01 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 348.0 (M + 1).

PREPARACIÓN 17.8

Preparación de 2-(3-(2,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo

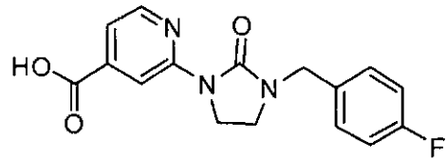


Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 17, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1-(bromo-metil)-4-fluoro-benceno con el 1-(bromo-metil)-2,4-difluoro-benceno, para reaccionar con isonicotinato de 2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo), se obtuvo el 2-(3-(2,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo como un sólido incoloro en un 64 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.46-7.31 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.44 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS

(ES+) *m/z* 347.9 (M + 1).

PREPARACIÓN 18

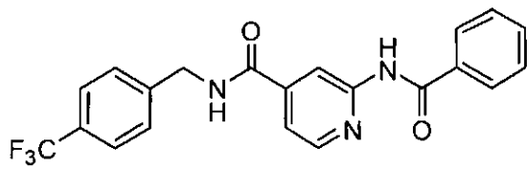
Preparación de ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico



Una solución de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo (4.57 gramos, 13.90 milimoles), y monohidrato de hidróxido de litio (4.05 gramos, 96.52 milimoles) en tetrahidrofurano (170 mililitros), y agua (85 mililitros), se agitó durante 19 horas. El solvente orgánico se removió al vacío. La solución acuosa se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 12 M hasta un pH de 3. El sólido se filtró, se lavó con agua (30 mililitros), hexanos (20 mililitros), y se secó al vacío, para dar el ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico como un sólido incoloro (4.15 gramos, 95 por ciento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 316.2 (M + 1).

EJEMPLO 1

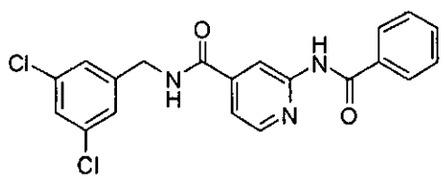
Síntesis de 2-benzamido-*N*-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-isonicotinamida



Una solución del ácido 2-benzamido-isonicotínico (0.18 gramos, 0.74 milimoles) en cloruro de tionilo (10 mililitros) se puso a reflujo durante 30 minutos y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (25 mililitros), y se agregó a una mezcla de (4-(trifluoro-metil)-fenil)-metanamina (0.13 gramos, 0.74 milimoles), y trietil-amina (0.31 mililitros, 2.23 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mililitros), agua (30 mililitros), y salmuera (30 mililitros), entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluida con el 30 al acetato de etilo al 45 por ciento en hexanos, para dar la 2-benzamido-*N*-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.02 gramos, 8 por ciento): p.f. 165-168°C (dicloro-metano/hexanos); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (br s, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.59-7.44 (m, 8H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 165.4, 152.1, 149.1, 143.7, 141.7, 133.6, 132.7, 129.0 (2 picos), 128.1 (2 picos), 127.2 (2 picos), 125.8, 125.7, 118.7, 110.3, 43.7; MS (ES+) *m/z* 400.4 (M + 1).

EJEMPLO 1.1

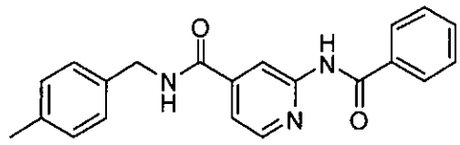
Síntesis de 2-benzamido-*N*-(3,5-dicloro-bencil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la (4-(trifluoro-metil)-fenil)-metanamina con la (3,5-dicloro-fenil)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(3,5-dicloro-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 41 por ciento de rendimiento: p.f. 248-251°C (dicloro-metano/hexanos); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 8.63-8.54 (m, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.60-7.39 (m, 7H), 4.53-4.51 (d, J = 4.5 Hz, 2H).

EJEMPLO 1.2

Síntesis de 2-benzamido-*N*-(4-metil-bencil)-isonicotinamida

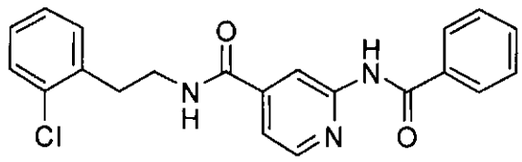


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la (4-(trifluoro-metil)-fenil)-metanamina con *p*-tolil-metanamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(4-metil-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 35 por ciento de rendimiento: p.f. 135-138°C (dicloro-metano/hexanos); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.33-9.30 (m, 1H), 8.60-8.51 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 4H), 6.25-7.03 (m, 4H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166.0, 164.7, 152.8, 148.4, 143.6, 136.1, 135.9, 133.8, 131.9, 128.8, 128.3, 127.9, 127.3, 117.2, 112.7, 42.4, 20.6; MS (ES+) *m/z*

346.5 (M + 1).

EJEMPLO 1.3

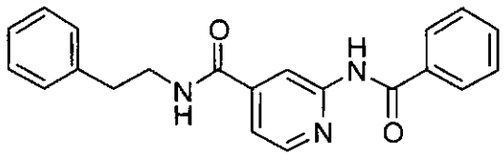
Síntesis de 2-benzamido-*N*-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la (4-(trifluoro-metil)-fenil)-metanamina con la 2-(2-cloro-fenil)-etanamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la 2-benzamido-*N*-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 27 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91-10.82 (m, 1H), 8.91-8.85 (m, 1H), 8.56-8.44 (m, 2H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.63-7.17 (m, 8H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 380.5 (M + 1), 382.3 (M + 2).

EJEMPLO 1.4

Síntesis de 2-benzamido-*N*-fenetil-isonicotinamida

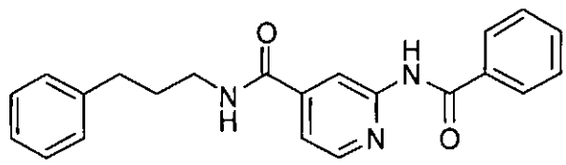


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la (4-(trifluoro-metil)-fenil)-metanamina con la 2-fenil-etanamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la 2-benzamido-*N*-fenetil-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 67 por ciento

de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.90-8.86 (m, 1H), 8.55-8.50 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 4H), 7.34-7.18 (m, 5H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 346.5 (M + 1).

EJEMPLO 1.5

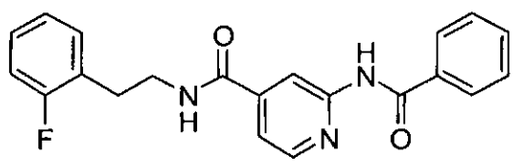
Síntesis de 2-benzamido-*N*-(3-fenil-propil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la (4-(trifluoro-metil)-fenil)-metanamina con la 3-fenil-propan-1-amina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(3-fenil-propil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 72 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 4H), 7.32-7.16 (m, 5H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 360.5 (M + 1).

EJEMPLO 1.6

Síntesis de 2-benzamido-*N*-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-isonicotinamida

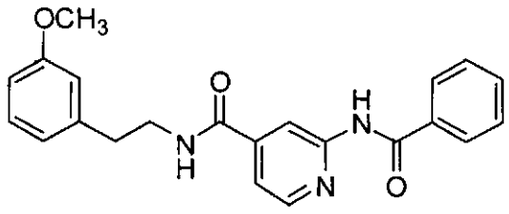


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1,

haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la (4-(trifluoro-metil)-fenil)-metanamina con la 2-(2-fluoro-fenil)-etanamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la 2-benzamido-*N*-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-isonicotinamida como un sólido incoloro: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (2H), 3.00 (t, J = 7.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 364.6 (M + 1).

EJEMPLO 1.7

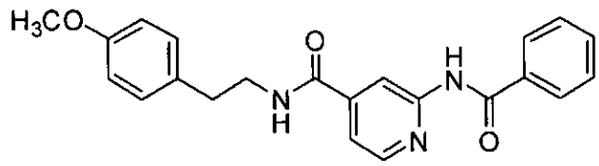
Síntesis de 2-benzamido-*N*-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la (4-(trifluoro-metil)-fenil)-metanamina con la 2-(3-metoxi-fenilo) etanamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la 2-benzamido-*N*-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 45 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.63-7.48 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.3 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 376.5 (M + 1).

EJEMPLO 1.8

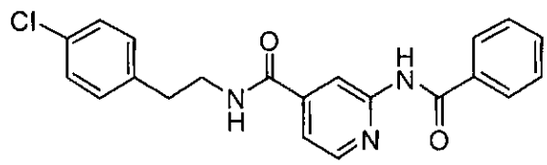
Síntesis de 2-benzamido-*N*-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la (4-(trifluoro-metil)-fenil)-metanamina con la 2-(4-metoxi-fenil)-etanamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la 2-benzamido-*N*-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida como un sólido incoloro en 48 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.62-7.43 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 4H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.45-6.43 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 376.5 (M + 1).

EJEMPLO 1.9

Síntesis de 2-benzamido-*N*-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-isonicotinamida

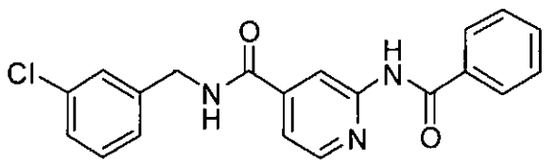


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la (4-(trifluoro-metil)-fenil)-metanamina con la 2-(4-cloro-fenil)-etanamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la 2-benzamido-*N*-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 52 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.82-8.05 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 2H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.63-7.46 (m, 4H), 7.38-7.27 (m, 4H), 3.51-3.49

(m, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 380.4 (M + 1), 382.3 (M + 2).

EJEMPLO 2

Síntesis de 2-benzamido-*N*-(3-cloro-bencil)-isonicotinamida

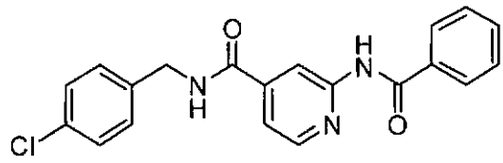


Una solución de anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico) (6.25 mililitros, solución en N,N'-dimetil-formamida 0.07 M, 0.41 milimoles), se agregó a una solución de 3-cloro-bencil-amina (0.06 gramos, 0.41 milimoles) en *N*,*N*'-dimetil-formamida (0.8 mililitros) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 44 horas, se diluyó con acetato de etilo (20 mililitros), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mililitros, 3 veces), y agua (20 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluida con el 20 al 60 por ciento de acetato de etilo en hexanos, y se trituró con dietil-éter, para dar la 2-benzamido-*N*-(3-cloro-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.03 gramos, 22 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.40 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.43-7.27 (m, 4H), 4.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 366.4 (M + 1), 368.5 (M + 2).

166

EJEMPLO 2.1

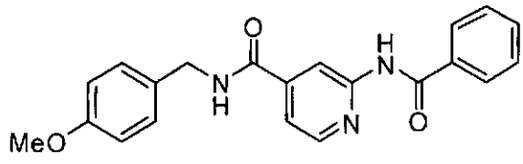
Síntesis de 2-benzamido-*N*-(4-cloro-bencil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la 4-cloro-bencil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(4-cloro-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 26 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 5.1, 0.5 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.44-7.34 (m, 4H), 4.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 366.4 (M + 1), 368.5 (M + 2).

EJEMPLO 2.2

Síntesis de 2-benzamido-*N*-(4-metoxi-bencil)-isonicotinamida

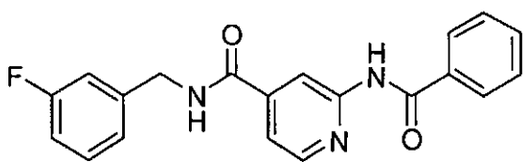


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la 4-metoxi-bencil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(4-metoxi-bencil)-isonicotinamida como un sólido

incoloro en un 26 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EJEMPLO 2.3

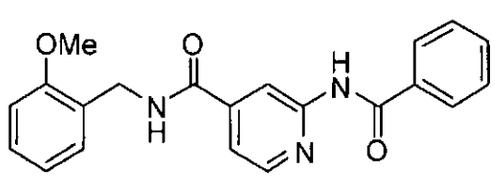
Síntesis de 2-benzamido-*N*-(3-fluoro-bencil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la 3-fluoro-bencil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(3-fluoro-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 17 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (dd, *J* = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.21-7.04 (m, 3H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 350.6 (M + 1).

EJEMPLO 2.4

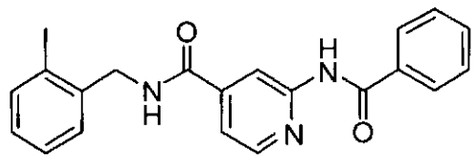
Síntesis de 2-benzamido-*N*-(2-metoxi-bencil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la 2-metoxi-bencil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(2-metoxi-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 14 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.17 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EJEMPLO 2.5

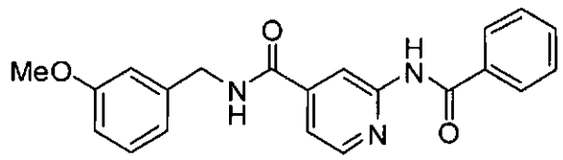
Síntesis de 2-benzamido-*N*-(2-metil-bencil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la 2-metil-bencil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(2-metil-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 14 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.22 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.29-7.15 (m, 4H), 4.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 346.6 (M + 1).

EJEMPLO 2.6

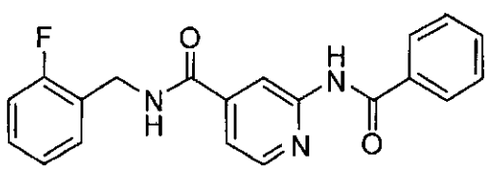
Síntesis de 2-benzamido-*N*-(3-metoxi-bencil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la 3-metoxi-bencil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(3-metoxi-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 30 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.34 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EJEMPLO 2.7

Síntesis de 2-benzamido-*N*-(2-fluoro-bencil)-isonicotinamida

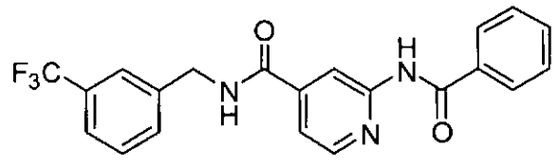


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la 2-fluoro-bencil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(2-fluoro-bencil)-isonicotinamida como un sólido

incoloro en un 35 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.66-7.47 (m, 4H), 7.44-7.28 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 350.5 (M + 1).

EJEMPLO 2.8

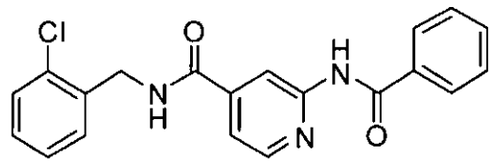
Síntesis de 2-benzamido-*N*-(3-(trifluoro-metil)-bencil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la 3-trifluoro-metil-bencil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(3-(trifluoro-metil)-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 18 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.73-7.49 (m, 8H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 400.5 (M + 1).

EJEMPLO 2.9

Síntesis de 2-benzamido-*N*-(2-cloro-bencil)-isonicotinamida

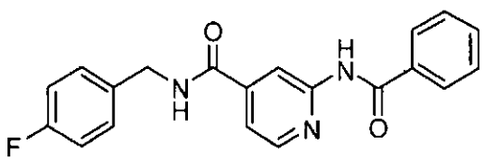


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2,

haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la 2-cloro-bencil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(2-cloro-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 30 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.66-7.28 (m, 8H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 366.5 (M + 1), 368.5 (M + 2).

EJEMPLO 2.10

Síntesis de 2-benzamido-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida

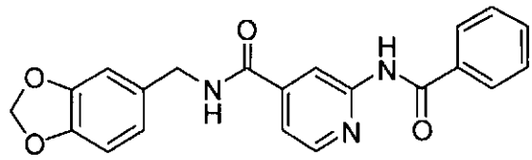


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la 4-fluoro-bencil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 18 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.68-7.47 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 4.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 350.5 (M + 1).

EJEMPLO 2.11

Síntesis de 2-benzamido-*N*-(benzo-[*d*][1,3]-dioxol-5-il-metil)-

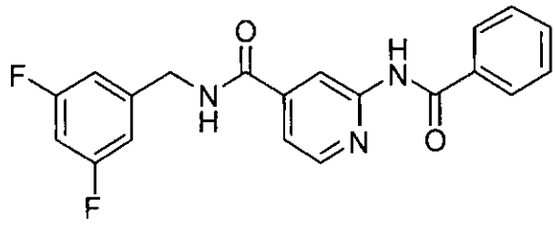
isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la piperonil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(benzo-[*d*][1,3]-dioxol-5-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un rendimiento del 39 por ciento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 6.93-6.79 (m, 3H), 5.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 376.4 (M + 1).

EJEMPLO 2.12

Síntesis de 2-benzamido-*N*-(3,5-difluoro-bencil)-isonicotinamida

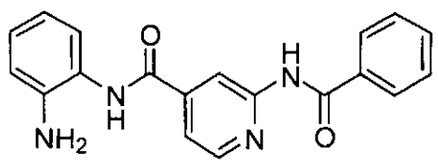


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3-cloro-bencil-amina con la 3,5-difluoro-bencil-amina, para reaccionar con anhídrido 2-benzamido-isonicotínico (isobutil-carbónico), se obtuvo la 2-benzamido-*N*-(3,5-difluoro-bencil)-isonicotinamida como un

sólido incoloro en un 38 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.41 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.19-7.02 (m, 3H), 4.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 368.5 (M + 1).

EJEMPLO 3

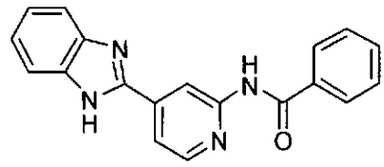
Síntesis de *N*-(2-amino-fenil)-2-benzamido-isonicotinamida



Una solución del ácido 2-benzamido-isonicotínico (0.50 gramos, 2.06 milimoles), *N*,*N*-di-isopropil-etil-amina (1.10 mililitros, 6.32 milimoles), 1-hidroxi-benzotriazol (0.418 gramos, 3.09 milimoles), y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida (0.59 gramos, 3.09 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (25 mililitros), se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y se agregó 1,2-fenilen-diamina (0.22 gramos, 2.06 milimoles). La solución resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (75 mililitros), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mililitros), y agua (50 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietil-éter, para dar la *N*-(2-amino-fenil)-2-benzamido-isonicotinamida como un sólido grisáceo (0.37 gramos, 53 por ciento): MS (ES+) *m/z* 333.5 (M + 1).

EJEMPLO 4

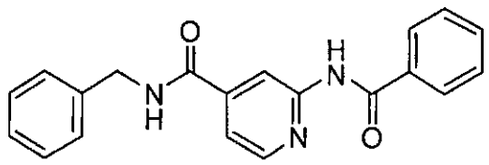
Síntesis de *N*-(4-(1*H*-benzo-[d]-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida



A una solución de la *N*-(2-amino-fenil)-2-benzamido-iso-nicotinamida (0.18 gramos, 0.53 milimoles) en tolueno (10 mililitros), se le agregó oxicloruro de fósforo (0.14 mililitros, 1.57 milimoles) a temperatura ambiente. La solución resultante se puso a reflujo durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (50 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con el 20 al 100 por ciento de acetato de etilo en hexanos, para dar la *N*-(4-(1*H*-benzo-[d]-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida como un sólido amarillo pálido (0.02 gramos, 9 por ciento): p.f. 145-146°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.66-7.51 (m, 4H), 7.30 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 315.5 (M + 1).

EJEMPLO 5

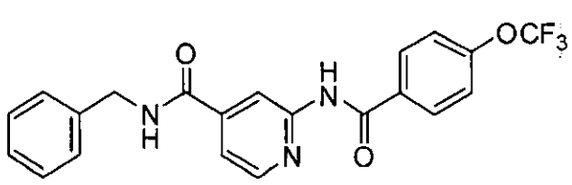
Síntesis de 2-benzamido-*N*-bencil-isonicotinamida



A una solución de 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida (0.23 gramos, 0.43 milimoles), dimetil-amino-piridina (0.01 gramos, 0.08 milimoles), y *N,N*-di-isopropil-etil-amina (0.3 mililitros, 1.7 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a 0°C, se le agregó cloruro de benzoílo (0.12 mililitros, 1.00 milimoles). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas, se diluyó con acetato de etilo (30 mililitros), se lavó con agua (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, para dar la 2-benzamido-*N*-bencil-isonicotinamida (0.02 gramos, 15 por ciento): p.f. 174-176°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.60-7.32 (m, 9H), 6.73 (br s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 165.0, 151.9, 148.3, 144.4, 137.4, 133.5, 132.7, 129.0, 128.8, 128.0, 127.8, 127.2, 118.6, 110.5, 44.3; MS (ES+) *m/z* 332.5 (M + 1).

EJEMPLO 5.1

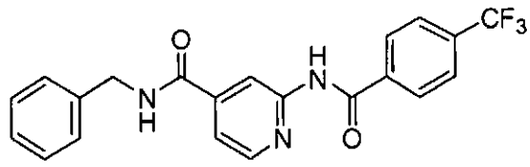
Síntesis de N-bencil-2-(4-trifluoro-metoxi-benzoil-amino)-iso-nicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en la preparación del Ejemplo 5, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de benzoílo con el cloruro de 4-(trifluoro-metoxi)-benzoílo para reaccionar con 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(4-trifluoro-metoxi-benzoil-amino)-isonicotinamida en un 6 por ciento de rendimiento: p.f. 151-153°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 7H), 6.75 (br s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.1, 164.5, 152.2, 151.8, 148.9, 144.2, 137.4, 132.0, 129.1, 128.8, 128.0, 127.8, 121.9, 120.8, 118.7, 118.5, 115.1, 110.5, 44.2; MS (ES+) *m/z* 416.4 (M + 1).

EJEMPLO 5.2

Síntesis de N-bencil-2-(4-trifluoro-metil-benzoil-amino)-isonicotinamida

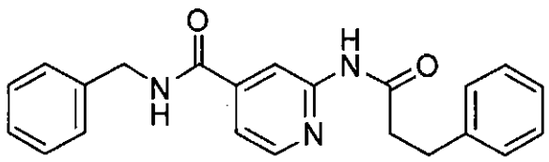


Siguiendo el procedimiento como se describe en la preparación del Ejemplo 5, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de benzoílo con el cloruro de 4-(trifluoro-metil)-benzoílo, para reaccionar con 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(4-trifluoro-metil-benzoil-amino)-isonicotinamida en un 60 por ciento de rendimiento: p.f. 181-183°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* =

7.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.38-7.15 (m, 5H), 6.98 (br s, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 400.4 (M + 1).

EJEMPLO 5.3

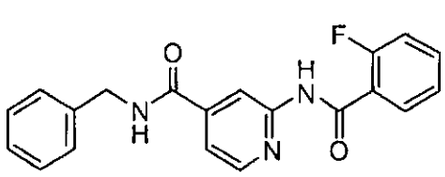
Síntesis de N-bencil-2-(3-fenil-propanamido)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en la preparación del Ejemplo 5, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de benzoílo con el cloruro de hidrocinamoílo, para reaccionar con 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(3-fenil-propanamido)-isonicotinamida en un 42 por ciento de rendimiento: p.f. 177-179°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.63 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.46-8.36 (m, 2H), 7.54-7.14 (m, 11H), 4.43 (s, 2H), 2.86-2.68 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 360.6 (M + 1).

EJEMPLO 6

Síntesis de N-bencil-2-(2-fluoro-benzamido)-isonicotinamida

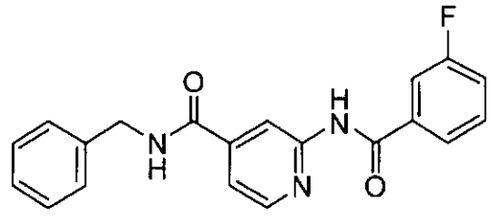


A una solución de la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida (0.10 gramos, 0.44 milimoles), y 4-dimetil-amino-piridina (0.01 gramos, 0.08 milimoles) en piridina (3.0 mililitros), se le agregó cloruro de 2-fluoro-benzoílo (0.07 gramos, 0.44 milimoles). La solución resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con dicloro-metano (25 mililitros), se lavó con agua (25 mililitros, 2 veces), y salmuera (10 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 45 por ciento en hexanos, para dar la *N*-bencil-2-(2-fluoro-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.07 gramos, 44 por ciento): p.f. 175-176°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 2H), 7.35-7.16 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 165.2, 162.1, 161.9, 158.8, 151.7, 148.8, 144.1, 137.5, 134.5, 134.4, 131.9, 128.8, 127.7, 125.1, 120.7, 118.8, 116.6, 116.3, 111.0, 44.2; MS (ES+) *m/z* 350.6 (M + 1).

EJEMPLO 6.1

Síntesis de N-bencil-2-(3-fluoro-benzamido)-isonicotinamida

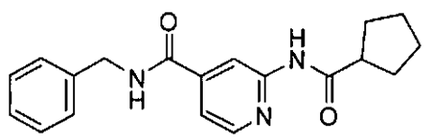


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 3-fluoro-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(3-fluoro-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 44

por ciento de rendimiento: p.f. 140-143°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 6H), 6.76-6.66 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 350.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.2

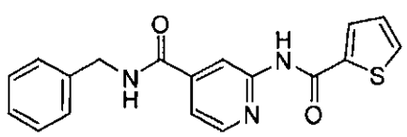
Síntesis de N-bencil-2-(ciclopentan-carboxamido)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de ciclopentan-carbonilo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(ciclopentan-carboxamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 88 por ciento de rendimiento: p.f. 55-57°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 6H), 4.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 1.22-0.82 (m, 8H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 165.3, 152.2, 148.2, 144.1, 137.5, 128.7, 128.4, 127.9, 127.6, 118.2, 110.9, 46.4, 44.1, 30.3, 25.9; MS (ES+) *m/z* 324.6 (M + 1).

EJEMPLO 6.3

Síntesis de N-bencil-2-(tiofen-2-carboxamido)-isonicotinamida

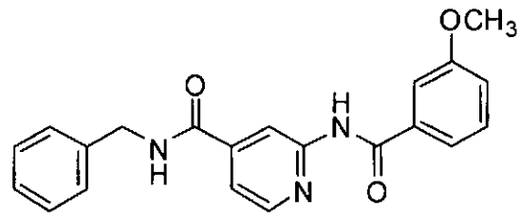


193

Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de tiofen-2-carbonilo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(tiofen-2-carboxamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 73 por ciento de rendimiento: p.f. 160-162°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.07 (s, 1H), 9.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 2H), 8.23-8.22 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 6H), 4.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 338.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.4

Síntesis de N-bencil-2-(3-metoxi-benzamido)-isonicotinamida

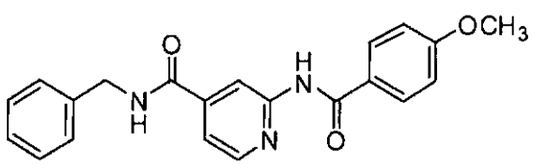


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 3-metoxi-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo *N*-bencil-2-(3-metoxi-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 46 por ciento de rendimiento: p.f. 95-96°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.80 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s,

3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 165.1, 160.0, 151.9, 148.6, 144.2, 137.4, 135.0, 129.9, 128.8, 128.0, 127.8, 118.9, 118.8, 118.6, 112.4, 110.5, 55.5, 44.2; MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.5

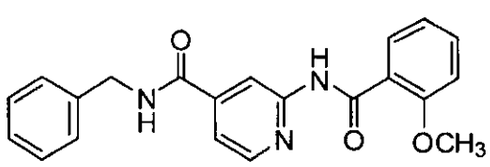
Síntesis de N-bencil-2-(4-metoxi-benzamido)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 4-metoxi-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(4-metoxi-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 28 por ciento de rendimiento: p.f. 165-166°C (hexanos/acetato de etilo); ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.6

Síntesis de N-bencil-2-(2-metoxi-benzamido)-isonicotinamida

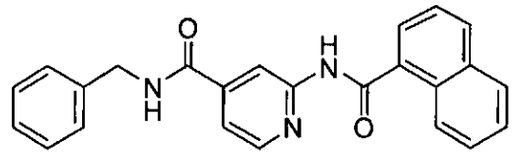


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-

fluoro-benzoílo con el cloruro de 2-metoxi-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(2-metoxi-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 76 por ciento de rendimiento: p.f. 205-207°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.56 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.7

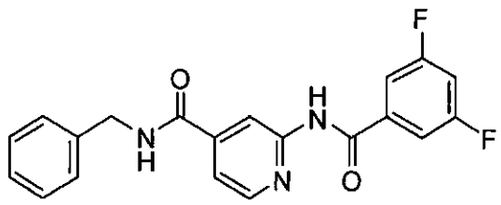
Síntesis de 2-(1-naftamido)-*N*-bencil-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 1-naftoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la 2-(1-naftamido)-*N*-bencil-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 20 por ciento de rendimiento: p.f. 65-67°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.70 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29-8.22 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97-7.84 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.50-7.31 (m, 7H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 382.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.8

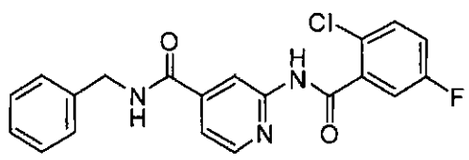
Síntesis de N-bencil-2-(3,5-difluoro-benzamido)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 3,5-difluoro-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(3,5-difluoro-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 68 por ciento de rendimiento: p.f. 185-187°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.16 (s, 1H), 9.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 5H), 4.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 368.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.9

Síntesis de N-bencil-2-(2-cloro-5-fluoro-benzamido)-isonicotinamida

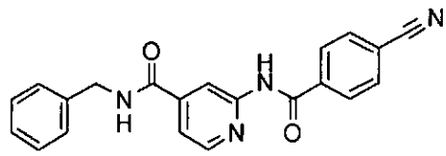


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 2-cloro-5-fluoro-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(2-cloro-5-fluoro-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 57 por ciento de rendimiento: p.f. 180-181°C

(hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) (9.15 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.12 (m, 6H), 6.67 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 384.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.10

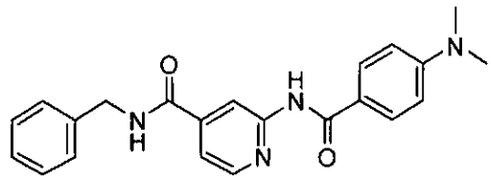
Síntesis de N-bencil-2-(4-ciano-benzamido)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 4-ciano-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(4-ciano-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 35 por ciento de rendimiento: p.f. 180-181°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 6.69 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 357.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.11

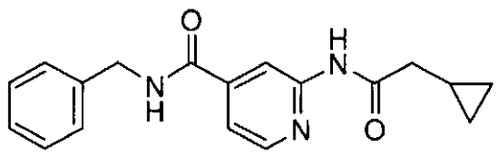
Síntesis de N-bencil-2-(4-(dimetil-amino)-benzamido)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 4-(dimetil-amino)-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(4-(dimetil-amino)-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 7 por ciento de rendimiento: p.f. 160-165°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.28 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 5H), 6.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H); MS (ES+) *m/z* 375.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.12

Síntesis de N-bencil-2-(2-ciclopropil-acetamido)-isonicotinamida

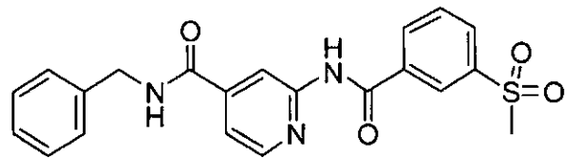


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 2-ciclopropil-acetilo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(2-ciclopropil-acetamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 57 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 5H), 6.87 (br s, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.08-0.99 (m, 1H), 0.70-

0.62 (m, 2H), 0.25 (q, *J* = 4.9 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 310.6 (M + 1).

EJEMPLO 6.13

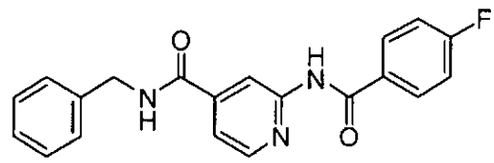
Síntesis de N-bencil-2-(3-(metil-sulfonil)-benzamido)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 3-(metil-sulfonil)-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(3-(metil-sulfonil)-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 36 por ciento de rendimiento: p.f. 170-171°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 9.34 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 2H), 8.30-8.27 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 5H), 4.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 410.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.14

Síntesis de N-bencil-2-(4-fluoro-benzamido)-isonicotinamida

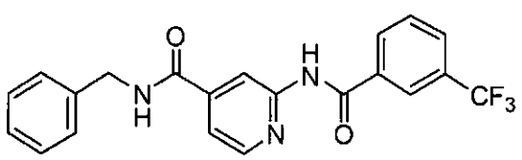


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6,

haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 4-fluoro-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(4-fluoro-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 27 por ciento de rendimiento: p.f. 170-171°C (hexanos/acetato de etilo); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.78-6.65 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 350.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.15

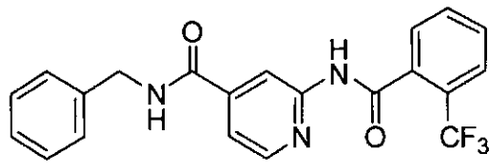
Síntesis de N-bencil-2-(3-(trifluoro-metil)-benzamido)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones no críticas requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 3-(trifluoro-metil)-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(3-(trifluoro-metil)-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 80 por ciento de rendimiento: p.f. 126-128°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41-8.14 (m, 4H), 7.95-7.27 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 400.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.16

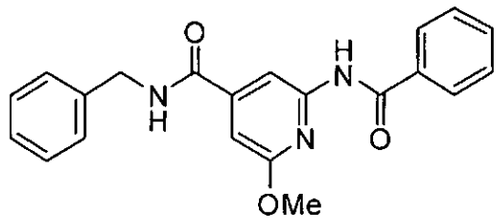
Síntesis de N-bencil-2-(3-(trifluoro-metil)-benzamido)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de 2-(trifluoro-metil)-benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-isonicotinamida, se obtuvo la *N*-bencil-2-(3-(trifluoro-metil)-benzamido)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 73 por ciento de rendimiento: p.f. 87-88°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82-6.95 (m, 12H), 4.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 400.5 (M + 1).

EJEMPLO 6.17

Síntesis de 2-benzamido-*N*-bencil-6-metoxi-isonicotinamida

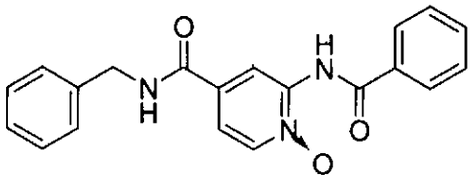


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el cloruro de 2-fluoro-benzoílo con el cloruro de benzoílo, para reaccionar con la 2-amino-*N*-bencil-6-metoxi-isonicotinamida, se obtuvo la 2-benzamido-*N*-bencil-6-metoxi-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 14 por ciento de rendimiento: p.f. 132-133°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.57-7.43 (m,

3H), 7.34-7.23 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.57 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 165.3, 163.6, 149.8, 147.0, 137.6, 133.8, 132.4, 128.9, 128.7, 127.9, 127.6, 127.1, 105.2, 102.4, 54.0, 44.1; MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

EJEMPLO 7

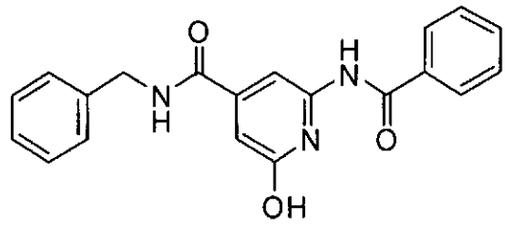
Síntesis de 1-N-óxido de 2-benzamido-N-bencil-isonicotinamida



A una solución de la 2-benzamido-*N*-bencil-isonicotinamida (0.15 gramos, 0.43 milimoles) en cloroformo (20 mililitros), se le agregó ácido 3-cloroperoxi-benzoico (0.12 gramos, 0.53 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con acetato de etilo (30 mililitros), se lavó con una solución de tiosulfato de sodio al 10 por ciento (20 mililitros), una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mililitros), agua (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, para dar el 1-N-óxido de 2-benzamido-N-bencil-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.14 gramos, 90 por ciento): p.f. 198-201°C; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.79 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98-7.85 (m, 2H), 7.63-7.28 (m, 9H), 6.89 (br s, 1H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 348.5 (M + 1).

EJEMPLO 8

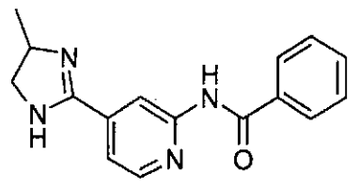
Síntesis de 2-benzamido-*N*-bencil-6-hidroxi-isonicotinamida



A una solución de la 2-benzamido-*N*-bencil-6-metoxi-isonicotinamida (0.18 gramos, 0.50 milimoles), y yoduro de sodio (0.45 gramos, 3.00 milimoles) en acetonitrilo (10 mililitros), se le agregaron cloro-trimetil-silano (0.39 mililitros, 3.00 milimoles), y agua (0.1 mililitros) a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se apagó con metanol (10 mililitros), se agitó durante 10 minutos, y se concentró al vacío. El residuo se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 mililitros), y agua (5 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío hasta obtener un volumen mínimo, y se trituró con acetato de etilo. El sólido se filtró y se secó al vacío, para dar la 2-benzamido-*N*-bencil-6-hidroxi-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.04 gramos, 20 por ciento): p.f. 257°C (descomposición); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.46-6.59 (m, 12H), 4.37 (br s, 2H); MS (ES+) *m/z* 348.5 (M + 1).

EJEMPLO 9

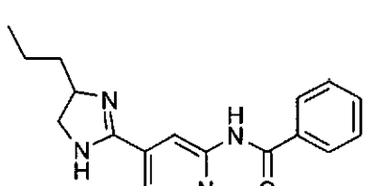
Síntesis de *N*-(4-(4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida



A una solución del ácido 2-benzamido-isonicotínico (0.50 gramos, 2.06 milimoles), y 1,2-diamino-propano (0.35 mililitros, 4.12 milimoles) en 1,4-dioxano (20 mililitros), se le agregó oxicloruro de fósforo (0.94 mililitros, 10.30 milimoles) por goteo, a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se puso a reflujo durante 15 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mililitros), se extrajo con dicloro-metano (50 mililitros, 4 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo, seguido por una proporción de 9:1:0.1 de acetato de etilo, metanol y trietil-amina, para dar la *N*-(4-(4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida como una espuma color amarillo pálido (0.17 gramos, 29 por ciento): MS (ES+) *m/z* 281.5 (M + 1).

EJEMPLO 9.1

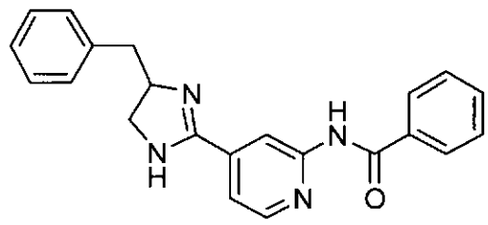
Síntesis de *N*-(4-(4-propil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1,2-diamino-propano con el 1,2-diamino-pentano, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la *N*-(4-(4-propil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida en un 20 por ciento de rendimiento: MS (ES+) *m/z* 309.4 (M + 1).

EJEMPLO 9.2

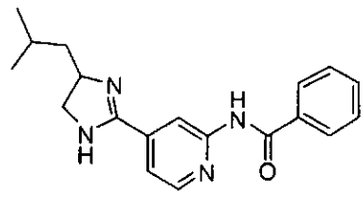
Síntesis de *N*-(4-(4-bencil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1,2-diamino-propano con la (S)-3-fenil-propan-1,2-diamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la *N*-(4-(4-bencil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida en un 34 por ciento de rendimiento: MS (ES+) *m/z* 357.3 (M + 1).

EJEMPLO 9.3

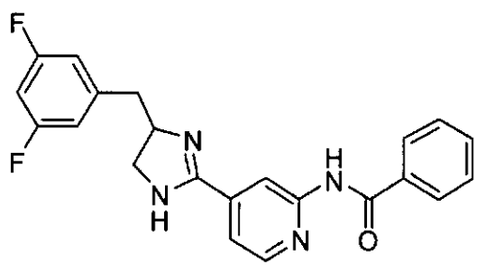
Síntesis de *N*-(4-(4-isobutil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1,2-diamino-propano con la (*S*)-4-metil-pentano-1,2-diamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la *N*-(4-(4-isobutil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida en un 23 por ciento de rendimiento: MS (ES+) *m/z* 323.2 (M + 1).

EJEMPLO 9.4

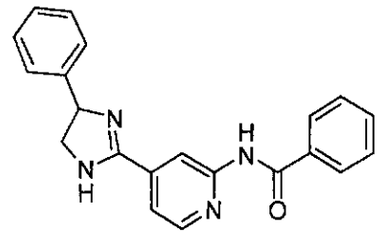
Síntesis de *N*-(4-(4-(3,5-difluoro-bencil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1,2-diamino-propano con la 3-(3,5-difluoro-fenil)-propan-1,2-diamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la *N*-(4-(4-(3,5-difluoro-bencil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida en un rendimiento del 24 por ciento: MS (ES+) *m/z* 393.2 (M + 1).

EJEMPLO 9.5

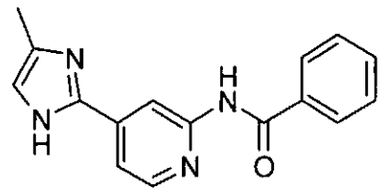
Síntesis de *N*-(4-(4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 1,2-diamino-propano con la 1-fenil-etan-1,2-diamina, para reaccionar con ácido 2-benzamido-isonicotínico, se obtuvo la *N*-(4-(4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida en un 17 por ciento de rendimiento: MS (ES+) *m/z* 343.3 (M + 1).

EJEMPLO 10

Síntesis de *N*-(4-(4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida

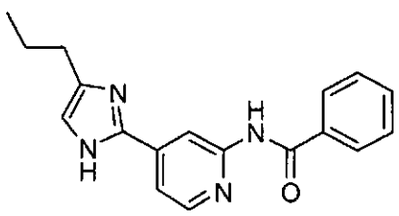


A una solución de cloruro de oxalilo (0.06 mililitros, 0.72 milimoles) en dicloro-metano anhidro (1.0 mililitros), se le agregó sulfóxido de dimetilo anhidro (0.09 mililitros, 1.20 milimoles) por goteo a -78°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 10 minutos, seguido por la adición por goteo de una solución de *N*-(4-(4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida (0.17 gramos, 0.60 milimoles) en dicloro-

metano anhidro (1.5 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos, seguido por la adición de trietil-amina anhidra (0.33 mililitros, 2.38 milimoles), se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se dividió entre agua (15 mililitros), y dicloro-metano (25 mililitros). La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (25 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo, seguido por metanol en acetato de etilo (proporción de 1:25), para dar la *N*-(4-(4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida como un sólido incoloro (0.05 gramos, 38 por ciento): p.f. 133-135°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.64-7.49 (m, 4H), 6.95 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 168.5, 154.1, 149.8, 144.5, 140.8, 135.6, 133.4, 129.8, 128.8, 116.9, 111.4, 11.6; MS (ES+) *m/z* 279.4 (M + 1).

EJEMPLO 10.1

Síntesis de *N*-(4-(4-propil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida

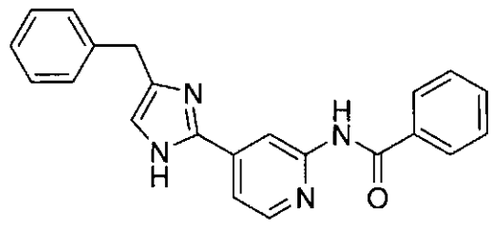


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 10, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la *N*-(4-(4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida con la *N*-(4-

(4-propil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida, se obtuvo la *N*-(4-(4-propil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida como un sólido incoloro en un 35 por ciento de rendimiento: p.f. 95-97°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 307.3 (M + 1).

EJEMPLO 10.2

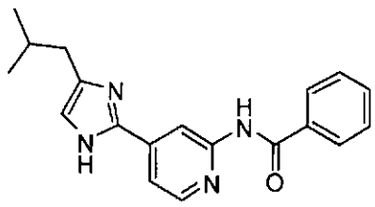
Síntesis de *N*-(4-(4-bencil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 10, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la *N*-(4-(4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida con la *N*-(4-(4-bencil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida, se obtuvo la *N*-(4-(4-bencil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida como un sólido incoloro en un 19 por ciento de rendimiento: p.f. 110-112°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.30-7.14 (m, 5H), 6.81 (br s, 1H), 3.96 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 355.3 (M + 1).

EJEMPLO 10.3

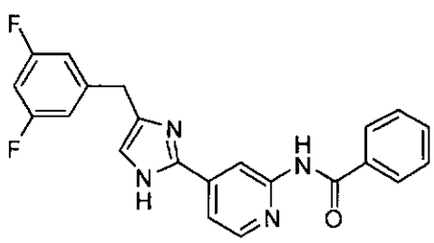
Síntesis de *N*-(4-(4-isobutil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 10, haciendo las variaciones no críticas requeridas para reemplazar la *N*-(4-(4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida con la *N*-(4-(4-isobutil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida, se obtuvo la *N*-(4-(4-isobutil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida como un sólido incoloro en un 36 por ciento de rendimiento: p.f. 103-105°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.59-7.40 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 2.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.98-1.79 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 321.3 (M + 1).

EJEMPLO 10.4

Síntesis de *N*-(4-(4-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida

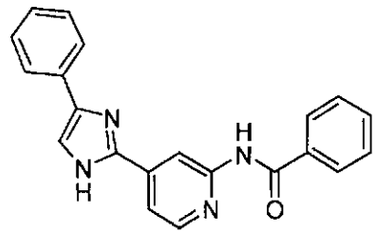


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 10, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la *N*-(4-(4-

metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida con la *N*-(4-(4-(3,5-difluoro-bencil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida, se obtuvo la *N*-(4-(4-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida como un sólido incoloro en 32 por ciento de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.61-7.40 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 6.66-6.57 (m, 2H), 3.94 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 391.1 (M + 1).

EJEMPLO 10.5

Sintesis de *N*-(4-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida

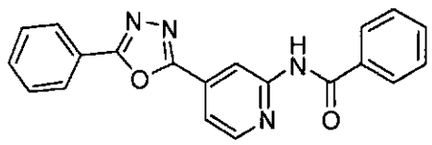


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 10, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la *N*-(4-(4-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida con la *N*-(4-(4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida, se obtuvo la *N*-(4-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida como un sólido incoloro en 13 por ciento de rendimiento: p.f. 265-267°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 (br s, 1H), 10.88 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.72 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.65-7.36 (m, 6H), 7.28-7.21 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.9, 152.8, 148.5, 143.6, 141.9, 139.1, 134.1, 134.0, 131.9, 128.5, 128.4, 127.9, 126.5, 124.5,

115.8, 115.2, 110.0; MS (ES+) *m/z* 341.3 (M + 1).

EJEMPLO 11

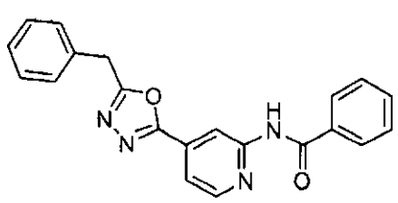
Síntesis de *N*-(4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida



A una solución de *N*-(4-(2-benzoil-hidrazin-carbonil)-piridin-2-il)-benzamida (0.10 gramos, 0.27 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se le agregó hidróxido de (metoxi-carbonil-sulfamoil)-trietil-amonio (0.35 gramos, 0.63 milimoles) a temperatura ambiente. La solución resultante se puso a reflujo durante 7 horas, y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, para dar la *N*-(4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida (0.03 gramos 32 por ciento): p.f. 151-155°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03-9.00 (m, 2H), 8.41 (br s, 1H), 8.19-7.97 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 167.6, 164.9, 154.7, 151.1, 135.9, 135.4, 134.7, 134.3, 131.3, 131.1, 129.4, 127.3, 125.4, 119.0, 112.9; MS (ES+) *m/z* 343.5 (M + 1).

EJEMPLO 11.1

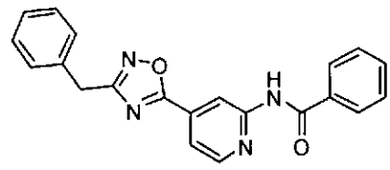
Síntesis de *N*-[4-(5-bencil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-benzamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 11, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la *N*-(4-(2-benzoil-hidrazin-carbonil)-piridin-2-il)-benzamida con la *N*-(4-(2-(2-fenil-acetil)-hidrazin-carbonil)-piridin-2-il)-benzamida, para reaccionar con hidróxido de (metoxi-carbonil-sulfamoil)-trietil-amonio, se obtuvo la *N*-[4-(5-bencil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-benzamida como un sólido incoloro en un 17 por ciento de rendimiento: p.f. 187-189°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 7.39-7.20 (m, 5H), 4.29 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6, 166.0, 163.5, 152.4, 148.4, 133.6, 133.4, 132.7, 129.1, 128.9, 128.8, 127.7, 127.4, 116.9, 111.3, 31.9; MS (ES+) *m/z* 357.2 (M + 1).

EJEMPLO 12

Síntesis de *N*-[4-(3-bencil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piridin-2-il]-benzamida

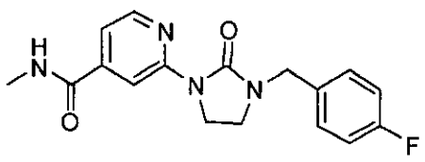


A una solución de ácido 2-benzamido-isonicotínico (0.35 gramos, 1.44 milimoles), y *N,N*-dimetil-formamida (0.1 mililitros) en dicloro-metano (5 mililitros), se le agregó cloruro de oxalilo (0.15 mililitros, 1.73 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se

concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros), y se agregó a una solución de *N*'-hidroxi-2-fenil-acetimidamida (0.24 gramos, 1.59 milimoles), y piridina (0.3 mililitros, 3.70 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo (40 mililitros), se lavó con agua (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (10 mililitros), seguido por la adición de hidróxido de (metoxi-carbonil-sulfamoil)-trietil-amonio (0.53 gramos, 2.16 milimoles). La mezcla se puso a reflujo durante 1 hora, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, para dar la *N*-[4-(3-bencil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piridin-2-il]-benzamida como un sólido incoloro (0.06 gramos, 12 por ciento): p.f. 150-151°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.62-7.48 (m, 3H), 7.39-7.24 (m, 5H), 4.16 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 357.5 (M + 1).

EJEMPLO 13

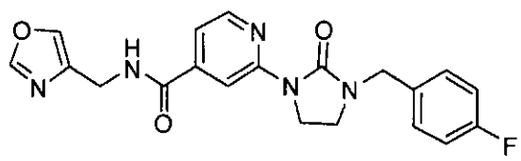
Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-metil-isonicotinamida



A una solución del ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico (0.18 gramos, 0.56 milimoles), y 4-metil-morfolina (0.12 gramos, 1.18 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (15 mililitros), se le agregó cloroformato de isobutilo (0.10 gramos, 0.69 milimoles) a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, seguido por la adición de clorhidrato de metil-amina (0.08 gramos, 1.12 milimoles), y 4-metil-morfolina (0.06 gramos, 0.56 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, para dar la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-metil-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.08 gramos, 43 por ciento): p.f. 118-120°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.47 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.5, 153.0, 148.4, 143.1, 132.1, 129.9, 129.8, 116.1, 115.9, 115.6, 108.8, 47.3, 41.3, 41.0, 26.8; MS (ES+) *m/z* 329.2 (M + 1).

EJEMPLO 14

Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(oxazol-4-il-metil)-isonicotinamida



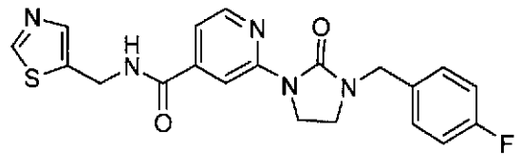
Una solución del ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico (0.35 gramos, 1.11 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.86 gramos, 6.66 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (0.39 gramos, 2.89 milimoles), y clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida (0.28 gramos, 1.44 mili-moles) en N,N-dimetil-formamida anhidra (10.0 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido por la adición de oxazol-4-il-metanamina (0.23 gramos, 1.67 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (60 mililitros), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mililitros), agua (10 mililitros, 2 veces), y salmuera (10 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, para dar la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(oxazol-4-il-metil)-iso-nicotinamida como un sólido incoloro (0.21 gramos, 49 por ciento): p.f. 197-199°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.35-7.06 (m, 5H), 4.49-4.33 (m, 4H), 3.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.37-3.25 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.6, 163.6, 160.4, 156.8, 153.5, 152.5, 148.4, 143.3, 137.8, 136.6, 133.6, 133.6, 130.4, 130.3, 116.0, 115.7, 115.2, 110.5, 46.6, 41.6, 35.7; MS (ES+) *m/z* 396.3 (M+1).

EJEMPLO 14.1

Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-5-

185

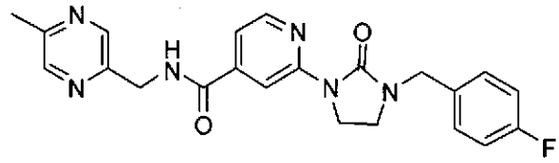
il-metil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la tiazol-5-il-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-5-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 43 por ciento de rendimiento: p.f. 148-150°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 412.0 (M + 1).

EJEMPLO 14.2

Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-pirazin-2-il)-metil)-isonicotinamida

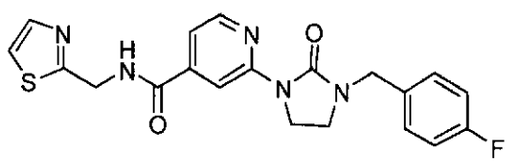


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la (5-metil-pirazin-2-il)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico,

se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-pirazin-2-il)-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un rendimiento del 39 por ciento: p.f. 169-171°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.39-8.35 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 421.1 (M + 1).

EJEMPLO 14.3

Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida

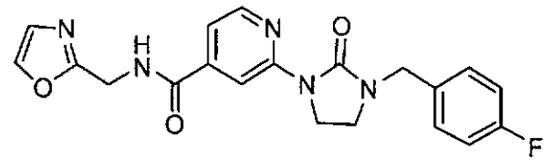


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la tiazol-2-il-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 88 por ciento de rendimiento: p.f. 123-125°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 5H), 7.04-6.99 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 411.9 (M + 1).

EJEMPLO 14.4

Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(oxazol-

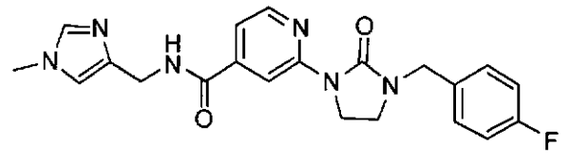
2-il-metil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la oxazol-2-il-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(oxazol-2-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 49 por ciento de rendimiento: p.f. 148-150°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.18-7.07 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 396.0 (M + 1).

EJEMPLO 14.5

Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metil)-isonicotinamida

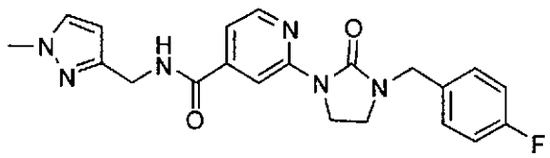


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-

isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 52 por ciento de rendimiento: p.f. 174-176°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 409.1 (M + 1).

EJEMPLO 14.6

Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-metil)-isonicotinamida

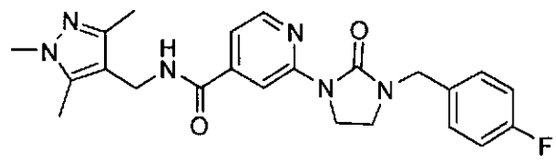


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 30 por ciento de rendimiento: p.f. 79-81°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.37(dd, *J* = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 408.8

(M + 1).

EJEMPLO 14.7

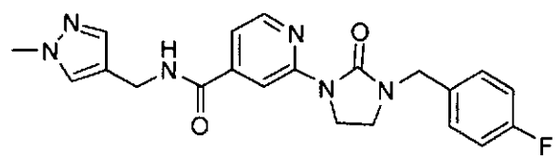
Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-metil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la (1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 67 por ciento de rendimiento: p.f. 179-181°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.37(dd, *J* = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.35 (br s, 1H), 4.40-4.36 (m, 4H), 4.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 436.8 (M + 1).

EJEMPLO 14.8

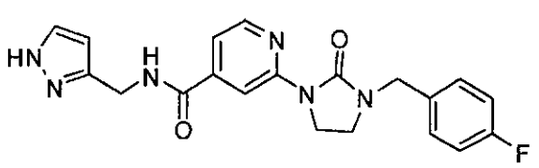
Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-metil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 23 por ciento de rendimiento: p.f. 165-166°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 4.45-4.41 (m, 4H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5, 164.0, 160.7, 157.0, 152.9, 148.2, 143.0, 138.9, 132.1, 132.0, 129.9, 129.8, 116.0, 115.9, 115.6, 109.0, 47.2, 41.3, 41.0, 39.0, 34.5; MS (ES+) *m/z* 408.9 (M+1).

EJEMPLO 14.9

Síntesis de *N*-((1*H*-pirazol-3-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida

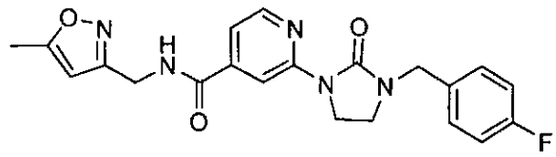


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la (1*H*-pirazol-3-il)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la *N*-((1*H*-pirazol-3-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-

imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 23 por ciento de rendimiento: p.f. 178-180°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.33-8.24 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 3H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 394.9 (M + 1).

EJEMPLO 14.10

Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida

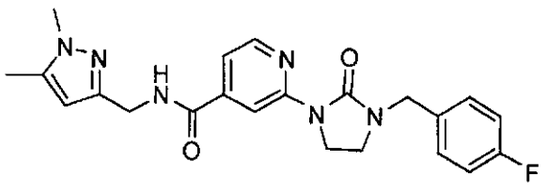


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la (5-metil-isoxazol-3-il)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 55 por ciento de rendimiento: p.f. 153-155°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 409.9 (M + 1).

EJEMPLO 14.11

Síntesis de *N*-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-

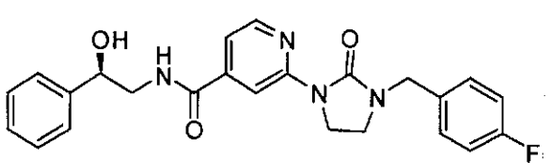
bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la (1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la *N*-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 70 por ciento de rendimiento: p.f. 150-152°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 422.9 (M + 1).

EJEMPLO 14.12

Síntesis de (*R*)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-isonicotinamida

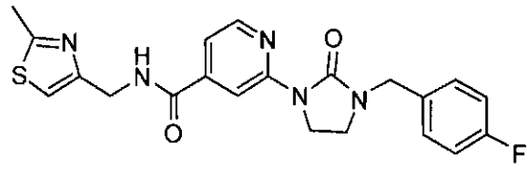


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con el (*R*)-2-amino-1-fenil-etanol, para reaccionar con

ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la (*R*)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 49 por ciento de rendimiento: p.f. 97-99°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.39-7.16 (m, 8H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 3H), 4.03-3.87 (m, 3H), 3.46-3.31 (m, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7, 164.0, 160.8, 156.9, 152.6, 148.0, 143.2, 141.9, 131.9, 131.9, 129.9, 129.8, 128.5, 127.8, 125.8, 116.2, 115.9, 115.6, 109.5, 48.1, 47.2, 41.4, 41.0; MS (ES+) *m/z* 434.7 (M + 1).

EJEMPLO 14.13

Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((2-metil-tiazol-4-il)-metil)-isonicotinamida

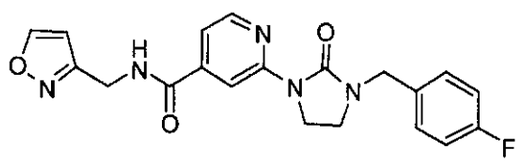


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la (2-metil-tiazol-4-il)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((2-metil-tiazol-4-il)-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 26 por ciento de rendimiento: p.f. 76-78°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 4H), 4.66 (d, *J*

= 5.7 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 425.8 (M + 1).

EJEMPLO 14.14

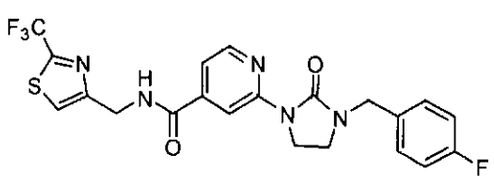
Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(isoxazol-3-il-metil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con el metanaminato de isoxazol-3-ilo para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(isoxazol-3-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 53 por ciento de rendimiento: p.f. 127-129°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.37-8.34 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 395.7 (M + 1).

EJEMPLO 14.15

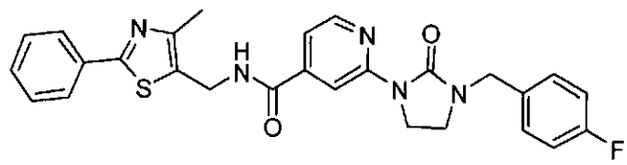
Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((2-(trifluoro-metil)-tiazol-4-il)-metil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la (2-(trifluoro-metil)-tiazol-4-il)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((2-(trifluoro-metil)-tiazol-4-il)-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 30 por ciento de rendimiento: p.f. 66-68°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.17-6.99 (m, 3H), 4.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 479.8 (M + 1).

EJEMPLO 14.16

Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-metil)-isonicotinamida

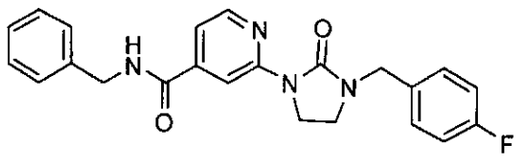


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 14, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la oxazol-4-il-metanamina con la (4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-metanamina, para reaccionar con ácido 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 53 por ciento de rendimiento: p.f. 182-184°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H),

7.87-7.84 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.03-6.93 (m, 3H), 4.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1, 165.6, 164.0, 160.7, 157.0, 153.0, 151.1, 148.5, 142.4, 133.6, 132.0,129.9, 129.8, 128.9, 127.7, 126.4, 116.0, 115.8, 115.6, 109.0, 47.2, 41.3, 41.0, 35.8, 15.3; MS (ES+) *m/z* 501.9 (M + 1).

EJEMPLO 15

Síntesis de N-bencil-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida

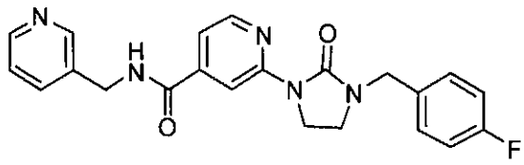


Una solución de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo (0.26 gramos, 0.78 milimoles), y cianuro de sodio (78 miligramos, 1.56 milimoles) en bencil-amina (5.0 mililitros) se agitó a 95°C durante 16 horas, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con el 0 al 90 por ciento de acetato de etilo en hexanos, para dar la *N*-bencil-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.19 gramos, rendimiento 59 por ciento): p.f. 167-169°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.42-7.18 (m, 8H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 164.0, 160.7, 157.0, 153.0, 148.4, 143.0, 137.7, 132.1, 132.0, 129.9, 129.8,

128.8, 128.0, 127.7, 116.1, 115.8, 115.6, 109.0, 47.2, 44.2, 41.3, 41.0; MS (ES+) *m/z* 405.2 (M + 1).

EJEMPLO 15.1

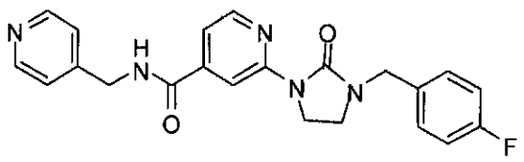
Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina con la piridin-3-il-metanamina, para reaccionar con 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un rendimiento del 39 por ciento: p.f. 153-155°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 156.8, 153.5, 149.3, 148.7, 148.5, 143.2, 135.7, 135.1, 133.6, 133.6, 130.4, 130.3, 124.0, 116.0, 115.7, 115.2, 110.4, 46.6, 41.6, 41.2, 41.0; MS (ES+) *m/z* 406.2 (M + 1).

EJEMPLO 15.2

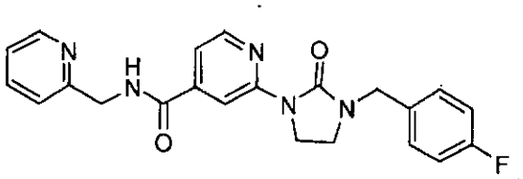
Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-4-il-metil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina con la piridin-4-il-metanamina, para reaccionar con 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-4-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 42 por ciento de rendimiento: p.f. 205-207°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 2H), 8.39 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.9, 160.4, 156.8, 153.6, 150.1, 148.6, 143.1, 133.6, 133.6, 130.4, 130.3, 122.6, 116.0, 115.7, 115.2, 110.4, 46.6, 42.3, 41.6, 41.2; MS (ES+) *m/z* 406.0.

EJEMPLO 15.3

Síntesis de diclorhidrato de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-N-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida

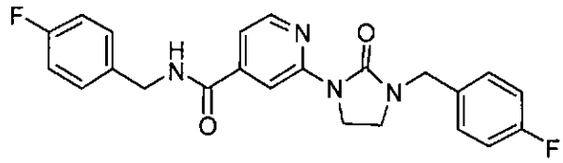


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina con la piridin-2-il-metanamina, para reaccionar con 2-(3-(4-fluoro-

bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo el diclorhidrato de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-N-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 45 por ciento de rendimiento: p.f. 141-143°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56-8.41 (m, 2H), 7.99-7.87 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 4.83 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 406.2 (M + 1).

EJEMPLO 15.4

Síntesis de *N*-(4-fluoro-bencil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida

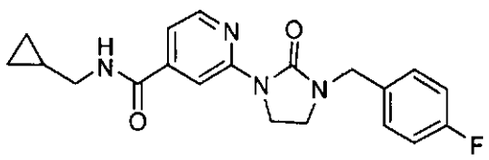


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina con 4-fluoro-bencil-amina-etanamina, para reaccionar con 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo la *N*-(4-fluorobencil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 50 por ciento de rendimiento: p.f. 173-175°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 4H), 7.04-6.96 (m, 4H), 6.84 (br s, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z*

423.2 (M + 1).

EJEMPLO 15.5

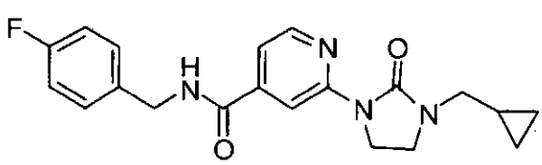
Síntesis de *N*-(ciclopropil-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina con la ciclopropil-metanamina, para reaccionar con 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo la *N*-(ciclopropil-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 54 por ciento de rendimiento: p.f. 135-137°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.50 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.46-3.26 (m, 4H), 1.08-0.97 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 2H), 0.28-0.23 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 369.2 (M + 1).

EJEMPLO 15.6

Síntesis de 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida



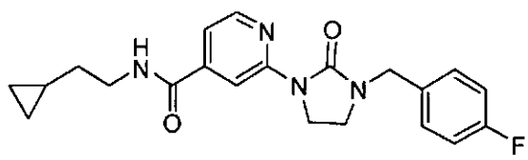
Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15,

193

haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina con la 4-fluoro-bencil-amina, para reaccionar con 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo la 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 77 por ciento de rendimiento: p.f. 150-151°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 3H), 4.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 99-0.85 (m, 1H), 0.59-0.51 (m, 2H), 0.24-0.19 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 163.9, 160.6, 156.9, 153.1, 148.0, 133.6, 133.6, 129.8, 129.7, 115.9, 115.7, 115.4, 108.9, 48.6, 43.4, 41.6, 41.5, 9.0, 3.4; MS (ES+) *m/z* 369.3 (M + 1).

EJEMPLO 15.7

Síntesis de *N*-(2-ciclopropil-etil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida

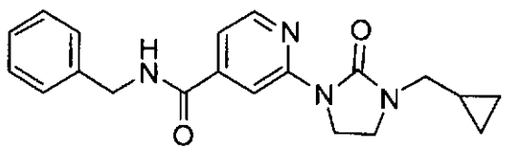


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina con la 2-ciclopropil-etanamina, para reaccionar con 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo la *N*-(2-ciclopropil-etil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 70 por ciento de

rendimiento: p.f. 123-125°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 0.77-0.64 (m, 1H), 0.53-0.45 (m, 2H), 0.11-0.02 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 383.3 (M + 1).

EJEMPLO 15.8

Síntesis de N-bencil-2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida

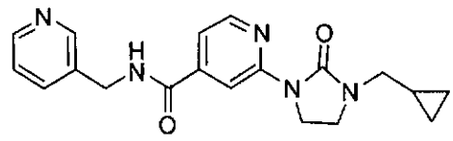


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo con el 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, para reaccionar con bencil-amina, se obtuvo la *N*-bencil-2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 31 por ciento de rendimiento: p.f. 121-123°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 5H), 6.73 (br s, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.57-0.51 (m, 2H), 0.24-0.19 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 156.9, 153.2, 148.2, 142.9, 137.7, 128.8, 128.0, 127.7, 115.9, 108.8, 48.6, 44.2, 41.6,

41.5, 31.0, 9.0, 3.4; MS (ES+) *m/z* 351.3 (M + 1).

EJEMPLO 15.9

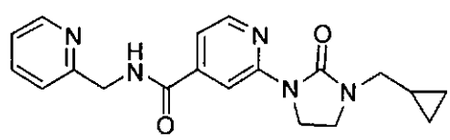
Síntesis de 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo con el 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, para reaccionar con piridin-3-il-metanamina, se obtuvo la 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 46 por ciento de rendimiento: p.f. 122-123°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.36 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 0.96-0.85 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 2H), 0.21-0.15 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 352.2 (M + 1).

EJEMPLO 15.10

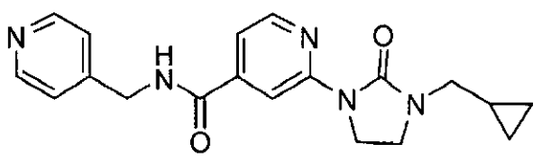
Síntesis de 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo con el 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, para reaccionar con piridin-2-il-metanamina, se obtuvo la 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 71 por ciento de rendimiento: p.f. 122-123°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.77-7.63 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.57-0.50 (m, 2H), 0.25-0.20 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1, 156.9, 155.7, 153.3, 148.4, 148.2, 142.9, 137.6, 122.7, 122.6, 115.5, 109.5, 48.6, 44.5, 41.6, 41.5, 9.1, 3.4; MS (ES+) *m/z* 352.3 (M + 1).

EJEMPLO 15.11

Síntesis de 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-4-il-metil)-isonicotinamida

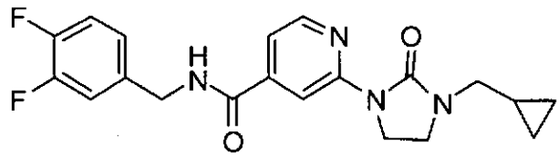


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo con el 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo,

para reaccionar con piridin-4-il-metanamina, se obtuvo la 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-4-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 60 por ciento de rendimiento: p.f. 160-162°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.7-8.52 (m, 3H), 8.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 3H), 4.60 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.60-0.49 (m, 2H), 0.29-0.15 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 166.2, 156.9, 153.2, 149.8, 148.5, 147.3, 142.2, 122.5, 115.8, 108.8, 48.6, 42.8, 41.6, 41.5, 9.0, 3.4; MS (ES+) *m/z* 352.3 (M + 1).

EJEMPLO 15.12

Síntesis de 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-isonicotinamida

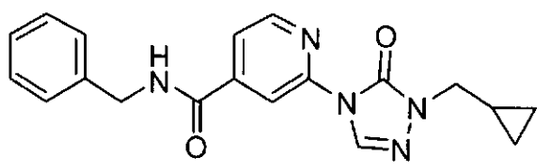


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo con 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo para reaccionar con 3,4-difluoro-bencil-amina, la 2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-isonicotinamida se obtuvo como un sólido incoloro en un 49 por ciento de rendimiento: p.f. 134-136°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.17-7.00 (m, 4H),

4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.58-0.52 (m, 2H), 0.24-0.19 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 387.3 (M + 1).

EJEMPLO 15.13

Síntesis de N-bencil-2-(1-(ciclopropil-metil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-isonicotinamida

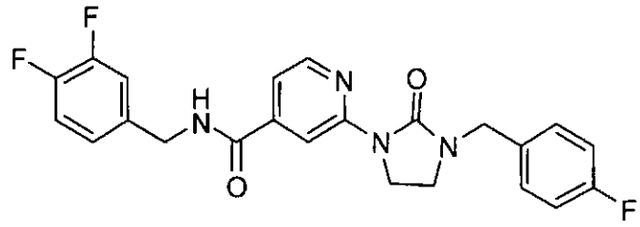


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo con el 2-(1-(ciclopropil-metil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo, para reaccionar con bencil-amina, se obtuvo la *N*-bencil-2-(1-(ciclopropil-metil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 38 por ciento de rendimiento: p.f. 137-139°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.85 (br s, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.29-1.16 (m, 1H), 0.59-0.53 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.5, 151.2, 149.3, 147.9, 144.6, 137.3, 132.2, 128.9, 128.1, 127.9, 120.7, 109.3, 50.2, 44.4, 10.2, 3.6; MS (ES+) *m/z* 350.3 (M+1).

EJEMPLO 15.14

Síntesis de *N*-(3,4-difluoro-bencil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-

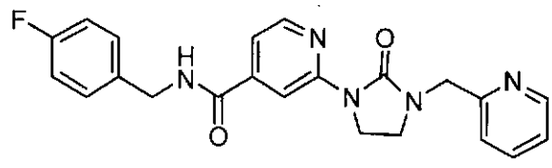
imidazolidin-1-il)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina con la 3,4-difluoro-bencil-amina, para reaccionar con 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo la *N*-(3,4-difluoro-bencil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 34 por ciento de rendimiento: p.f. 182-183°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.24-6.99 (m, 9H), 4.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 157.0, 153.0, 148.4, 142.6, 131.9, 129.9, 129.7, 123.9, 117.6, 117.4, 117.0, 116.8, 116.1, 115.9, 115.6, 108.9, 47.2, 43.1, 41.3, 41.1; MS (ES+) *m/z* 440.9 (M + 1).

EJEMPLO 15.15

Síntesis de *N*-(4-fluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-2-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida

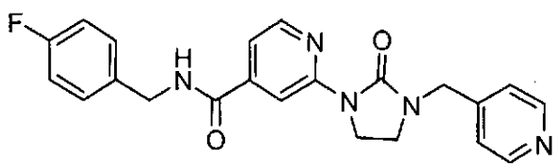


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina

con la 4-fluoro-bencil-amina, para reaccionar con 2-(2-oxo-3-(piridin-2-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro en un 52 por ciento de rendimiento: p.f. 141-142°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.53 (m, 2H), 8.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.68-6.86 (m, 9H), 4.57-4.54 (m, 4H), 4.06 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 405.7 (M + 1).

EJEMPLO 15.16

Síntesis de *N*-(4-fluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-4-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida

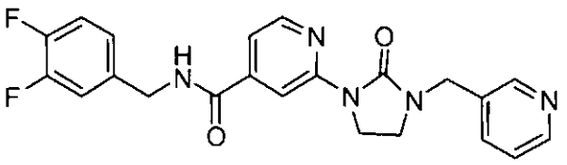


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina con la 4-fluoro-bencil-amina, para reaccionar con 2-(2-oxo-3-(piridin-4-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo la *N*-(4-fluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-4-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 48 por ciento de rendimiento: p.f. 161-163°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67-8.50 (m, 3H), 8.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.49-7.20 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 405.8 (M + 1).

EJEMPLO 15.17

Síntesis de *N*-(3,4-difluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-3-il-metil)-

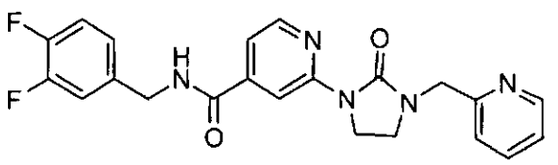
imidazolidin-1-il)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina con la 3,4-difluoro-bencil-amina, para reaccionar con 2-(2-oxo-3-(piridin-3-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, se obtuvo la *N*-(3,4-difluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-3-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 59 por ciento de rendimiento: p.f. 178-180°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63-8.53 (m, 3H), 8.36 (dd, *J* = 5.4, 0.6 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.17-7.03 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 157.0, 152.9, 149.5, 149.4, 148.5, 142.6, 135.8, 134.9, 131.9, 123.9, 123.8, 117.6, 117.4, 117.0, 116.8, 116.1, 108.9, 45.5, 43.1, 41.3, 41.2; MS (ES+) *m/z* 423.9 (M+1).

EJEMPLO 15.18

Síntesis de *N*-(3,4-difluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-2-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida

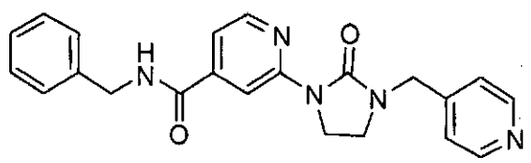


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15,

haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la bencil-amina con la 3,4-difluoro-bencil-amina, para reaccionar con 2-(2-oxo-3-(piridin-2-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinato, se obtuvo la *N*-(3,4-difluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-2-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 61 por ciento de rendimiento: p.f. 143-145°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64-8.53 (m, 2H), 8.36-8.35 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.29-7.02 (m, 6H), 4.57-4.52 (m, 4H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 157.2, 156.3, 153.0, 149.5, 148.4, 142.5, 137.1, 134.9, 123.9, 122.7, 122.1, 117.6, 117.3, 117.0, 116.8, 116.0, 108.9, 49.5, 43.0, 41.8, 41.5; MS (ES+) *m/z* 423.9 (M + 1).

EJEMPLO 15.19

Síntesis de N-bencil-2-(2-oxo-3-(piridin-4-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida

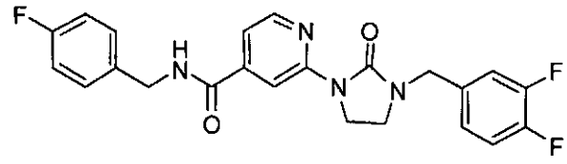


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo con el 2-(2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, para reaccionar con bencil-amina, se obtuvo la *N*-bencil-2-(2-oxo-3-(piridin-4-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 37 por ciento de rendimiento: p.f. 154-156°C; ^{1}H RMN

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 2H), 8.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.37-7.18 (m, 8H), 4.45-4.43 (m, 4H), 3.99 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.9 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 387.8 (M + 1).

EJEMPLO 15.20

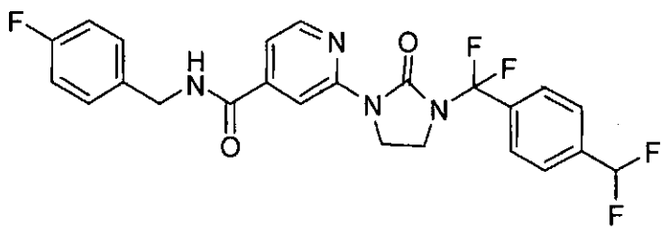
Síntesis de 2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo con el 2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, para reaccionar con 4-fluoro-bencil-amina, se obtuvo la 2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 40 por ciento de rendimiento: p.f. 165-167°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.13-6.97 (m, 5H), 6.80 (br s, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 441.1 (M + 1).

EJEMPLO 15.21

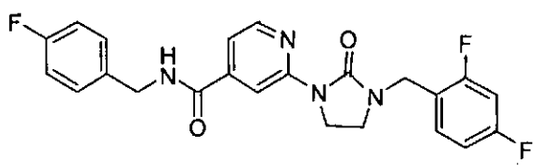
Síntesis de 2-(3-((4-(difluoro-metil)-fenil)-difluoro-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo con el 2-(3-((4-(difluoro-metil)-fenil)-difluoro-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, para reaccionar con la 4-fluoro-bencil-amina, se obtuvo la 2-(3-((4-(difluoro-metil)-fenil)-difluoro-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 41 por ciento de rendimiento: p.f. 173-175°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.86-6.42 (m, 2H), 4.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 490.9 (M + 1).

EJEMPLO 15.22

Síntesis de 2-(3-(2,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida

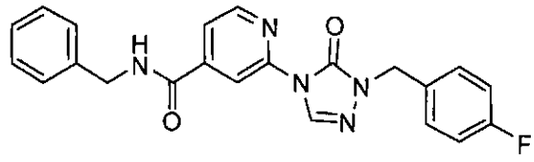


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar el 2-(3-(4-

fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo con el 2-(3-(2,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo, para reaccionar con 4-fluoro-bencil-amina, se obtuvo la 2-(3-(2,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida como un sólido incoloro en un 55 por ciento de rendimiento: p.f. 171-173°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 7.56-7.27 (m, 4H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.92-6.74 (m, 3H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 441.1 (M + 1).

EJEMPLO 16

Síntesis de N-bencil-2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-isonicotinamida



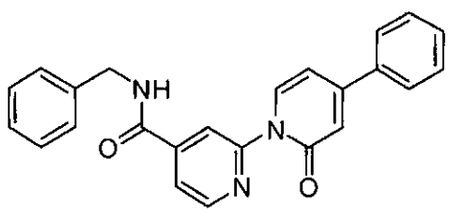
A. A una solución de 2-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo (1.68 gramos, 7.63 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (76 mililitros), se le agregó hidruro de sodio (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 0.67 gramos, 16.80 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a 0°C, seguido por la adición de 1-(bromo-metil)-4-fluoro-benceno (3.23 gramos, 17.09 milimoles) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, y se concentró al vacío a sequedad, para dar el 2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo, y se utilizó en la reacción adicional

sin purificación.

B. Una solución de 2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotinato de metilo y cianuro de sodio (0.80 gramos, 1.43 milimoles) en bencil-amina (50 mililitros) se agitó a 100°C durante 23 horas, y a 110°C durante 3 horas, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 mililitros), se lavó con agua (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo en dicloro-metano (del 0 por ciento al 50 por ciento), para dar la *N*-bencil-2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.29 gramos, 6 por ciento): p.f. 173-175°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.55 (m, 1H), 8.49 (dd, *J* = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 7H), 7.00-6.95 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 403.9.

EJEMPLO 17

Síntesis de N-bencil-2-(2-oxo-4-fenil-piridin-1(2H)-il)-isonicotinamida

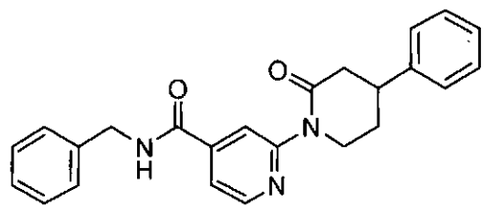


Una mezcla desgasificada de N-bencil-2-cloro-isonicotinamida (0.25 gramos, 1.01 milimoles), 4-fenil-piridin-2(1*H*)-ona (0.17

gramos, 0.91 milimoles), carbonato de potasio (0.20 gramos, 1.44 milimoles), 8-hidroxi-quinolina (0.02 gramos, 0.14 milimoles), y yoduro de cobre(I) (0.03 gramos, 0.14 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3.0 mililitros) se calentó a 130°C durante 18 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con una solución de hidróxido de amonio (10 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (25 mililitros, 2 veces). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, para dar la *N*-bencil-2-(2-oxo-4-fenil-piridin-1(2H)-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.10 gramos, 25 por ciento): p.f. 162-163°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24, (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.36-7.18 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 164.2, 161.6, 152.7, 152.0, 150.2, 143.6, 139.4, 137.4, 136.6, 130.5, 129.6, 128.8, 127.9, 127.4, 127.3, 121.6, 119.9, 116.8, 105.6, 43.3; MS (ES+) *m/z* 382.6 (M +1).

EJEMPLO 18

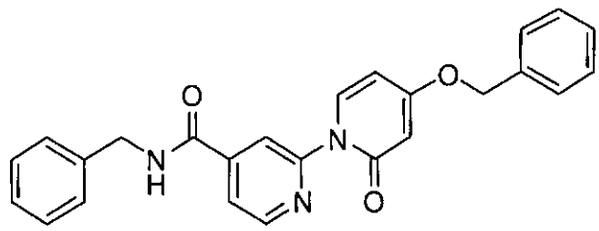
Síntesis de bencil-amida del ácido 2-oxo-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4'-carboxílico



Una mezcla desgasificada de N-bencil-2-cloro-isonicotinamida (0.05 gramos, 0.20 milimoles), 4-fenil-piperidin-2-ona (0.04 gramos, 0.22 milimoles), carbonato de cesio (0.20 gramos, 0.61 milimoles), y 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenil-fosfino)-xanteno (0.005 gramos, 0.008 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio (0.004 gramos, 0.004 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3.0 mililitros) se calentó a 90°C durante 18 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (30 mililitros), se lavó con agua (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, para dar la bencil-amida del ácido 2-oxo-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4'-carboxílico como un sólido incoloro (0.06 gramos, 77 por ciento): p.f. 55-60°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.40-7.16 (m, 11H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.09-3.84 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 17.5, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 17.5, 11.2 Hz, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6, 165.1, 154.8, 148.7, 143.2, 142.9, 137.8, 128.9, 128.7, 128.1, 127.6, 127.0, 126.5, 119.0, 117.8, 47.4, 44.1, 40.8, 38.6, 30.3; MS (ES+) *m/z* 386.5 (M + 1).

EJEMPLO 19

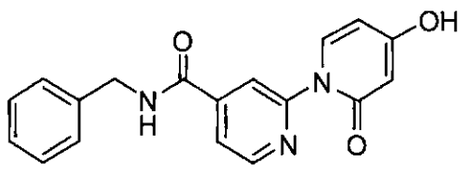
Síntesis de bencil-amida del ácido 4-benciloxi-2-oxo-2H-[1,2']-bipiridinil-4'-carboxílico



Una mezcla de N-bencil-2-cloro-isonicotinamida (1.00 gramos, 4.06 milimoles), cobre yoduro(I) (0.12 gramos, 0.61 milimoles), 8-hidroxi-quinolina (0.09 gramos, 0.61 milimoles), carbonato de potasio (0.84 gramos, 6.09 milimoles), 4-(benciloxi)-piridin-2(1*H*)-ona (0.82 gramos, 4.06 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (20 mililitros) se calentó a 110°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dicloro-metano (100 mililitros), se lavó con agua (100 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 60-75 por ciento de acetato de etilo en éter de petróleo para dar la bencil-amida del ácido 4-benciloxi-2-oxo-2H-[1,2']-bipiridinil-4'-carboxílico como un sólido incoloro (0.89 gramos, 53 por ciento): p.f. 158-161°C (dicloro-metano/hexanos); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 11H), 6.16-6.13 (m, 1H) 5.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 412.2 (M + 1).

EJEMPLO 20

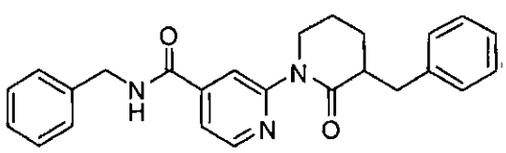
Síntesis de bencil-amida del ácido 4-hidroxi-2-oxo-2H-[1,2']-bipiridinil-4'-carboxílico



Una solución de N-bencil-2-(4-(benciloxi)-2-oxo-piridin-1(2H)-il)-isonicotinamida (0.88 gramos, 2.14 milimoles), y paladio al 20 por ciento en peso sobre carbón activado (0.10 gramos) en metanol (50 mililitros) se agitó a una presión atmosférica de de hidrógeno durante 2 horas. La solución resultante se filtró y se concentró al vacio. El residuo se recristalizó a partir de metanol (10 mililitros), para dar la bencil-amida del ácido 4-hidroxi-2-oxo-2H-[1,2']-bipiridinil-4'-carboxílico como un sólido incoloro (0.34 gramos, 50 por ciento): p.f. 102-105°C (metanol); ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.20-6.17 (m, 1H), 5.86 (s, 1H) 4.57 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 167.6, 164.0, 162.9, 150.8, 147.9, 142.4, 136.5, 135.9, 126.6, 125.7, 125.4, 119.5, 117.9, 100.9, 96.8, 41.8; MS (ES+) *m/z* 322.3 (M + 1).

EJEMPLO 21

Síntesis de N-bencil-2-(3-bencil-2-oxo-piperidin-1-il)-isonicotinamida

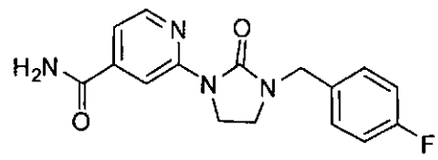


A una solución de la N-bencil-2-(2-oxo-piperidin-1-il)-isonicotinamida (0.14 gramos, 0.45 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (15 mililitros), se le agregó una solución de bis-(trimetil-silil)-amida de litio en tetrahidrofurano (0.52 mililitros, 0.45 milimoles) a

-78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C, seguido por la adición de una solución de bromuro de bencilo (0.15 gramos, 0.90 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 mililitros) por goteo a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (20 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluida con el 50 al 65 por ciento de acetato de etilo en hexanos, para dar la *N*-bencil-2-(3-bencil-2-oxo-piperidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.06 gramos, 32 por ciento): ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.42-7.12 (m, 10H), 4.58 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.1 –1.91 (m, 4H), 1.81-1.58 (m, 3H); MS (ES+) *m/z* 400.5 (M + 1).

EJEMPLO 22

Síntesis de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida

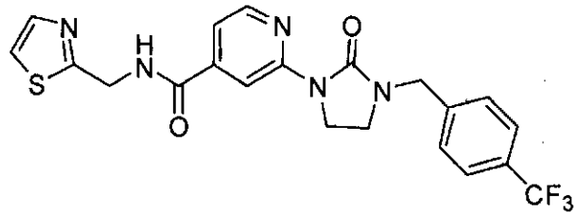


Una solución del ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico (0.35 gramos, 1.11 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.58 gramos, 4.44 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-

benzotriazol (0.30 gramos, 2.22 milimoles), y tetrafluoro-borato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (0.71 gramos, 2.22 milimoles), y cloruro de amonio (0.36 gramos, 6.66 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dicloro-metano, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros), y agua (30 mililitros). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para dar la 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.14 gramos, 40 por ciento): p.f. 206-208°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, 4.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 314.9 (M + 1).

EJEMPLO 23

Síntesis de 2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida

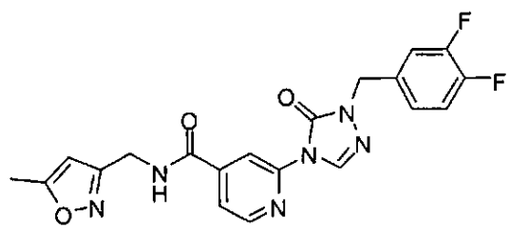


Una mezcla del ácido 2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotínico (0.30 gramos, 1.11 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.85 mililitros, 6.75 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (0.28 gramos, 2.07 milimoles), y tetrafluoro-

borato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (0.58 gramos, 1.81 milimoles), y tiazol-2-il-metanamina (0.19 gramos, 1.67 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mililitros), y éter (2.5 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, éter, hexanos, y se secó al vacío, para proporcionar la 2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.21 gramos, 41 por ciento): p.f. 139-141°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 461.9 (M + 1).

EJEMPLO 24

Síntesis de 2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida

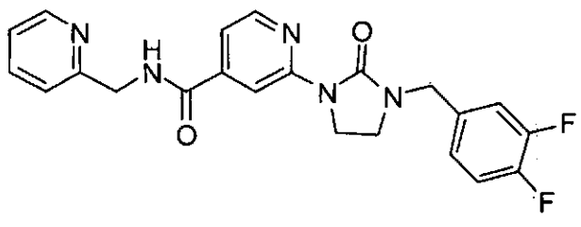


Una mezcla del ácido 2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-isonicotínico (0.22 gramos, 0.66 milimoles), di-

isopropil-etil-amina (0.6 mililitros, 9.57 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (0.20 gramos, 1.44 milimoles), y tetrafluoro-borato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (0.40 gramos, 1.24 milimoles), y (5-metil-isoxazol-3-il)-metanamina (0.19 gramos, 0.99 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mililitros), y éter (2.5 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, éter, hexanos, y se secó al vacío para proporcionar la 2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.20 gramos, 71 por ciento de rendimiento): p.f. 160-161°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.25-7.09 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 427.0 (M + 1).

EJEMPLO 25

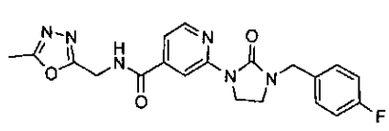
Síntesis de 2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida

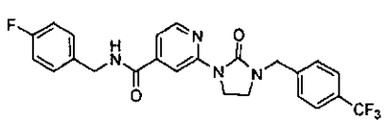


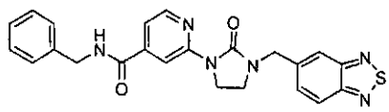
Una solución del 2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinato de metilo (0.25 gramos, 0.72 milimoles), y cianuro de sodio (0.10 gramos, 2.04 milimoles) en piridin-2-il-metanamina (3.0 mililitros) se agitó a 95°C durante 16 horas, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluida con el 0 al 90 por ciento de acetato de etilo en dicloro-metano, para dar la *N*-bencil-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida como un sólido incoloro (0.17 gramos, rendimiento 54 por ciento): p.f. 99-101°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.44-7.22 (m, 5H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 423.8 (M + 1).

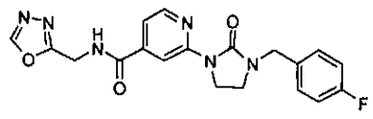
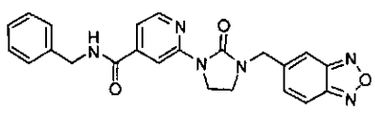
EJEMPLO 26

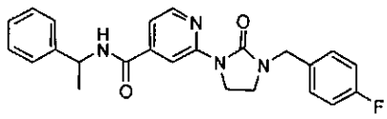
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los procedimientos como se describen en los esquemas de reacción y ejemplos anteriores o como son conocidos por un experto en la materia:

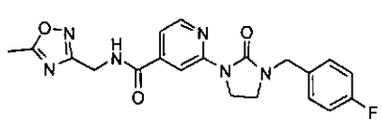
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
26.1		2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-	p.f. 136-138°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, *J* =

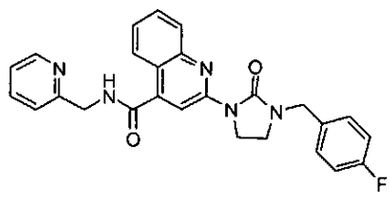
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
		metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-iso-nicotinamida	5.4 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H),7.03-6.97 (m, 2H), 4.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 410.8 (M + 1).
26.2		*N*-(4-fluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-iso-nicotinamida	p.f. 168-170°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.46-7.22 (m, 5H), 7.09-6.91 (m, 2H), 6.81 (br s, 1H),

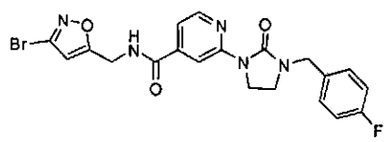
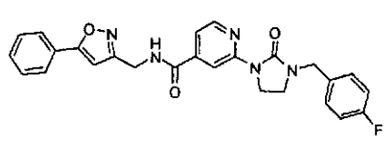
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			4.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 473.0 (M + 1).
26.3		2-(3-(benzo-[*c*][1,2,5]-tiadiazol-5-il-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-bencil-isonicotinamida	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 9.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.43-7.17 (m, 6H), 6.77 (br s, 1H), 4.63-4.62 (m, 4H), 4.08 (t, *J* = 8.1 Hz,

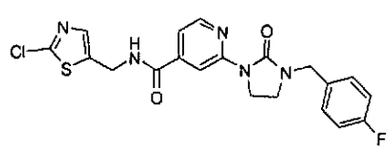
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			2H), 3.44 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 444.9 (M + 1).
26.4		*N*-((1,3,4-Oxadiazol-2-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-iso-nicotinamida	p.f. 211-213°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.35-7.08 (m, 6H), 4.38 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 396.9 (M + 1).
26.5		2-(3-(benzo-[*c*][1,2,5]-oxadiazol-5-il-metil)-2-oxo-	p.f. 165-167°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.79

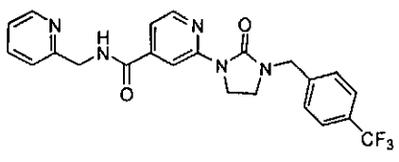
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
		imidazolidin-1-il)-*N*-bencil-iso-nicotinamida	(d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42-7.21 (m, 7H), 6.81 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 428.8 (M + 1).
26.6		2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(1-fenil-etil)-iso-nicotinamida	p.f. 115-117°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 8H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.36-

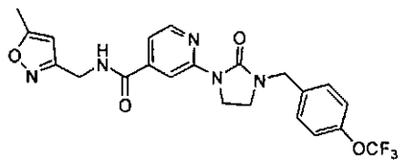
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			5.27 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 418.8 (M + 1).
26.7		2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-iso-nicotinamida	p.f. 163-165°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38-7.19 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H);

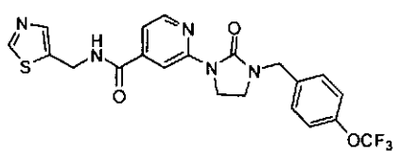
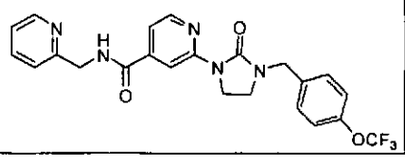
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			MS (ES+) *m/z* 410.7 (M + 1).
26.8		2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-quinolin-4-carboxamida	p.f. 161-163°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.71-7.56 (m, 3H), 7.43-7.17 (m. 5H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 455.9 (M + 1).

No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
26.9		*N*-((3-bromo-isoxazol-5-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-iso-nicotinamida	p.f: 178-180°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.60 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 475.6 (M + 1), 473.6 (M + 1).
26.10		2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-	p.f. 199-201°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36

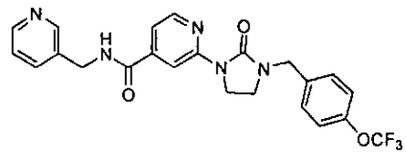
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
		1-il)-*N*-((5-fenil-isoxazol-3-il)-metil)-iso-nicotinamida	(t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 471.9 (M + 1).
26.11		*N*-((2-cloro-tiazol-5-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-	p.f. 185-186°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, *J*

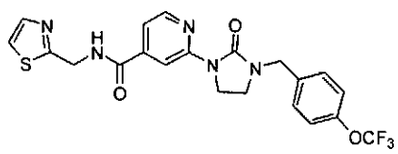
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
		imidazolidin-1-il)-iso-nicotinamida	= 4.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 4.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 445.6 (M + 1), 447.5 (M + 1).
26.12		2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-iso-nicotinamida	p.f. 161-163°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21-

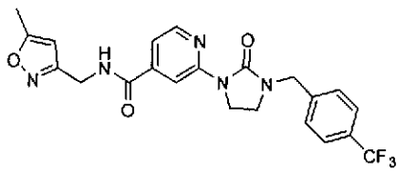
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			7.17 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 455.9 (M + 1).
26.13		*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-iso-nicotinamida	p.f. 129-130°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.19-7.07 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H),

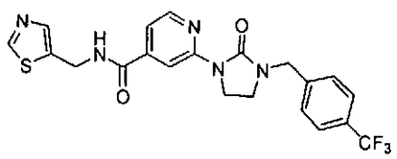
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			2.37 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 475.9 (M + 1).
26.14		2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-5-il-metil)-iso-nicotinamida	p.f. 189-191°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.18-7.04 (m, 3H), 4.81 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 477.7 (M + 1).
26.15		2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-	p.f. 123-125°C; ^{1}H RMN (300 MHz,

210

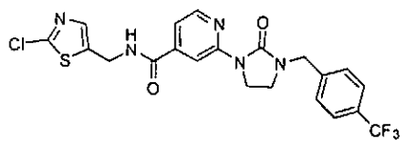
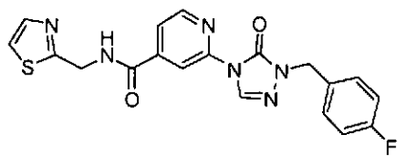
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
		metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-iso-nicotinamida	$CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 3H), 4.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 472.0 (M + 1).
26.16		2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-	p.f. 185-187°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (br s, 2H), 8.51 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (d,

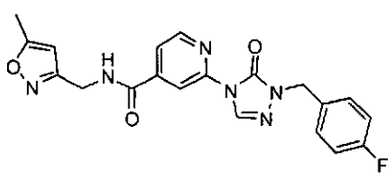
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
		metil)-iso-nicotinamida	*J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.31-7.16 (m, 5H), 7.04 (br s, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 471.9 (M + 1).
26.17		2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-iso-nicotinamida	p.f. 97-99°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 2H), 4.94 (d, *J* =

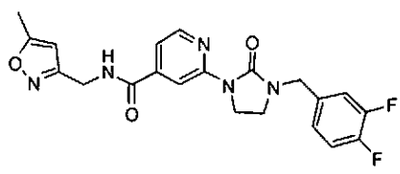
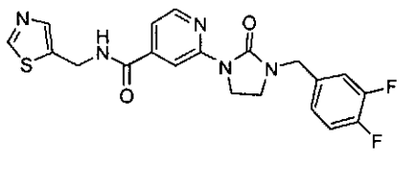
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			5.4 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 477.8 (M + 1).
26.18		*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-iso-nicotinamida	p.f. 153-155°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.37

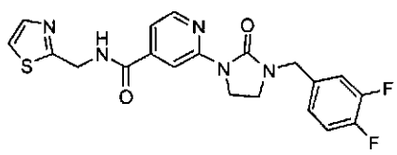
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			(s, 3H); MS (ES+) *m/z* 459.8 (M + 1).
26.19		2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-5-il-metil)-iso-nicotinamida	p.f. 163-165°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.18 (br s, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 461.8 (M + 1).

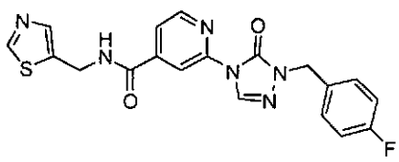
212

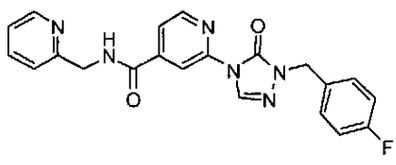
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
26.20		*N*-((2-cloro-tiazol-5-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-iso-nicotinamida	p.f. 209-211°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 495.8 (M + 1), 497.7 (M + 1).
26.21		2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-iso-	p.f. 170-172°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.70-8.60 (m, 3H), 7.77-7.61 (m,

No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
		nicotinamida	3H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.96 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 410.8 (M + 1).
26.22		2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-iso-nicotinamida	p.f. 198-200°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.69-8.56 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 408.8 (M + 1).

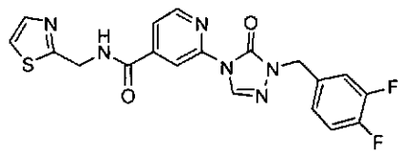
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
26.23		2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-iso-nicotinamida	p.f. 153-155°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.15 (br s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.50-4.49 (m, 4H), 3.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 427.8 (M + 1).
26.24		2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-	p.f. 111-113°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H),

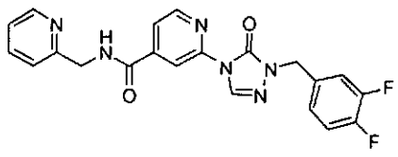
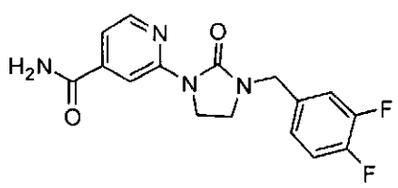
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
		5-il-metil)-iso-nicotinamida	8.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.15 (br s, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 429.7 (M + 1).
26.25		2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-iso-nicotinamida	p.f. 105-107°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 3.0

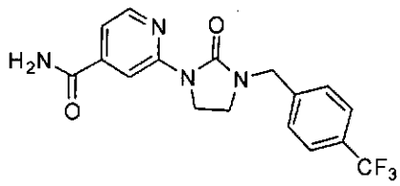
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 429.7 (M + 1).
26.26		2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(tiazol-5-il-metil)-iso-nicotinamida	p.f. 181-183°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61-8.56 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.37-

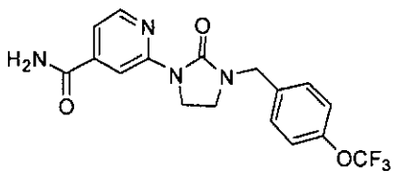
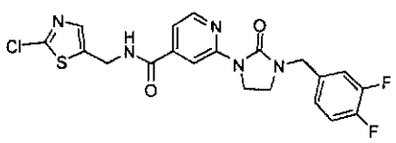
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			7.32 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 410.8 (M + 1).
26.27		2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-iso-nicotinamida	p.f. 181-183°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63-8.59 (m, 2H), 8.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.7 Hz,

215

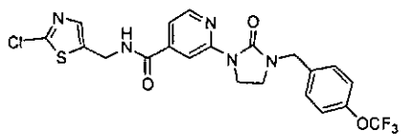
No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			2H); MS (ES+) *m/z* 404.9 (M + 1).
26.28		2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-iso-nicotinamida	p.f. 161-163°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 428.8 (M +

No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			1).
26.29		2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-iso-nicotinamida	^{1}Hl RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (br s, 1H), 8.70-8.48 (m, 4H), 7.81-7.71(m, 2H), 7.41-7.16 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 422.8 (M + 1).
26.30		2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-iso-nicotinamida	p.f. 195-198°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.36 (br s, 1H), 5.82 (br s,

No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 332.8 (M + 1).
26.31		2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-iso-nicotinamida	p.f. 167-169°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 6.49 (br s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 364.8 (M + 1).

No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
26.32		2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-iso-nicotinamida	p.f. 175-176°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 380.8 (M + 1).
26.33		*N*-((2-cloro-tiazol-5-il)-metil)-2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-	p.f. 161-163°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H),

217

No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
		1-il)-iso-nicotinamida	7.27-7.24 (m, 1H), 7.16-7.00 (m, 3H), 4.67 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 463.8 (M + 1), 465.7 (M + 1).
26.34		*N*-((2-cloro-tiazol-5-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-iso-nicotinamida	p.f. 184-186°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 5H), 4.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.40

No.	Estructura	Nombre Químico	Datos de Caracterización
			(t, *J* = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 511.8 (M + 1), 513.7 (M + 1).

EJEMPLO 27

Medición de la actividad inhibidora de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) de un compuesto de prueba utilizando microsomas de hígado de ratón

La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) se llevó a cabo fácilmente utilizando el procedimiento de ensayo microsomal de estearoil-CoA-desaturasa (SCD) descrito en Shanklin J. y Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* (1991), Volumen 88, páginas 2510-2514.

Preparación de microsomas de hígado de ratón:

Los ratones exógamos machos ICR, con una dieta alta en carbohidratos y baja en grasa, bajo halotano ligero (al 15 por ciento en aceite mineral), se sacrifican con anestesia mediante exsanguinación durante períodos de alta actividad enzimática. Los hígados se enjuagan inmediatamente con una solución de NaCl fría

al 0.9 por ciento, se pesan, y se pican con tijeras. Todos los procedimientos se llevan a cabo a 4°C a menos que se especifique de otra manera. Los hígados se homogeneizan en una solución (1/3 en peso/volumen) que contiene sacarosa 0.25 M, regulador de fosfato de potasio 62 mM (pH de 7.0), KCl 0.15 M, *N*-acetil-cisteína 15 mM, $MgCl_2$ 5 mM, y EDTA 0.1 mM, utilizando 4 émbolos de un homogeneizador de tejido Potter-Elvehjem. El homogenato se centrifuga a 10,400 x g durante 20 minutos para eliminar las mitocondrias y el desecho celular.. El sobrenadante se filtra a través de una tela de queso de 3 capas, y se centrifuga a 105,000 x g durante 60 minutos. El gránulo microsomal se vuelve a suspender suavemente en la misma solución de homogeneización con un pequeño homogeneizador de vidrio/teflón, y se almacena a –70°C. La ausencia de contaminación mitocondrial se evalúa enzimáticamente. La concentración de proteína se mide utilizando albúmina de suero bovino como el estándar.

Incubación de microsomas de hígado de ratón con los compuestos de prueba:

La actividad de la desaturasa se mide como la liberación de $3H_2O$ a partir de la [9,10-^{3}H]-estearoil-CoA. Las condiciones puntuales de las reacciones por ensayo son como sigue: 2 microlitros de estearoil-CoA 1.5 mM, 0.25 microlitros de 1 mCi/mL ^{3}H de estearoil-CoA, 10 microlitros de NADH 20 mM, 36.75 microlitros de regulador PK 0.1 M (K_2HPO_4/NaH_2PO_4, pH de 7.2). El compuesto de prueba o la solución de control se agrega en un volumen de 1

microlitro. Las reacciones se inician mediante la adición de 50 microlitros de microsomas (1.25 miligramos/mililitro). Las placas se mezclan y, después de 15 minutos de incubación sobre un bloque de calentamiento (25°C), las reacciones se detienen mediante la adición de 10 microlitros de PCA al 60 por ciento. Entonces se transfiere una alícuota de 100 microlitros a una placa de filtro previamente tratada con carbón, y la placa se centrifuga a 4000 revoluciones por minuto durante 1 minuto. El flujo que contiene la ^3H_2O liberada por la reacción de desaturación de SCD1 se agrega al fluido de cintilación, y se mide la radioactividad en un Packard TopCount. Los datos se analizan para identificar la IC_{50} para los compuestos de prueba y para los compuestos de referencia.

Los compuestos representativos de la invención mostraron actividad como inhibidores de la estearoil-CoA-desaturasa cuando se probaron en este ensayo. La actividad se definió en términos de porcentaje de actividad enzimática de estearoil-CoA-desaturasa restante en la concentración deseada del compuesto de prueba, o como la concentración IC_{50}. La IC_{50} (afinidad) de los compuestos de ejemplo hacia la estearoil-CoA-desaturasa está comprendida entre aproximadamente 20 mM y 0.0001 µM, o entre aproximadamente 5µM y 0.0001 µM, o entre aproximadamente 1 µM y 0.0001 µM.

La siguiente Tabla proporciona datos que ejemplifican los compuestos representativos y sus datos de IC_{50} Microsomal (µM).

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC_{50} Microsomal (μM)
6.4	*N*-bencil-2-(3-metoxi-benzamido)-isonicotinamida	0.13
6.8	*N*-bencil-2-(3,5-difluoro-benzamido)-isonicotinamida	0.41
6.11	*N*-bencil-2-(4-(dimetil-amino)-benzamido)-isonicotinamida	0.02
10.2	*N*-(4-(4-bencil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il)-benzamida	0.17
14	2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(oxazol-4-il-metil)-isonicotinamida	0.20
14.2	2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-pirazin-2-il)-metil)-isonicotinamida	0.08
14.5	2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metil)-isonicotinamida	0.19
14.10	2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-	0.26

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC_{50} Microsomal (μM)
	isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida	
15.3	diclorhidrato de 2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-N-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida	0.07
15.4	*N*-(4-fluoro-bencil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida	0.02
15.11	2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-4-il-metil)-isonicotinamida	0.67
15.17	*N*-(3,4-difluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-3-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida	0.26
23	2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida	0.01
24	2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida	0.02

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC_{50} Microsomal (μM)
25	2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida	0.02
26.12	2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida	0.01
26.13	*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida	0.01
26.15	2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida	0.05
26.18	*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida	0.01
26.19	2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida	0.01
26.22	2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-	0.01

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC_{50} Microsomal (μM)
	triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida	
26.23	2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida	0.01
26.27	2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida	0.12
26.29	2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida	0.03
26.30	2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida	1.10
26.31	2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida	0.18
26.32	2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida	1.20

Los expertos en la materia están conscientes de una variedad de modificaciones a este ensayo que pueden ser útiles para medir la inhibición de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en microsomas o en células mediante los compuestos de prueba.

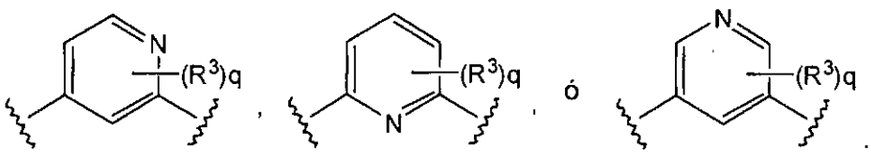
A partir de lo anterior, se apreciará que, aunque se han descrito e la presente las modalidades específicas de la invención para propósitos de ilustración, se pueden hacer diferentes modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. De conformidad con lo anterior, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

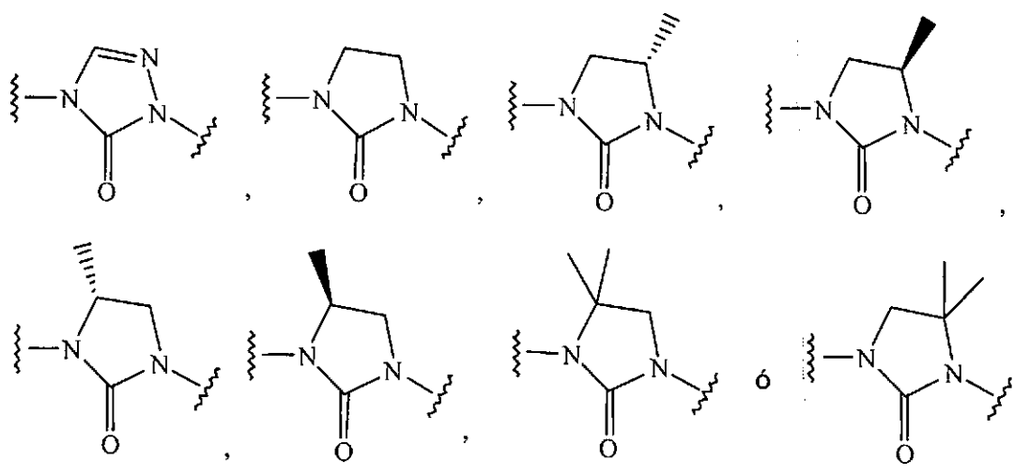
$$R^1\text{–}W\text{–}P\text{–}Q\text{–}R^2 \qquad (I)$$

en donde p es:



;

Q es:



W es -N(R^8)C(O)-, -C(O)N(R^8)- o un enlace directo;

n es 1, 2, ó 3;

p es 0, 1, 2, a 2n;

q es 0, 1, 2, ó 3;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, aralquiloxilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo;

R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, halógeno, halo-alquilo, trifluoro-metoxilo, ciano, hidroxilo, o $-N(R^8)_2$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo;

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo (=O), o para formar un cicloalquilo;

R^6 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo, o aralquilo;

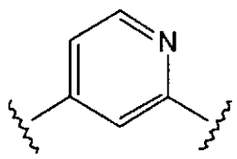
o R^5 y R^6 sobre átomos de carbono adyacentes están juntos para formar un cicloalquilo, o para formar un arilo;

R^7 es hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo; y

R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o aralquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde P es:

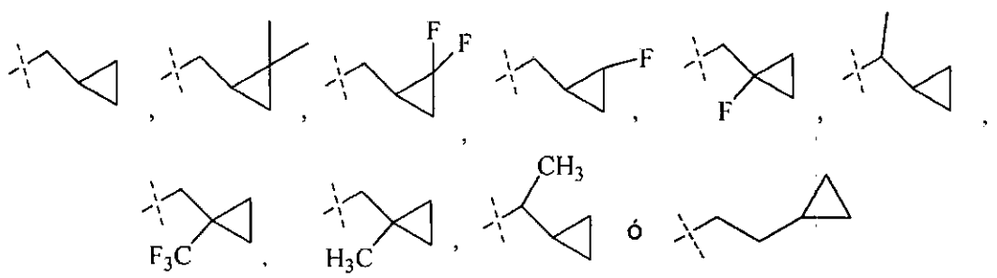


3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde W es -N(R^8)C(O)-, y R^1 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroaril-alquilo.

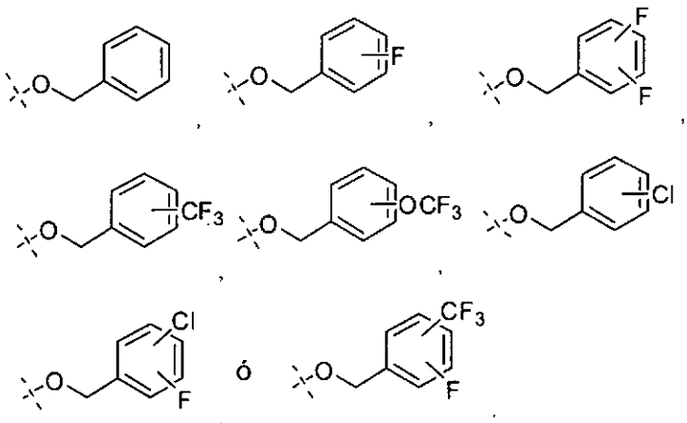
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde W es un enlace directo y R^1 es arilo o heteroarilo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^2 es hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, halo-alquilo, aralquilo, aralquiloxilo o heteroaril-alquilo.

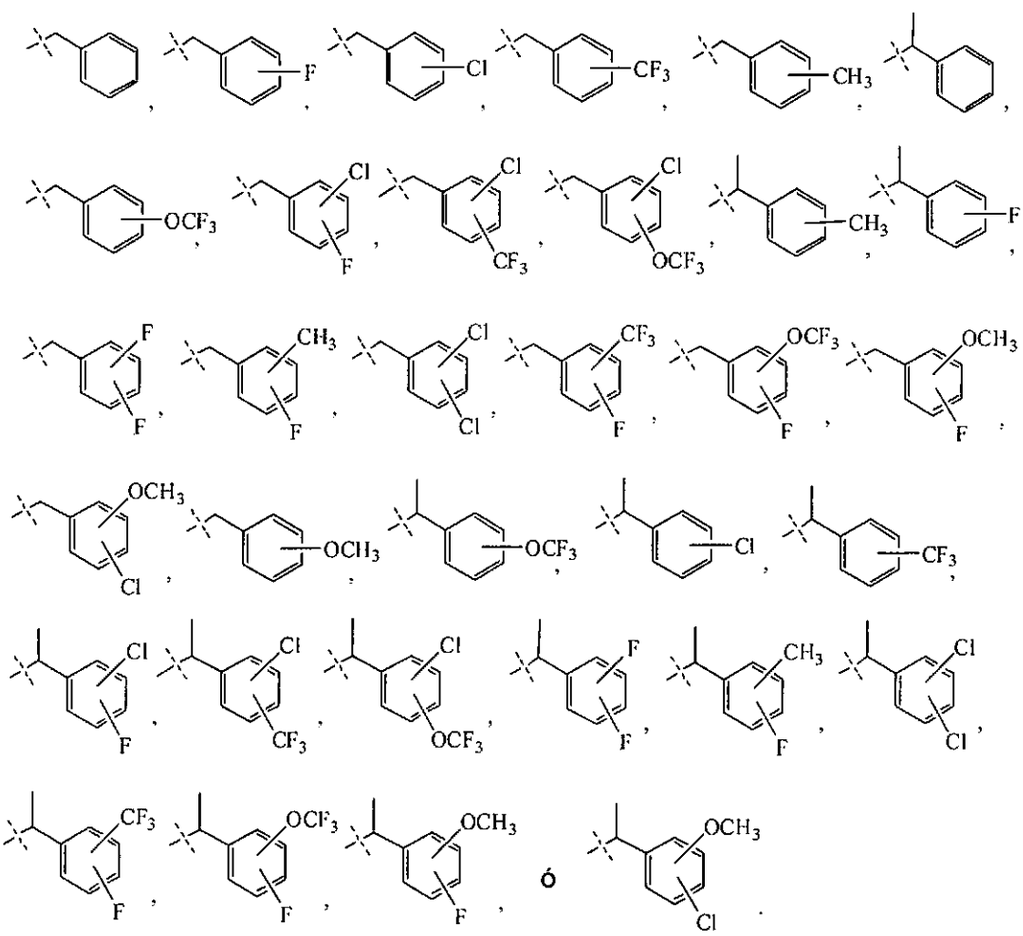
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^2 es hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, halo-alquilo, aralquilo, aralquiloxilo o heteroaril-alquilo, en donde el cicloalquil-alquilo es:



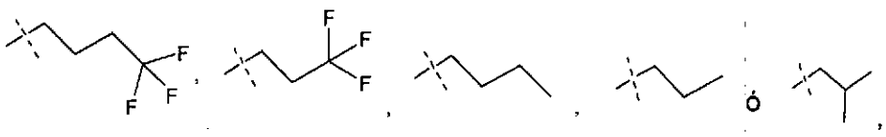
aralquiloxilo es:



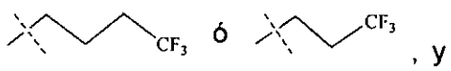
aralquilo es:



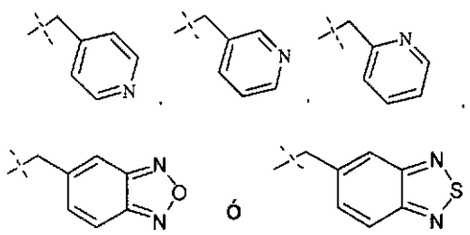
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es:



halo-alquilo es:



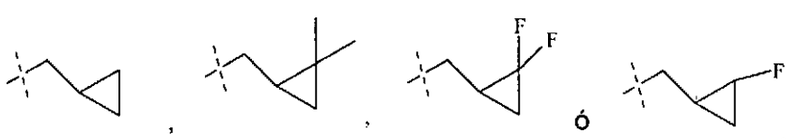
heteroaril-alquilo es:



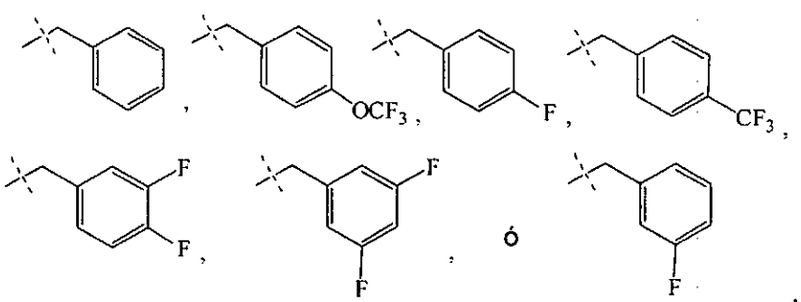
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R^2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, aralquilo o heteroaril-alquilo,

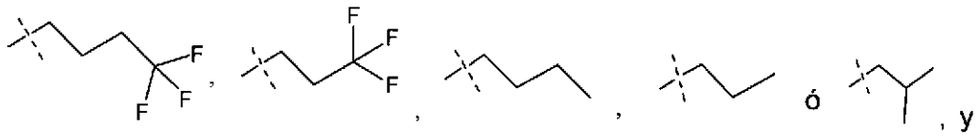
en donde el cicloalquil-alquilo es:



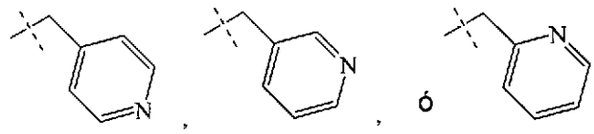
aralquilo es:



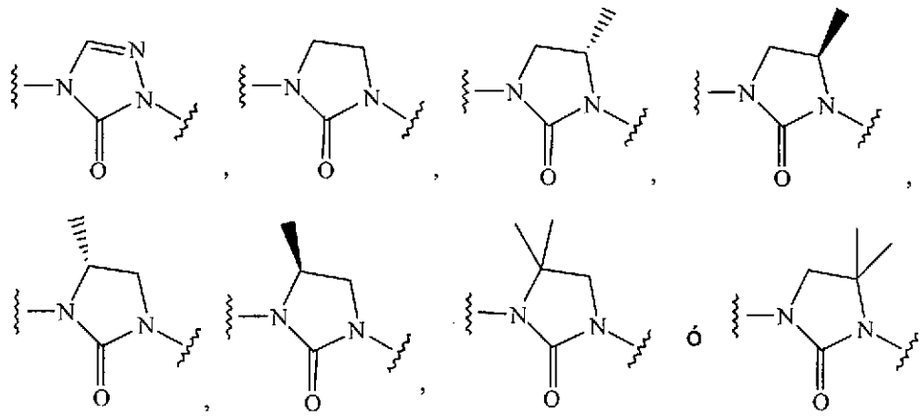
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es



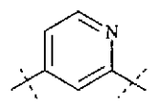
heteroaril-alquilo es:

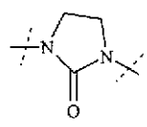


8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Q es:



9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

P es:  ;

Q es: 

W es -N(R^8)C(O)-;

R^1 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo;

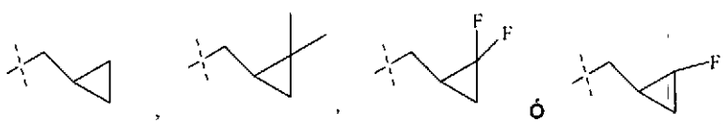
R^2 es hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, aralquiloxilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo; y

R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

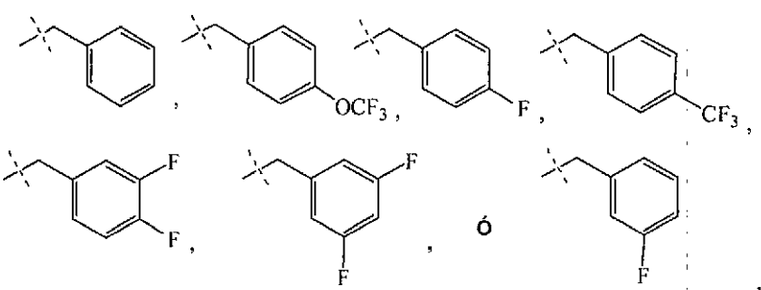
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

R^2 es hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, aralquilo, aralquiloxilo o heteroaril-alquilo,

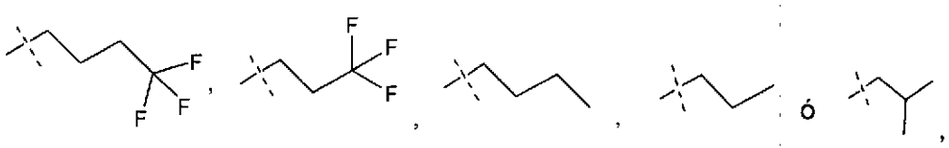
en donde el cicloalquil-alquilo es:



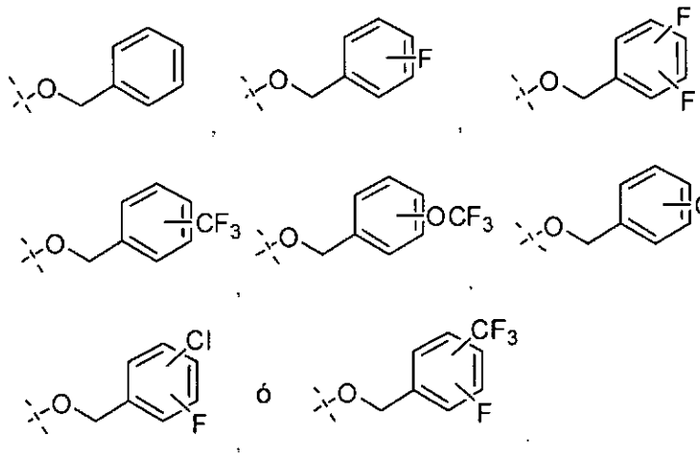
aralquilo es:



alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es:

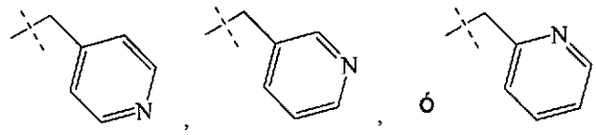


aralquiloxilo es:

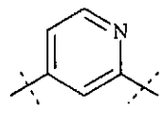


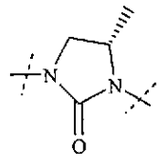
y

heteroaril-alquilo es:



11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

P es:  ;

Q es:  ;

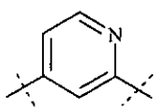
W es $-N(R^8)C(O)-$;

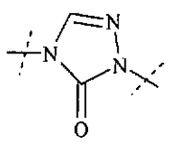
R^1 es hidrógeno, aralquilo, o heteroaril-alquilo;

R^2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo o heteroaril-alquilo; y

R^8 es hidrógeno.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

P es:  ;

Q es:  ;

W es $-N(R^8)C(O)-$ o un enlace directo;

R^1 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo;

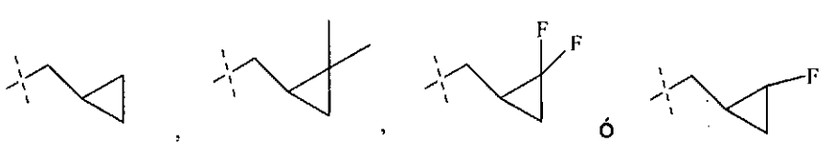
R^2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo; y

R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

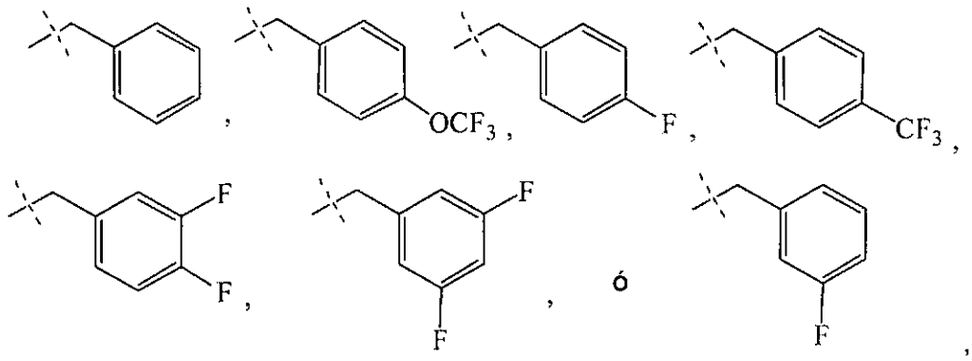
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde:

R^2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, o aralquilo,

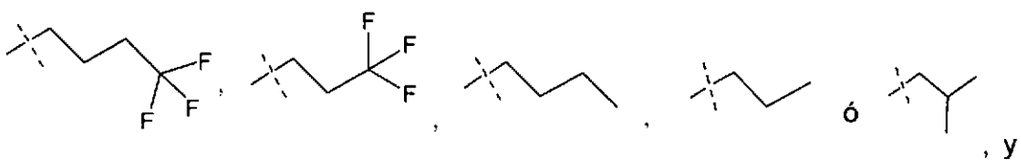
en donde el cicloalquil-alquilo es:

 ó

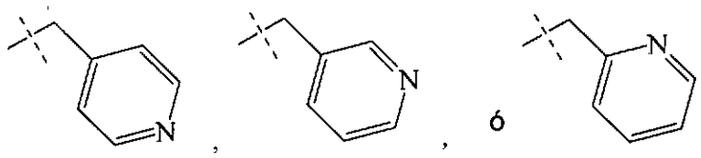
aralquilo es:



alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es:



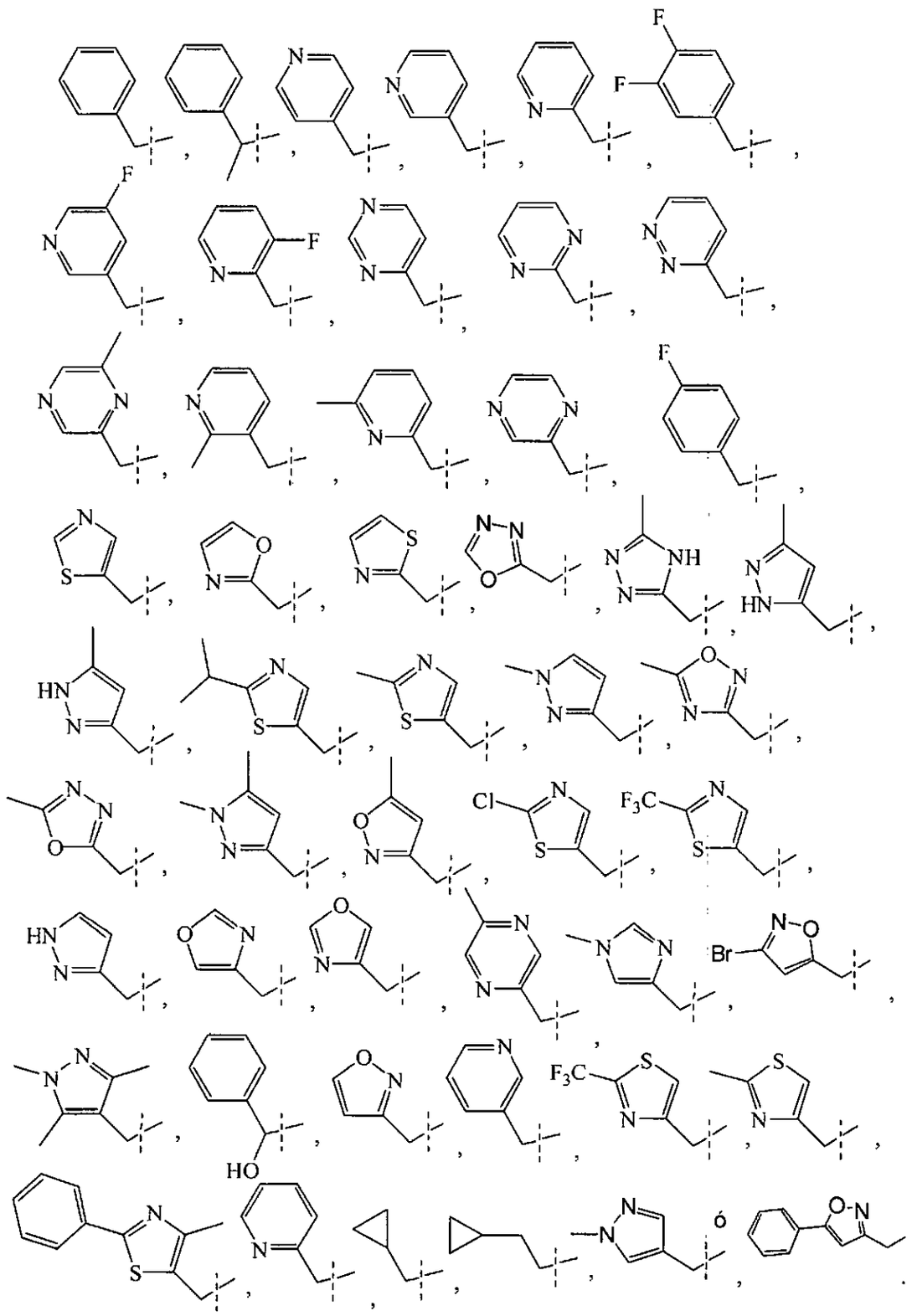
heteroaril-alquilo es:



14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:

W es $-N(R^8)C(O)-$, y

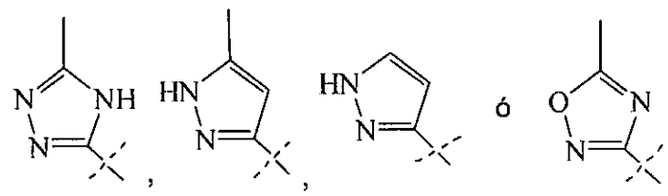
R^1 es hidrógeno, alquilo,



15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

W es un enlace directo, y

R_1 es:



16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-metil-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(oxazol-4-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-5-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-pirazin-2-il)-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(oxazol-2-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-

1*H*-pirazol-3-il)-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-metil)-isonicotinamida,

N-((1*H*-pirazol-3-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida,

N-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

(*R*)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((2-metil-tiazol-4-il)-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(isoxazol-3-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((2-(trifluoro-metil)-tiazol-4-il)-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-metil)-isonicotinamida,

N-bencil-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-4-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida,

N-(4-fluoro-bencil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

N-(ciclopropil-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida,

N-(2-ciclopropil-etil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

N-bencil-2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-4-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(ciclopropil-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(3,4-difluoro-bencil)-isonicotinamida,

N-bencil-2-(1-(ciclopropil-metil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-isonicotinamida,

N-(3,4-difluoro-bencil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-

imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

N-(4-fluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-2-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

N-(4-fluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-4-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

N-(3,4-difluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-3-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

N-(3,4-difluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(piridin-2-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

N-bencil-2-(2-oxo-3-(piridin-4-il-metil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida,

2-(3-((4-(difluoro-metil)-fenil)-difluoro-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida,

2-(3-(2,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)-isonicotinamida,

N-bencil-2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-isonicotinamida,

N-bencil-2-(2-oxo-4-fenil-piridin-1(2H)-il)-isonicotinamida,

2-oxo-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4'-carboxílico ácido bencil-amida,

bencil-amida del ácido 4-benciloxi-2-oxo-2H-[1,2']-bipiridinil-4'-carboxílico,

bencil-amida del ácido 4-hidroxi-2-oxo-2H-[1,2']-

bipiridinil-4'-carboxílico,

N-bencil-2-(3-bencil-2-oxo-piperidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-isonicotinamida,

N-(4-fluoro-bencil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(3-(benzo-[c][1,2,5]-tiadiazol-5-il-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-bencil-isonicotinamida,

N-((1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(3-(benzo-[c][1,2,5]-oxadiazol-5-il-metil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-bencil-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(1-fenil-etil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-quinolin-4-carboxamida,

2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida,

N-((3-bromo-isoxazol-5-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-fenil-

isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida,

N-((2-cloro-tiazol-5-il)-metil)-2-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida,

N-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-5-il-metil)-isonicotinamida,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-isonicotinamida,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida,

N-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-5-il-metil)-isonicotinamida,

N-((2-cloro-tiazol-5-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida,

230

2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-5-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida,

2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(tiazol-5-il-metil)-isonicotinamida,

2-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida,

2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-isonicotinamida,

2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-isonicotinamida,

2-(1-(3,4-difluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-isonicotinamida,

2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida,

N-((2-cloro-tiazol-5-il)-metil)-2-(3-(3,4-difluoro-bencil)-2-

oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida, y

N-((2-cloro-tiazol-5-il)-metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida.

17. Una composición farmacéutica, la cual comprende:

el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, y

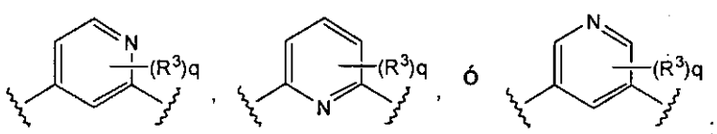
un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un método para inhibir la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) (hSCD), el cual comprende:

poner en contacto una fuente de hSCD con un compuesto de la fórmula (II):

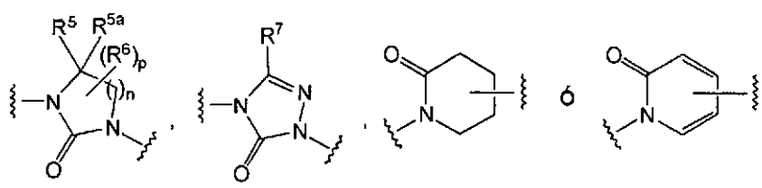
$$R^1—W—P—Q'—R^2 \qquad (II)$$

en donde p es:



;

Q' es $-N(R^8)C(O)-$,



W es $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$ o un enlace directo;

n es 1, 2, ó 3;

p es 0, 1, 2, a 2n;

q es 0, 1, 2, ó 3;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, halo-alquilo, aralquilo, aralquiloxilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo;

R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, halógeno, halo-alquilo, trifluoro-metoxilo, ciano, hidroxilo, o $-N(R^6)_2$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo;

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo (=O), o para formar un cicloalquilo;

R^6 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, cicloalquil-alquilo, o aralquilo;

o R^5 y R^6 sobre átomos de carbono adyacentes están juntos para formar un cicloalquilo, o para formar un arilo;

R^7 es hidrógeno, alquilo, trifluoro-metilo, arilo,

cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, cicloalquil-alquilo o aralquilo; y

R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxi-alquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o aralquilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en un mamífero, el cual comprende:

administrar al mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y 18.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la enfermedad o condición es síndrome metabólico, Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastía, trombosis, disminución en la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal o enfermedades relacionadas con leptina.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el síndrome metabólico es dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, e hipercoagulabilidad.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el trastorno de peso corporal es obesidad, sobrepeso, caquexia y

anorexia.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la enfermedad o condición es un trastorno de la piel.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el trastorno de la piel es eczema, acné, soriasis, o formación o prevención de cicatrización queloide.

25. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor insulinotrópico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; o aspirina.

26. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la inhibición de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en un sujeto.

27. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para utilizarse como un medicamento.

28. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 ó 25, para utilizarse como un medicamento.

29. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 17 ó 25, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la inhibición de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en un sujeto.

133

RESUMEN

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos que modulan la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD). También se abarcan métodos para utilizar estos derivados con el fin de modular la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), y composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados.

* * * * *

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
30 December 2009 (30.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/156484 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 213/81 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/057998

(22) International Filing Date:
25 June 2009 (25.06.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/076,443 27 June 2008 (27.06.2008) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). **XENON PHARMACEUTICALS INC.** [CA/CA]; 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **DALES, Natalie** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical, Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **ZHANG, Zaihui** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **FU, Jianmin** [US/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **HOU, Duanjie** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **SUN, Shaoyi** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **KODUMURU, Vishnumurthy** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA). **POKROVSKAIA, Natalia** [CA/CA]; Xenon Pharmaceuticals Inc., 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA).

(74) Agent: **VON SPRECHER, Georg**; Novartis Pharma Ag, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(88) Date of publication of the international search report:
14 May 2010

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention provides heterocyclicderivatives that modulate the activity of stearoyl-CoA desaturase. Methods of using such derivatives to modulate the activity of stearoyl-CoA desaturase and pharmaceutical compositions comprising such derivatives are also encompassed.

WO 2009/156484 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/057998

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/81 C07D401/04 C07D401/14 C07D413/04 C07D413/14
C07D417/14 A61K31/4439 A61K31/444 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/034446 A2 (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; ROTH CAROL J [US]; KAMBOJ RAJENDER [CA) 30 March 2006 (2006-03-30) claims; examples	1
A	EP 0 770 613 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]) 2 May 1997 (1997-05-02) claims; examples 19,21-23,26	1
A	WO 2007/130075 A1 (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; FU JIANMIN [CA]; HOU DUANJIE [CA]; KAM) 15 November 2007 (2007-11-15) claim 1	1
A	US 4 600 430 A (ABDULLA RIAZ F [US] ET AL) 15 July 1986 (1986-07-15) claim 1	1

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 March 2010	25/03/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Beyss-Kahana, Ellen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/057998

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/013102 A1 (SCHERING AG [DE]) 12 February 2004 (2004-02-12) pages 60-61; claims 1,4-11	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/057998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2006034446 A2	30-03-2006	AR	051095 A1	20-12-2006
		AU	2005286653 A1	30-03-2006
		BR	PI0515499 A	29-07-2008
		CA	2580860 A1	30-03-2006
		CN	101090724 A	19-12-2007
		EP	1827438 A2	05-09-2007
		JP	2008513516 T	01-05-2008
		US	2008167321 A1	10-07-2008
EP 0770613 A1	02-05-1997	AT	181072 T	15-06-1999
		AU	707751 B2	22-07-1999
		AU	6818196 A	01-05-1997
		CA	2188908 A1	28-04-1997
		CN	1152573 A	25-06-1997
		CO	4750655 A1	31-03-1999
		DE	19540027 A1	30-04-1997
		DK	770613 T3	13-12-1999
		ES	2135148 T3	16-10-1999
		GR	3030558 T3	29-10-1999
		HK	1010367 A1	20-04-2000
		HU	9602932 A2	28-07-1998
		IL	119488 A	11-01-2001
		JP	9188677 A	22-07-1997
		PL	316706 A1	28-04-1997
		RU	2163603 C2	27-02-2001
		US	6004963 A	21-12-1999
		ZA	9608956 A	29-05-1997
WO 2007130075 A1	15-11-2007	AU	2006343359 A1	15-11-2007
		CA	2618646 A1	15-11-2007
		CN	101208089 A	25-06-2008
		EP	2029138 A1	04-03-2009
		JP	2009513563 T	02-04-2009
US 4600430 A	15-07-1986	AR	241225 A1	28-02-1992
		AU	588571 B2	21-09-1989
		AU	5365486 A	28-08-1986
		BR	8600726 A	04-11-1986
		CA	1254570 A1	23-05-1989
		CN	86100928 A	20-08-1986
		DE	3674829 D1	15-11-1990
		DK	81986 A	23-08-1986
		EP	0200299 A1	05-11-1986
		ES	8704931 A1	01-07-1987
		GR	860457 A1	18-06-1986
		HU	42266 A2	28-07-1987
US 4600430 A		JP	61194082 A	28-08-1986
		NZ	215216 A	30-08-1988
		PH	22115 A	01-06-1988
		PT	82062 A	01-03-1986
		ZA	8601272 A	28-01-1987
WO 2004013102 A1	12-02-2004	AU	2003281855 A1	23-02-2004
		BR	0313122 A	05-07-2005
		CA	2493026 A1	12-02-2004
		CN	1671666 A	21-09-2005
		EC	SP055631 A	18-04-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/057998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1594841 A1	16-11-2005
		HR 20050187 A2	31-10-2005
		JP 2005538112 T	15-12-2005
		KR 20050026535 A	15-03-2005
		MX PA04012948 A	12-09-2005

239

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
52727-WO-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2009/057998	25/06/2009	27/06/2008
Applicant		
NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/057998

240

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/81 C07D401/04 C07D401/14 C07D413/04 C07D413/14
C07D417/14 A61K31/4439 A61K31/444 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/034446 A2 (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; ROTH CAROL J [US]; KAMBOJ RAJENDER [CA) 30 March 2006 (2006-03-30) claims; examples	1
A	EP 0 770 613 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]) 2 May 1997 (1997-05-02) claims; examples 19,21-23,26	1
A	WO 2007/130075 A1 (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; FU JIANMIN [CA]; HOU DUANJIE [CA]; KAM) 15 November 2007 (2007-11-15) claim 1	1
A	US 4 600 430 A (ABDULLA RIAZ F [US] ET AL) 15 July 1986 (1986-07-15) claim 1	1

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 March 2010	25/03/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Beyss-Kahana, Ellen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/057998

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/013102 A1 (SCHERING AG [DE]) 12 February 2004 (2004-02-12) pages 60-61; claims 1,4-11	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/057998

242

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006034446 A2	30-03-2006	AR 051095 A1	20-12-2006
		AU 2005286653 A1	30-03-2006
		BR PI0515499 A	29-07-2008
		CA 2580860 A1	30-03-2006
		CN 101090724 A	19-12-2007
		EP 1827438 A2	05-09-2007
		JP 2008513516 T	01-05-2008
		US 2008167321 A1	10-07-2008
EP 0770613 A1	02-05-1997	AT 181072 T	15-06-1999
		AU 707751 B2	22-07-1999
		AU 6818196 A	01-05-1997
		CA 2188908 A1	28-04-1997
		CN 1152573 A	25-06-1997
		CO 4750655 A1	31-03-1999
		DE 19540027 A1	30-04-1997
		DK 770613 T3	13-12-1999
		ES 2135148 T3	16-10-1999
		GR 3030558 T3	29-10-1999
		HK 1010367 A1	20-04-2000
		HU 9602932 A2	28-07-1998
		IL 119488 A	11-01-2001
		JP 9188677 A	22-07-1997
		PL 316706 A1	28-04-1997
		RU 2163603 C2	27-02-2001
		US 6004963 A	21-12-1999
		ZA 9608956 A	29-05-1997
WO 2007130075 A1	15-11-2007	AU 2006343359 A1	15-11-2007
		CA 2618646 A1	15-11-2007
		CN 101208089 A	25-06-2008
		EP 2029138 A1	04-03-2009
		JP 2009513563 T	02-04-2009
US 4600430 A	15-07-1986	AR 241225 A1	28-02-1992
		AU 588571 B2	21-09-1989
		AU 5365486 A	28-08-1986
		BR 8600726 A	04-11-1986
		CA 1254570 A1	23-05-1989
		CN 86100928 A	20-08-1986
		DE 3674829 D1	15-11-1990
		DK 81986 A	23-08-1986
		EP 0200299 A1	05-11-1986
		ES 8704931 A1	01-07-1987
		GR 860457 A1	18-06-1986
		HU 42266 A2	28-07-1987
US 4600430 A		JP 61194082 A	28-08-1986
		NZ 215216 A	30-08-1988
		PH 22115 A	01-06-1988
		PT 82062 A	01-03-1986
		ZA 8601272 A	28-01-1987
WO 2004013102 A1	12-02-2004	AU 2003281855 A1	23-02-2004
		BR 0313122 A	05-07-2005
		CA 2493026 A1	12-02-2004
		CN 1671666 A	21-09-2005
		EC SP055631 A	18-04-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/057998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1594841 A1	16-11-2005
		HR 20050187 A2	31-10-2005
		JP 2005538112 T	15-12-2005
		KR 20050026535 A	15-03-2005
		MX PA04012948 A	12-09-2005

244

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-009246- -00000-0000

Fecha: 2011-01-27 16:41:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 243

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTI

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

245

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
XENON PHARMACEUTICALS

REFERENCIA	Radicación No.	11 009246
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/057998
	Fecha inicio fase nacional	27/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0057 18

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.
Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se consideraró abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

31 MAR. 2011.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
XENON PHARMACEUTICALS

REFERENCIA	Radicación No.	11 009246
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/057998
	Fecha inicio fase nacional	27/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 05719

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 MAR. 2011
adpa11

ANEXO INFORMATIVO

Presentación

El resumen debe ser claro y tan conciso como lo permita la descripción. No debe exceder de 250 palabras, debiendo contener preferentemente de 50 a 150 palabras y puede incluir fórmulas químicas y matemáticas, cuadros o figuras, en tamaño 12x12.

Contenido

El resumen debe tratar esencialmente de lo que es nuevo y aporta la invención al estado de la técnica al que pertenece. De esta manera, si la naturaleza de la invención es la modificación de un aparato, o la presentación de un procedimiento, producto o compuesto, el resumen debe enfocarse hacia la descripción técnica de la modificación.

En el caso de que el documento de patente reivindique un producto, particularmente un compuesto o componente y también contenga un procedimiento o método de preparación, éste también debe ser incluido en el resumen.

En lo que concierne a los compuestos o composiciones químicas, el resumen debe contener la naturaleza química del compuesto o de la composición, así como el campo de aplicación. El resumen debe indicar la fórmula química que mejor caracterice la invención.

En lo que respecta a los procedimientos, el resumen debe explicar el tipo de reacción, los reactivos y las condiciones para llevar a cabo el procedimiento.

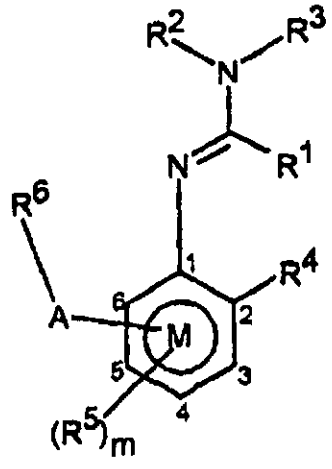
El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

Ejemplo:

Objeto de la Invención: Derivados de fenilamidina de fórmula (I) con aplicación como antifúngicos.

Características de la Invención: Compuestos fungicidas de fórmula (I) y sales donde: R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico cada uno de los cuales se encuentra sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen entre: ciano, acilo, -ORa o –OSRa donde Ra es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, o bien, R2 y R3 forman conjuntamente con el átomo al cual se unen un anillo que puede sustituirse por R4 que es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocicliclo o heterociclilo y que pueden sustituirse por hidroxi, mercapto, azido, nitro, halógeno, ciano, acilo. R5 es igual a la definición contemplada para R4, R6 es un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido y A es un grupo enlazante o AR6 y AR5 forman un anillo fusionado con el anillo de benceno M.

Figura característica:



Campo de aplicación: Producción de agentes antifúngicos con aplicación farmacéutica