

PETITORIO



13 008784 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 83008794 00000000 Folios: 184
Fecha (MM): 2003-02-05 17:15:34
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)
Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Dirección: 124 Grenzacherstrasse,
CH-4070 Basle, Suiza.
Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza.
Lugar de Constitución: Suiza.
Teléfono: 3264270 Fax: 8069701
E-mail: jlcco@lloredacamacho.com
IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

③ REPRESENTANTE APODERADO
Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia
Teléfono: 3264270 Fax: 8069701
E-mail: jlcco@lloredacamacho.com
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 17.159.681 TP 10.784

④ INVENTOR(ES) (72)
Nombre: GODEL, Thierry; HOFFMANN, Torsten; SCHNIDER, Patrick y
STADLER, Heinz.
Dirección: 7 Mittlere Strasse, CH-4056 Basle; 15 Kleinhüeninger Strasse, 79576
Weil am Rhein; 7 Stallenrain, CH-4104 Oberwil y 37 Waldhofstrasse, CH-4310
Rheinfelden.
Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania.

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/08686 Fecha: 27/07/01
Publicación Internacional No. WO 02/16324 A1 Fecha: 28/02/02

⑥ Título (54) "DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
NEUROQUININA-1"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 213/74 //A61K 31/4427

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 08/08/00	(31) Número de Solicitud 00117003.4
---	---------------------------	------------------------	--

⑨ Comprobante de Pago No. 02-86,451
03-4.844
Fecha: Diciembre 24 de 2002
Enero 23 de 2003

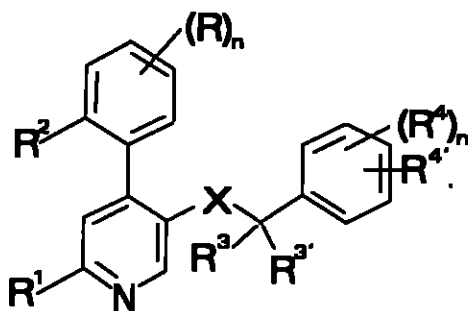
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.661 BtA. T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83008794 00000000

Folios: 104

Fecha (MM): 2003-02-05 17:15:34

HIT : 800176089-2

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,451
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

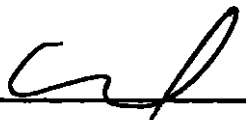
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00119-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

NIT : 800176089-2

**Industria y Comercio**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 4,844
 FECHA : ENERO 23 DE 2003

Radicacion : 83888794 00000000

Folios: 184 | A

Fecha (IMP): 2003-02-05 17:15:34

Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6382707	23/01/2003	668,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

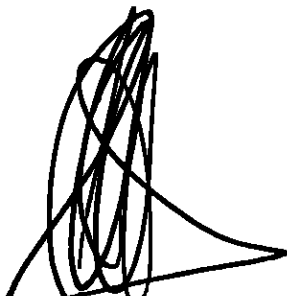
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
 COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
 SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

5

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial. escritos simultáneamente en inglés y en español.

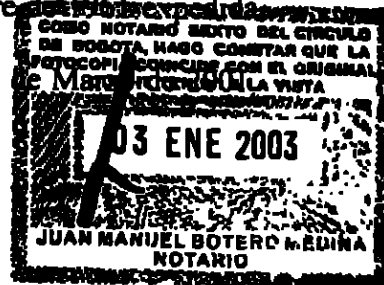
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden. como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán. en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.



Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 0177 del/51 MinJusticia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A y/o JOSE LLORED A CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bürgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bürgin
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 7 de marzo 2001
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel Stadt
8. bajo el No 2.129/ 3.585
9. Sello

10. Firma

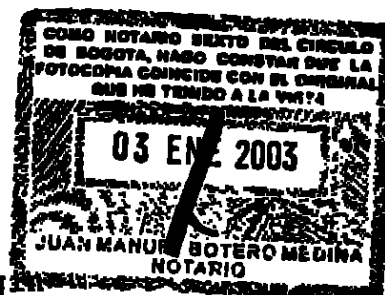
Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.
Bogotá, 24 de abril 2001.



RECEIVED
CANCILLERIA DE ESTADO
BOGOTA
MAR 12 2001

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETACION
Resolución No. 544 Minjusticia

IN DE ASUME
REPOSICION DEL TEXTO

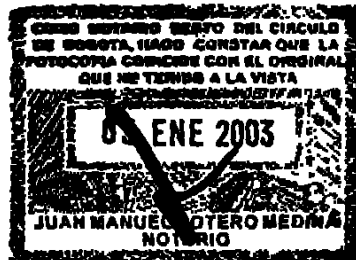
2001 APR 23 17:08

OFF DE LEGALIZACIONES
SANTIA DE BOGOTA D.C.

PRESENTE DE LAS ACCIONES
EXTERIORES

421808
Quito

COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS





UIC / Weger

7

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Lic. in

B. Bütgen

3. in seiner Eigenschaft als Off. Bez.

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) Landes

Besätigt

- 7. März 2007

5. in Basel (Bâle)

6. am

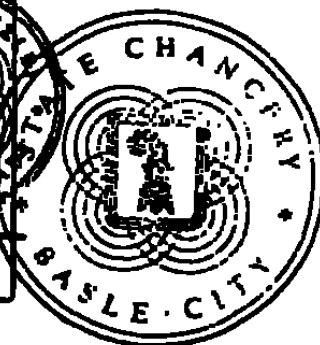
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 2'725/3

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Heidi Fierber



Los abajo firmados,

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned,

F.Hoffmann-La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czokay
Assistant Manager

Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration



Given and signed this



SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to oppose and to execute all such further powers as may be required. We hereby declare from now on as valid and good all legal said representatives and agents by any one of them appointed may do for us.

We also authorize, declare, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

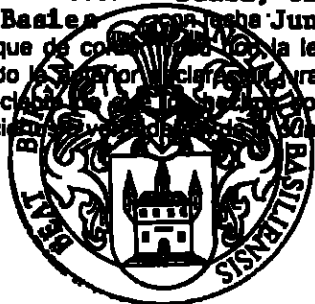
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Ciudad de Basilea (ss)
Condado de

Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron
Dr. H.-F. Czekay y Dr. W. Spoden
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que

Personas Asistentes de Gerencia
de F.Hoffmann-La
Roche AG la compañía nombrada en
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de Suiza,
domiciliada en la ciudad de
Basilea, Suiza,
y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea, Suiza, el día Jun. 15/89,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de los hechos sobre que ella
versa son ciertos y veraces.



Not. Prot. Nr. 50/2001

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

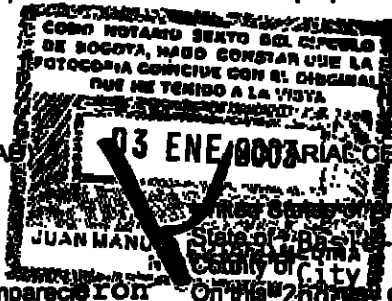
to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America Switzerland
State of (ss)
County of

On this 2nd day of March, 2001,
personally Dr. H.-F. Czekay and Dr. W. Spoden
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that they are the
Manager and Holder of F.Hoffmann-La
Roche AG

the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland, United States
of America, domiciled at the City of Basle, Switzerland
and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City of Basle, under date of
15th day of June 1989, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

H. Czekay

FORMAT DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Empresas Asociadas Intergrupales S.A.

9

Expediente No		03008794	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	✓	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Vacio.

13
D

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20706	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 01/08686	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/07/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 08/08/2000
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NEUROQUININA-1

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

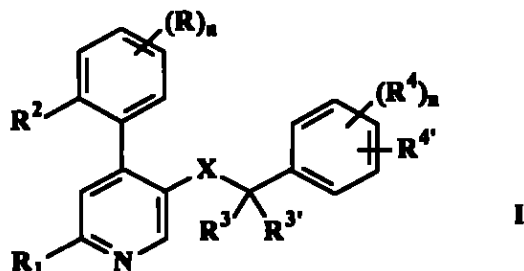
☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

folios 9-12 de Extracto y tarjetas
04-04-2003

Carilla III TEXTO DEL RESUMEN (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde a.o. 5 R es hidrógeno o halógeno;

R y R² o R⁴ y R^{4'} pueden ser juntos -CH=CH-CH=CH-, opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior;

X es -C(O)N(R⁸)-, (CH₂)_pO-, -(CH₂)_pN(R⁸)-, -N(R⁸)C(O)- o -N(R⁸)-(CH₂)_p-;
en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior;

n es 1 ó 2

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o es 1 ó 2; y

p es 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P), y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con este receptor.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/08686

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D213/74 C07D213/82 C07D213/79 C07D213/75 C07D413/04
C07D401/04 C07D409/04 C07D401/06 C07D401/12 C07D417/04
A61P25/00 A61P29/02 A61K31/4427 A61K31/455

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61P A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM ABS Dato, EPO-Internacional

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	IKEURA Y ET AL: "POTENTES ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK1: SINTESIS Y ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE VARIOS HETEROCICLOS CON UN SUSTITUYENTE N-3,5-BIS(TRIFLUOROMETIL)BENCIL-N-METILCARBAMOIL" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKIO, JP, vol. 45, no. 10, 1997, páginas 1642-1652, XP000910111 ISSN: 0009-2363 tablas 1,2	1,16,20
A	WO 97 19926 A (SMITHKLINE BEECHAM SPA; GIARDINA GIUSEPPE ARNALDO MARI (IT); GRUGN) 5 de Junio de 1997 (1997-06-05) documento completo	1,16, 20

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

16 de Enero de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

30/01/2002

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 631 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Bosma, P

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP 01/08686

46
 13

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X,P	EP 1 103 545 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 de Mayo de 2001 (2001-05-30) todo el documento	1,16,20
X,P	EP 1 035 115 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 de Septiembre de 2000 (2000-09-13) todo el documento	1,16,20
X,P	WO 00 50398 A (HOFFMANN LA ROCHE) 31 de Agosto de 2000 (2000-08-31) todo el documento	1,16,20

INFORMACION ADICIONAL DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla I.2

Reivindicaciones Número: 22

El alcance de la actual reivindicación 22 es tan poco clara (Artículo 6 PCT) que una Búsqueda Internacional es imposible con respecto a esta reivindicación.

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, relacionadas con invenciones respecto a las cuales no ha sido establecido no necesita ser el objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1 (e) PCT). Se avisa al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no realizar un examen preliminar sobre materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si las reivindicaciones son modificadas o no, siguiendo recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/EP 01/08686

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9719926 A	05-06-1997	IT	MI952462 A1	26-05-1997
		IT	MI961688 A1	02-02-1998
		AU	1031897 A	19-06-1997
		BG	102557 A	31-03-1999
		BR	9611757 A	06-04-1999
		CA	2238328 A1	05-06-1997
		CN	1207729 A	10-02-1999
		CZ	9801580 A3	14-10-1998
		WO	9719926 A1	05-06-1997
		EP	1019377 A1	19-07-2000
		HU	9901016 A2	28-03-2000
		JP	2000513325 T	10-10-2000
		NO	982333 A	22-07-1998
		PL	326928 A1	09-11-1998
		SK	66898 A3	02-12-1998
		TR	9800883 T2	21-12-2000
		TW	409123 B	21-10-2000
EP 1103545 A	30-05-2001	EP	1103545 A1	30-05-2001
		AU	7178700 A	31-05-2001
		BG	104992 A	30-11-2001
		BR	0005616 A	17-07-2001
		CN	1297888 A	06-06-2001
		DE	10058310 A1	31-05-2001
		FR	2801590 A1	01-06-2001
		GB	2356863 A	06-06-2001
		JP	2001151754 A	05-06-2001
		NO	20006012 A	30-05-2001
		PL	344147 A1	04-06-2001
EP 1035115 A	13-09-2000	EP	1035115 A1	13-09-2000
		AU	1946800 A	31-08-2000
		BG	104187 A	30-11-2000
		BR	0000908 A	12-09-2000
		CN	1270959 A	25-10-2000
		DE	10008042 A1	31-08-2000
		FR	2790473 A1	08-09-2000
		GB	2347422 A	06-09-2000
		HR	20000097 A1	31-10-2001
		HU	0000748 A2	28-03-2001
		JP	2000247957 A	12-09-2000
		NO	20000885 A	25-08-2000
		PL	338598 A1	28-08-2000
		SK	2352000 A3	12-09-2000
		US	6297375 B1	02-10-2001
		US	6310664 B1	30-10-2001
WO 0050398 A	31-08-2000	AU	3422500 A	14-09-2000
		WO	0050398 A2	31-08-2000
		EP	1157006 A2	28-11-2001
		NO	20014096 A	23-08-2001

PATENT COOPERATION TREATY

P PLP	01. Feb. 2002

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCTNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

30.3.2002 *he*

To:

POPPE, Regina
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basle
SWITZERLANDDate of mailing
(day/month/year)

30/01/2002

Filing date: 3.2002 *he*Class: *he*

Applicant's or agent's file reference

Case 20706

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 01/08686

International filing date
(day/month/year)

27/07/2001

with search report

Applicant

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

- 1.
- ☒
- The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2.
- ☐
- The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

- 3.
- ☐
- With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.O. 5918 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

John De Bruijn

20
17

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and these requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

18 21

N T E S TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 28, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 18 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.



Scan request

Do NOT use staples!

Please forward to

PHOENIX SCANNING

CENTRAL UNIT RECEIVING SECTION

The attached document should be indexed and scanned for PHOENIX
with number

XS SA372480 14 MA

DocCode ABSTMOD

Group PCTISA

Sent by : John De Bruijn

Date request : 22/01/2002

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 16 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 20706	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 6 below.	
International application No. PCT/EP 01/08686	International filing date (day/month/year) 27/07/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/08/2000
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE 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 6 sheets.



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 the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the International search was carried out on the basis of a translation of the International application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the International search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the International application in written form.



filed together with the International application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the International application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

4-PHENYL-PYRIDINE DERIVATIVES AS NEUROKININ-1 RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,



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 III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



None of the figures.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.

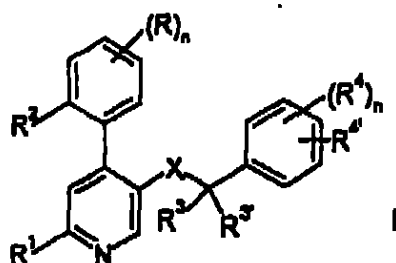
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/08686

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to compounds of the general formula



wherein a.o.

5 R is hydrogen or halogen;

R and R² or R⁴ and R⁵ may be together $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, optionally substituted by one or two substituents selected from lower alkyl, halogen or lower alkoxy;

X is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{CH}_2)_p-$; wherein R⁶ is hydrogen or lower alkyl;

n is 1 or 2;

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

o is 1 or 2; and

p is 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

It has been found that the compounds of the present invention are antagonists of the Neurokinin 1 (NK-1, substance P) receptor, and they are therefore useful in the treatment of diseases, related to this receptor.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 01/08686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/74 C07D213/82 C07D213/79 C07D213/75 C07D413/04
C07D401/04 C07D409/04 C07D401/06 C07D401/12 C07D417/04
A61P25/00 A61P29/02 A61K31/4427 A61K31/455

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)

IPC 7 C07D A61P A61K

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)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	IKEURA Y ET AL: "POTENT NK1 RECEPTOR ANTAGONISTS: SYNTHESIS AND ANTAGONISTIC ACTIVITY OF VARIOUS HETEROCYCLES WITH AN N-3,5-BIS(TRIFLUOROMETHYL)BENZYL-N-METHYLCARBAMOYL SUBSTITUENT" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 45, no. 10, 1997, pages 1642-1652, XP000910111 ISSN: 0009-2363 tables 1,2	1, 16, 20
A	WO 97 19926 A (SMITHKLINE BEECHAM SPA ;GIARDINA GIUSEPPE ARNALDO MARI (IT); GRUGN) 5 June 1997 (1997-06-05) the whole document	1, 16, 20
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 January 2002

Date of mailing of the international search report

30/01/2002

Name and mailing address of the ISA:

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 01/08686

36
B

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	EP 1 103 545 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 May 2001 (2001-05-30) the whole document ---	1,16,20
X,P	EP 1 035 115 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 September 2000 (2000-09-13) the whole document ---	1,16,20
X,P	WO 00 50398 A (HOFFMANN LA ROCHE) 31 August 2000 (2000-08-31) the whole document ---	1,16,20

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 22

The scope of the present claim 22 is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful International Search is impossible with regard to this claim.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No

PCT/EP 01/08686

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9719926	A	05-06-1997	IT MI952462 A1 26-05-1997
			IT MI961688 A1 02-02-1998
			AU 1031897 A 19-06-1997
			BG 102557 A 31-03-1999
			BR 9611757 A 06-04-1999
			CA 2238328 A1 05-06-1997
			CN 1207729 A 10-02-1999
			CZ 9801580 A3 14-10-1998
			WO 9719926 A1 05-06-1997
			EP 1019377 A1 19-07-2000
			HU 9901016 A2 28-03-2000
			JP 2000513325 T 10-10-2000
			NO 982333 A 22-07-1998
			PL 326928 A1 09-11-1998
			SK 66898 A3 02-12-1998
			TR 9800883 T2 21-12-2000
			TW 409123 B 21-10-2000
EP 1103545	A	30-05-2001	EP 1103545 A1 30-05-2001
			AU 7178700 A 31-05-2001
			BG 104992 A 30-11-2001
			BR 0005616 A 17-07-2001
			CN 1297888 A 06-06-2001
			DE 10058310 A1 31-05-2001
			FR 2801590 A1 01-06-2001
			GB 2356863 A 06-06-2001
			JP 2001151754 A 05-06-2001
			NO 20006012 A 30-05-2001
			PL 344147 A1 04-06-2001
EP 1035115	A	13-09-2000	EP 1035115 A1 13-09-2000
			AU 1946800 A 31-08-2000
			BG 104187 A 30-11-2000
			BR 0000908 A 12-09-2000
			CN 1270959 A 25-10-2000
			DE 10008042 A1 31-08-2000
			FR 2790473 A1 08-09-2000
			GB 2347422 A 06-09-2000
			HR 20000097 A1 31-10-2001
			HU 0000748 A2 28-03-2001
			JP 2000247957 A 12-09-2000
			NO 20000885 A 25-08-2000
			PL 338598 A1 28-08-2000
			SK 2352000 A3 12-09-2000
			US 6297375 B1 02-10-2001
			US 6310664 B1 30-10-2001
WO 0050398	A	31-08-2000	AU 3422500 A 14-09-2000
			WO 0050398 A2 31-08-2000
			EP 1157006 A2 28-11-2001
			NO 20014096 A 23-08-2001

29
26

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

28 de Febrero de 2002 (28.02.2002)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 02/16324 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 213/74, 213/82, 213/79, 213/75, 413/04, 401/04, 409/04, 401/06, 401/12, 417/04, A61P 25/00, 29/02, A61K 31/4427, 31/455

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/08686

(22) Fecha de Registro Internacional: Julio 27, 2001
(27.07.2001)

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 00117003.4 Agosto 8, 2000 (08.08.2000) EP

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibir modificaciones

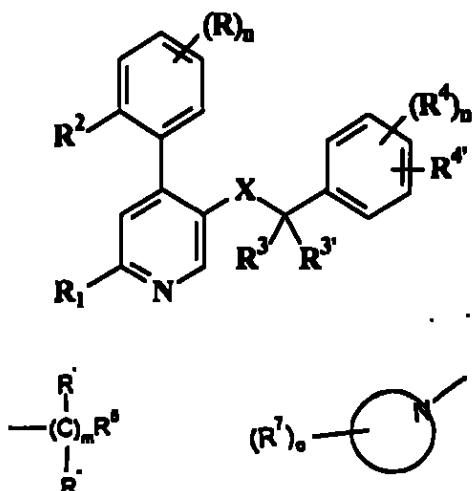
(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores: GODEL, Thierry; 7 Mittlere Strasse, CH-4056 Basle (CH). HOFFMANN, Torsten; 15 Kleinhüninger Strasse, 79576 Weil am Rhein (DE). SCHNIDER, Patrick; 7 Stallenrain, CH-4104 Oberwil (CH). STADLER, Helmut; 37 Waldhofstrasse, CH-4310 Rheinfelden (CH).

(74) Agente: POPPE, Regina; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(54) Título: DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NEUROQUININA-1



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) en donde a.o. 5 R es hidrógeno o halógeno; R y R² o R⁴ y R^{4'} pueden ser juntos -CH=CH-CH=CH-, opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior; X es -C(O)N(R⁵)-, (CH₂)_pO-, -(CH₂)_pN(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)- o -N(R⁵)-(CH₂)_p-; en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior; n es 1 o 2; m es 0, 1, 2, 3 o 4; O es 1 o 2; y p es 1 o 2; y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P), y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con este receptor.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 February 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/16324 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 213/74,
213/82, 213/79, 213/75, 413/04, 401/04, 409/04, 401/06,
401/12, 417/04, A61P 25/00, 29/02, A61K 31/4427,
31/455

(21) International Application Number: PCT/EP01/08686

(22) International Filing Date: 27 July 2001 (27.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00117003.4 8 August 2000 (08.08.2000) HP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventors: GODEL, Thierry; 7 Mittlere Strasse,
CH-4056 Basle (CH). HOFFMANN, Torsten; 15
Kleinhenginger Strasse, 79576 Weil am Rhein (DE).
SCHNIDER, Patrick; 7 Stallmatten, CH-4104 Oberwil
(CH). STADLER, Heinz; 37 Waldhofstrasse, CH-4310
Rheinfelden (CH).

(74) Agent: POPPE, Regina; 124 Grenzacherstrasse,
CH-4070 Basle (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

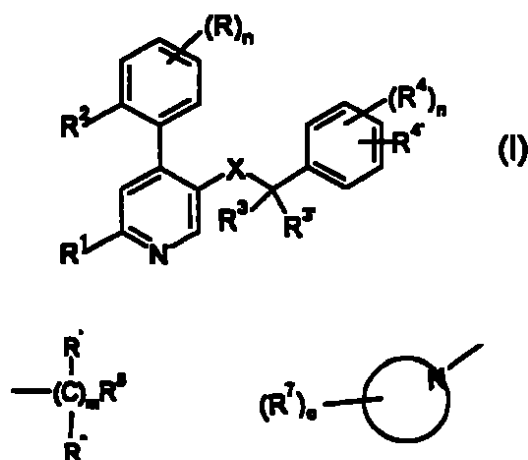
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4-PHENYL-PYRIDINE DERIVATIVES AS NEUROKININ-1 RECEPTOR ANTAGONISTS



31
28

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20706	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/08686	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/07/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/08/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D213/74		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 31/01/2002	Fecha de terminación de este reporte 08/03/2002	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828	

I. Bases del reporte

1. La base de este reporte de examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

2. La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo, o ser industrialmente aplicable no ha sido y no será el objeto del examen preliminar internacional (Artículo 34 (4) (a) (i) (ii) PCT; ver también el reporte de búsqueda internacional) respecto a:

- 2.1 Solicitudes que tengan una pluralidad innecesaria de reivindicaciones independientes (generalmente no es necesaria más de una reivindicación independiente en la misma categoría, Artículo 6 PCT);

- 2.2 Materia-objeto no buscada (artículo 17 (2) (a), Regla 66.1 (e) PCT).

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración.

3. En el grado que el examen preliminar internacional ha sido llevado a cabo (ver ítem III arriba), se puntualiza lo siguiente (Artículo 35(2) y (3) (b) y Regla 70.7 y 70.8 (ii) PCT):

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como es reivindicada en las reivindicaciones independientes cumple los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo y ser industrialmente aplicable.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 20706	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 08686	International filing date (day/month/year) 27/07/2001	Priority date (day/month/year) 08/08/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D213/74		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 31/01/2002	Date of completion of this report 08/03/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



34
31

I. Basis of report

1. The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

2. The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination (Article 34 (4) (a) (i) (ii) PCT; see also international search report) in respect of:

- 2.1 *Applications having an unnecessary plurality of independent claims (generally not more than 1 independent claim in the same category is necessary; Article 6 PCT);*

- 2.2 unsearched subject-matter (Article 17 (2) (a), Rule 66.1 (e) PCT).

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

3. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out (Article 35 (2) and (3) (b) and Rule 70.7 and 70.8 (ii) PCT):

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as claimed in the independent claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

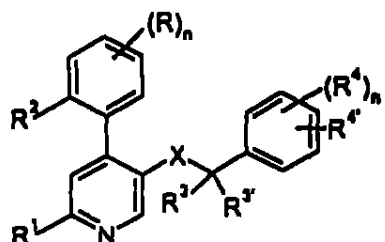
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

38
33

DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
NEUROQUININA-1

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos con fórmula general



donde

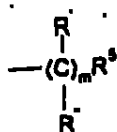
10 R es hidrógeno o halógeno;

R¹ es $-(C\equiv C)_m R^{1'}$ o $-(CR' = CR'')_m R^{1'}$.

donde R¹ es

a) halógeno,

b) ciano, o los siguientes grupos:



c)

d) $-C(O)NR'R''$,

20 e) $-C(O)O(CH_2)_m R^5$,

f) $-C(O)R^5$,

g) $-N(OH)-(CH_2)_m R^5$,

h) $-NR'C(O)-(CH_2)_m R^5$,

i) $-N[C(O)-R']_2$,

25 j) $-OR^6$,

k) $-(CH_2)_m-SR^6$, $-(CH_2)_m-S(O)R^6$, o $-(CH_2)_m-S(O)_2R^6$

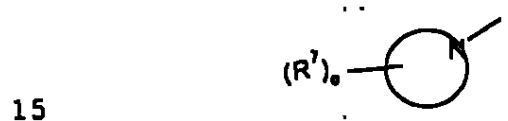
l) arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluo-

-1a-

rometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$,

m) es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, 5 conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)OR'$, 10 $-C(O)NR'R''$ o $-C(O)R'$,

n) es una amina terciaria cíclica saturada de cinco o seis miembros, del grupo



la cual puede contener un heteroátomo adicional, seleccionado entre N, O o S,

R'/R'' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, 20 hidroxí, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, donde el alquilo inferior, grupos cicloalquilo o arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'''R''''$, 25 nitro, $-(CH_2)_nOR'''$, $-C(O)NR'''R''''$, $-C(O)OR'''$ o $-C(O)R'''$,

R'''/R'''' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo,

- 1b -

R^5 es hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R$ o arilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$, o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$,
 R^6 es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, o arilo, donde el alquilo inferior o el grupo arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$, o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,
 R^7 es $-C(O)-(CH_2)_mOH$ o un grupo oxo;
 R^2 hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o CF_3 ;

R^3/R^3' son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo inferior o forman juntos, con el átomo de carbono con el que se unen, un grupo cicloalquilo;

R^4/R^4' son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, CF_3 , alquilo inferior o alcoxi inferior;

R y R^2 o R^4 y R^4' pueden ser juntos $-CH=CH-CH=CH-$, opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior;

X es $-C(O)N(R^8)-$, $(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_pN(R^8)-$, $-N(R^8)C(O)-$ o

$-N(R^8)-(CH_2)_p-$; donde R^8 es hidrógeno o alquilo inferior;

n es 1 o 2;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

o es 1 o 2; y

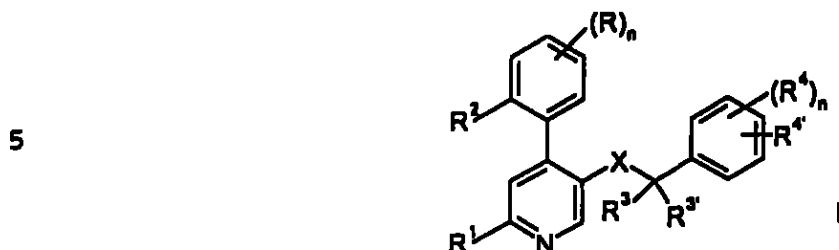
p es 1 o 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P), y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con este receptor.

DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
NEUROQUININA-1

La presente invención se refiere a compuestos con fórmula general



donde

R es hidrógeno o halógeno;

10 R¹ es $-(C\equiv C)_m R^{1'}$ o $-(CR' = CR'')_m R^{1'}$

donde R¹ es

a) halógeno,

b) ciano, o los siguientes grupos:



c)

d) $-C(O)NR'R''$,

e) $-C(O)O(CH_2)_m R^5$,

20 f) $-C(O)R^5$,

g) $-N(OH)-(CH_2)_m R^5$,

h) $-NR'C(O)-(CH_2)_m R^5$,

i) $-N[C(O)-R^5]_2$,

j) $-OR^6$,

25 k) $-(CH_2)_m-SR^6$, $-(CH_2)_m-S(O)R^6$, o $-(CH_2)_m-S(O)_2R^6$

l) arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano,

hidroxi, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,

m) es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxi, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$ o $-C(O)R'$,

n) es una amina terciaria cíclica saturada de cinco o seis miembros, del grupo



la cual

puede contener un heteroátomo adicional, seleccionado entre N, O o S,

R'/R'' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, donde el alquilo inferior, grupos cicloalquilo o arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxi, $-NR'''R''''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'''$, $-C(O)NR'''R''''$, $-C(O)OR'''$ o $-C(O)R'''$,

R'''/R'''' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo,

R^5 es hidrógeno, ciano, hidroxi, halógeno, trifluorometilo,

-C(O)OR', -OC(O)R o arilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR', -C(O)NR'R'', -C(O)OR' o

5 -C(O)R', o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR',

10 -C(O)NR'R'', -C(O)OR' o -C(O)R',

R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, o arilo, donde el alquilo inferior o el grupo arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, -NR'R'', nitro,

15 -C(O)NR'R'', -(CH₂)_nOR', -C(O)OR' o -C(O)R', o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, -NR'R'',

20 nitro, -(CH₂)_nOR', -C(O)NR'R'', -C(O)OR' o -C(O)R',

R⁷ es -C(O)-(CH₂)_nOH o un grupo oxo;

25 R² hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o CF₃;

R³/R^{3'} son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo inferior o forman juntos, con el átomo de carbono con

el que se unen, un grupo cicloalquilo;
 $R^4/R^{4'}$ son independientemente uno de otro hidrógeno,
 halógeno, CF_3 , alquilo inferior o alcoxi inferior;
 R y R^2 o R^4 y $R^{4'}$ pueden ser juntos $-CH=CH-CH=CH-$, opcional-
 5 mente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados
 a partir de alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior;
 X es $-C(O)N(R^8)-$, $(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_pN(R^8)-$, $-N(R^8)C(O)-$ o
 $-N(R^8)-(CH_2)_p-$; donde R^8 es hidrógeno o alquilo inferior;
 n es 1 o 2;
 10 m es 0, 1, 2, 3 o 4;
 o es 1 o 2; y
 p es 1 o 2;
 y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos con fórmula I y sus sales se caracteri-
 15 zan por poseer propiedades terapéuticas valorables. Sor-
 prendentemente se ha encontrado que los compuestos de la
 presente invención son antagonistas del receptor de la Neu-
 roquinina 1 (NK-1, sustancia P). La Sustancia P es un un-
 decapeptido natural que pertenece a los péptidos de la
 20 familia de la taquinina, ésta última llamada así por su
 acción contráctil inmediata en el tejido muscular liso ex-
 travascular. El receptor para la sustancia P es un miembro
 de la superfamilia de los receptores acoplados a proteína
 G.

25 El receptor neuropeptídico para la sustancia P (NK-1)
 está ampliamente distribuido en el sistema nervioso de los
 mamíferos (especialmente cerebro y ganglios espinales), el
 sistema circulatorio y los tejidos periféricos (especial-

mente duodeno y yeyuno) e intervienen en la regulación de gran número de procesos biológicos. Las acciones centrales y periféricas de la sustancia P taquinina de los mamíferos se ha asociado a numerosas condiciones inflamatorias que incluyen migraña, artritis reumatoide, asma, y enfermedad inflamatoria intestinal, así como a la mediación del reflejo emético y a la modulación de desórdenes del sistema nervioso central (SNC) tales como enfermedad de Parkinson (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214), ansiedad (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) y depresión (Science, 1998, 281, 1640-1645).

Existe evidencia del uso de antagonistas del receptor de la taquinina en dolor, dolor de cabeza, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de la retirada de morfina, cambios cardiovasculares, edema, como por ejemplo el edema causado por lesión térmica, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, asma/hiperreactividad bronquial y otras enfermedades respiratorias incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares revisadas en "Tachykinin Receptor y Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993.

Además, los antagonistas del receptor de la Neuroquina 1 están siendo desarrollados para el tratamiento de gran número de desórdenes fisiológicos asociados con un exceso o desequilibrio de taquinina, en particular sustan-

44
42

cia P. Ejemplos de condiciones en las que la sustancia P ha sido implicada incluyen desórdenes del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión y psicosis (WO 95/16679, WO 95/18124 y WO 95/23798).

5 Los antagonistas del receptor de la neurokinina-1 son también útiles para el tratamiento de transtornos del movimiento y para el tratamiento del vómito inducido.

También, en The New Engly Journal de Medicine, Vol. 340, No. 3 190-195, 1999 se ha descrito la reducción de la emesis inducida por cisplatino por un antagonista selectivo del receptor de la neuroquinina-1.

Además, US 5,972,938 describe un método para el tratamiento de desórdenes psicoimmunológicos o psicósomáticos consistente en la administración de receptor de taquini-
15 nina, como el antagonista del receptor NK- 1.

La utilidad de los antagonistas de los receptores de neuroquinina-1 para el tratamiento de diferentes formas de incontinencia urinaria están descritos en "Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998)" y "Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-
20 303, (1999)".

Los compuestos con fórmula I pueden también utilizarse en forma de prodrogas. Ejemplos son ésteres, N-óxidos, ésteres de fosfato, ésteres de glicoamida, conjugados con glicérido y similares. Las prodrogas pueden añadirse al
25 valor de las ventajas de los compuestos presentes en adsorción, farmacocinética en distribución y transporte al cerebro.

Objetos de la presente invención son compuestos de fór-

mula I y sales relacionadas farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos anteriormente mencionados, medicamentos conteniéndolos y su fabricación, así como el uso de los compuestos arriba mencionados en el control y la
5 prevención de las enfermedades, especialmente aquellas enfermedades y desórdenes referidas anteriormente o en la fabricación de los medicamentos correspondientes.

Tal y como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior" representa un grupo alquilo de cadena saturada- o
10 ramificada- conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metil, etil, propil, isopropil, n-butil, i-butil, 2-butil, t-butil y similares. Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 1 - 4 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo carbo-
15 cíclico saturado, conteniendo 3 - 6 átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a cloro, yodo, fluoro y bromo.

El término "alcoxi inferior" se refiere a un grupo donde el residuo alquilo es tal y como se describe arriba,
20 el cual se une mediante un átomo de oxígeno.

El término "grupo heteroarilo de cinco o seis miembros", conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S" representa, por ejemplo, los grupos siguientes: pirrol-1-ilo, imidazol-1 o 2-ilo, pirazol-1-ilo, piridin-2, 3 o 4-ilo, pirazinilo, pirimidinilo,
25 zol-1-ilo, piridazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tienilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tetrahidropiridinilo, isoxazolilo o furilo.

El término "amina terciaria cíclica saturada de cinco o seis miembros" significa, por ejemplo, pirrolidinil, imidazolidinil, pirazolidinil, piperidinil, piperacinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiomorfolin-1,1-dioxo o tiomorfolin-1-oxo.

El término "aril" se refiere a un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o a un sistema de anillos bicíclicos o tricíclicos en los cuales como mínimo un anillo es aromático, preferidamente anillos fenilo, bencilo o naftilo.

El término "sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables" incluye sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Las indicaciones principales de acuerdo con la presente invención son aquellas que incluyen desórdenes del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de diferentes tipos de trastornos depresivos o emesis mediante la administración de antagonistas del receptor de NK-1. Un trastorno depresivo mayor se ha definido como aquel período con duración mínima de dos semanas en el cual, la mayoría de días y casi cada día, existe humor depresivo o pérdida de interés o placer en general, o para casi todas las actividades.

Los compuestos preferidos son compuestos con fórmula I,

en los que X es -C(O)N(CH₃)- y -(R⁴)_n es 3,5-di-CF₃. Ejemplos de compuestos preferidos de este grupo son aquellos, donde R³/R^{3'} son ambos hidrógeno y R² es metilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 5 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroxiacetil-piperacin-1-ilo)-N-metil-4-otolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-otolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cianometil-N-metil-4-otolil-nicotinamida,
10 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-otolil-nicotinamida,
3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil amida del ácido 4-otolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,
15 metil éster del ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil] -4-o-tolil-piridina-2-carboxílico o,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-hidroximetil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
6-(5-acetil-tiofen-2-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
20 N-metil-4-o-tolil nicotinamida,
(3,5-bis-trifluorometil bencil)-metil-amida del ácido 4-otolil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroximetil-fenil)-
25 N-metil-4-o-tolil nicotinamida,
(3,5-bis-trifluorometilo-bencilo)-metil-amida del ácido 2'-metil-4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(3-metil-

- [1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
 6-(3-amino-prop-1-inil)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
 N-metil-4-o-tolil nicotinamida,
 (RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-
 5 etanosulfinilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-metil-1H-
 imidazol-2-ilsulfanilmetil)-4-o-tolil-nicotinamida,
 (RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-
 2-sulfinil)-4-o-tolil nicotinamida,
 10 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-
 sulfonil)-4-o-tolil nicotinamida o
 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-propoxi)-N-
 metil-4-o-tolil nicotinamida.

Otros compuestos preferidos son compuestos con fór-
 15 mula I en los que X es $-N(CH_3)C(O)$ y $-(R^4)_n$ es 3,5-di- CF_3 ,
 Ejemplos de compuestos preferidos de este grupo son
 aquellos, donde R^3/R^3' son ambos metilo y R^2 es metilo, por
 ejemplo los siguientes compuestos:

- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[hidroxi-(2-hidroxi-
 20 etil)-amino]-4-o-tolilpiridin-3-il}-N-metil-isobutiramida,
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(3-oxo-
 morfolin-4-il)-4-o-tolilpiridin-3-il]-isobutiramida,
 5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-
 metil-amin}4-o-tolil-piridin-2-ilcarbamoil)-metil éster del
 25 ácido acético,
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-acetil-
 amino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(hidroxiacetil-metil-

- amin)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metilo-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,5-dioxo-
pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,
- 5 (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-
metil-amin}-4-o-tolil-piridin-2-il)-ciclopropanocarbonil-
amida del ácido ciclopropanocarboxílico o,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenilo)-N-(6-cloro-4-o-tolil-
piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
- 10 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-2'-
metil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-
piridin-3-il)-N-metil isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroximetil-
15 isoxazol-5-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-prop-1-
inil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida o
(RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-metoxi-
20 bencenosulfinil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida.

Otros compuestos preferidos de este grupo son también aquellos donde R³/R^{3'} son metilo y R^{2'} es cloro, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{4-(2-cloro-fenilo)-6-
[hidroxi-(2-hidroxietil)-amino]-piridin-3-il}-N-metilo-
isobutiramida o
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(3-

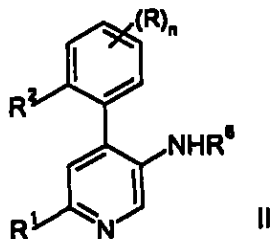
50

48

oxo-morpholin-4-ilo)piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

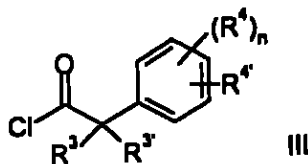
Los compuestos presentes con fórmula I y sus sales farmacéu-
ticamente aceptables pueden prepararse mediante métodos
conocidos en la especialidad, por ejemplo, mediante
5 procesos descritos más adelante, los cuales comprenden
a) reacción de un compuesto con fórmula

10



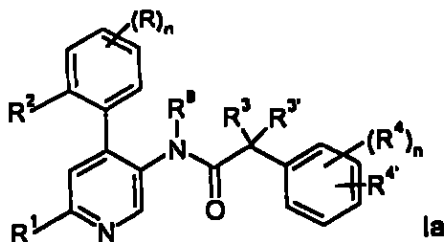
con un compuesto con fórmula

15



para obtener un compuesto con fórmula

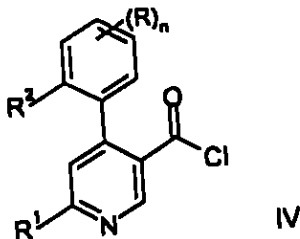
20



donde R^1-R^4 , R y n tienen el significado descrito anterior-
mente, o

b) reacción de un compuesto con fórmula

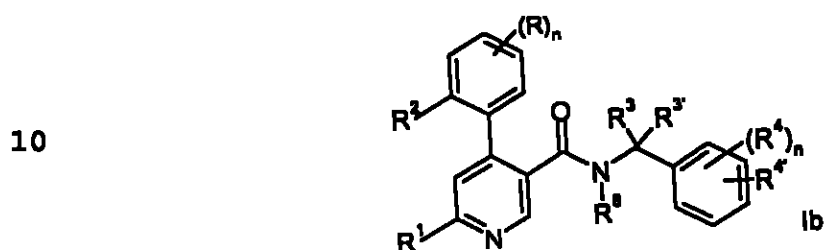
25



con un compuesto de fórmula

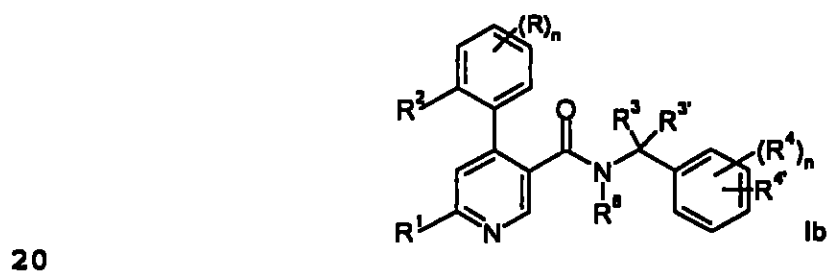


para obtener un compuesto con fórmula

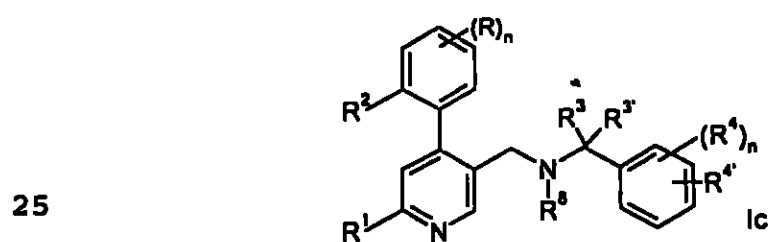


donde R¹-R⁴, R y n tienen el significado descrito anteriormente, o

15 c) reducción de un compuesto con fórmula



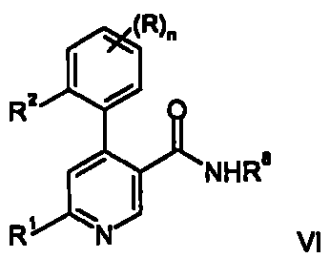
a un compuesto de fórmula



donde la definición de los sustituyentes se describe anteriormente, o

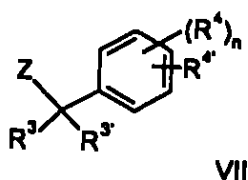
d) reacción de un compuesto con fórmula

5



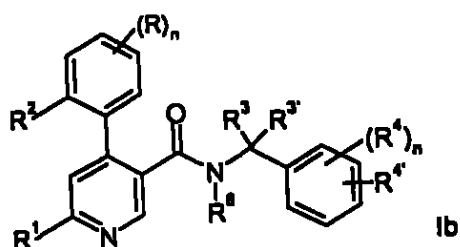
con un compuesto de fórmula

10



para obtener un compuesto con fórmula

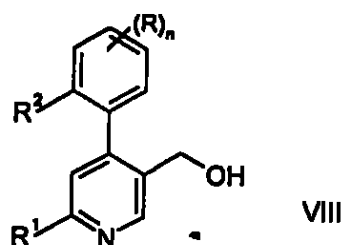
15



donde Z es Cl, Br, I, -OS(O)₂CH₃ o -OS(O)₂C₂H₄CH₃, y las otras definiciones de sustituyentes se describen anteriormente, o

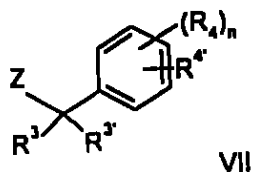
e) reacción de un compuesto con fórmula

20

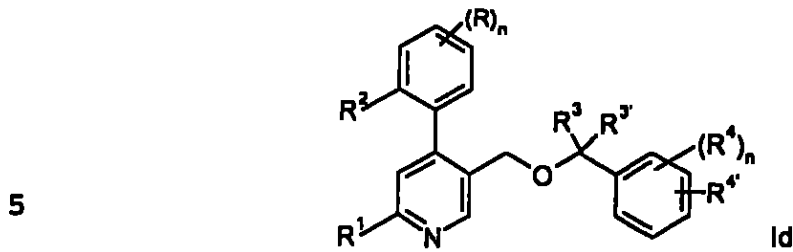


con un compuesto de fórmula

25

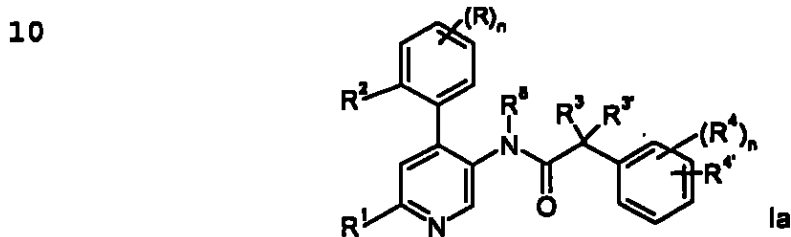


para obtener un compuesto con fórmula

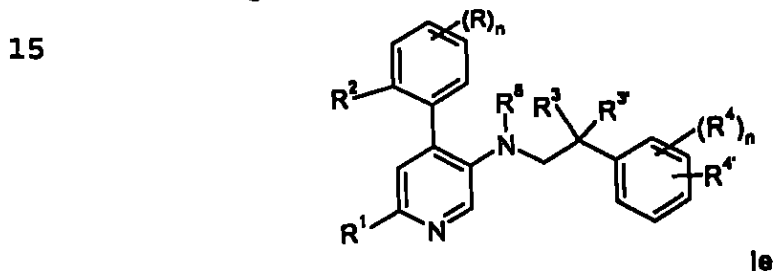


donde Z es Cl, Br, I, -OS(O)₂CH₃ o -OS(O)₂C₆H₄CH₃, y las otras definiciones de sustituyentes se describen anteriormente, o

f) reducción de un compuesto con fórmula



a un compuesto con fórmula



donde las definiciones de los sustituyentes se describen anteriormente,

o

si se desea, conversión de un compuesto obtenido como sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

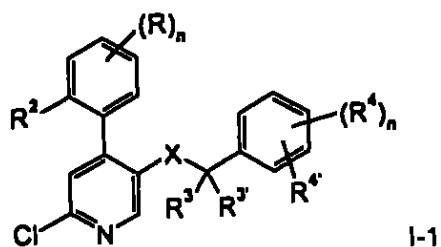
Además, el sustituyente R¹ puede ser modificado dentro de las definiciones descritas anteriormente, por ejemplo a los siguientes compuestos con fórmulas I-2, I-4, I-5, I-7, I-8, I-10, I-11, I-12, I-13 o I-14 mediante:

- reacción de un compuesto con fórmula

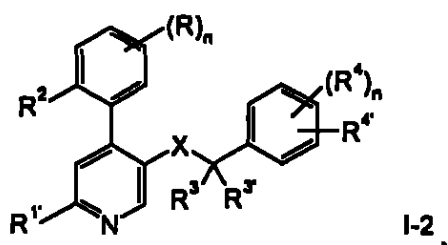
34

52

-17-

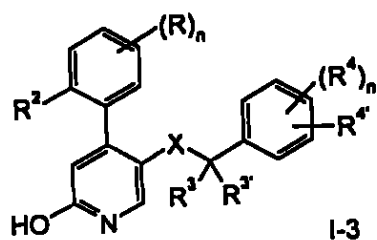


5 con un compuesto de fórmula $R^{1'}H$
para obtener un compuesto con fórmula



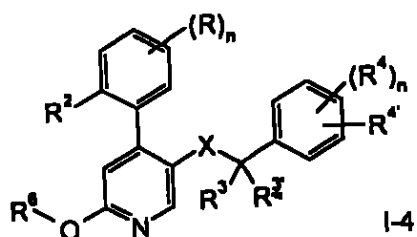
10

donde los sustituyentes se describen anteriormente o,
- reacción de un compuesto con fórmula



15

con un compuesto de fórmula R^6-Z
para obtener un compuesto con fórmula

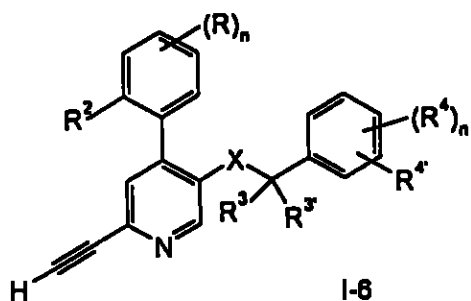


20

25 $Z=Cl, Br, I, -OS(O)_2C_6H_4CH_3$ o $-OS(O)_2CH_3$,
y donde los otros sustituyentes se describen anteriormente,
o
donde los sustituyentes se describen anteriormente o,

- reacción de un compuesto con fórmula

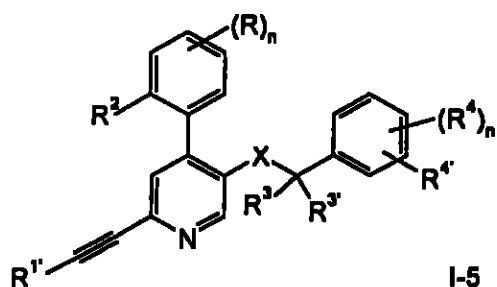
5



con $R^{1'}-Br$ o $R^{1'}-I$

para obtener un compuesto con fórmula

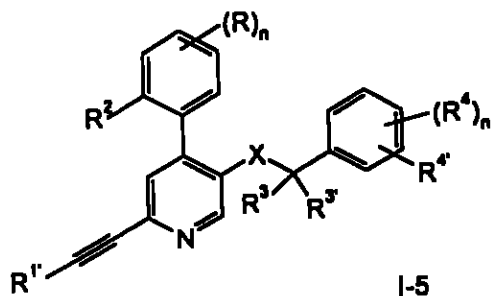
10



15 donde los sustituyentes se describen anteriormente o,

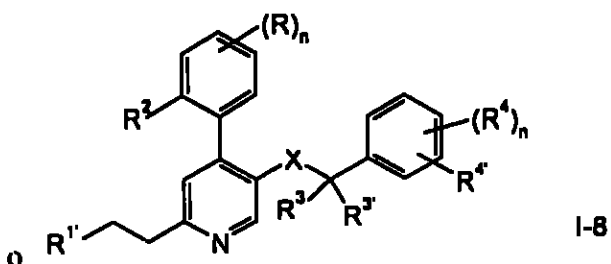
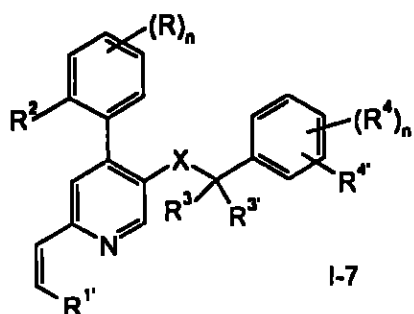
- hidrogenación de un compuesto con fórmula

20



a compuestos con fórmulas

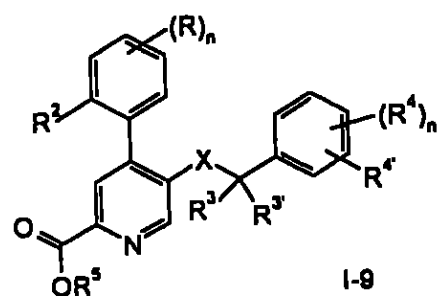
25



donde los sustituyentes se describen anteriormente o,

- reacción de un compuesto con fórmula

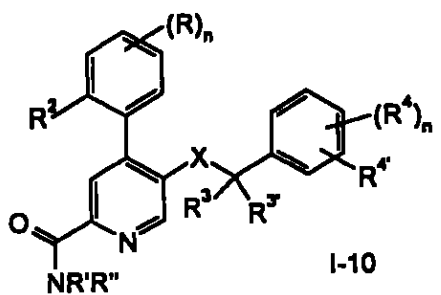
5



I-9

con HNR'R'' para obtener un compuesto con fórmula

10



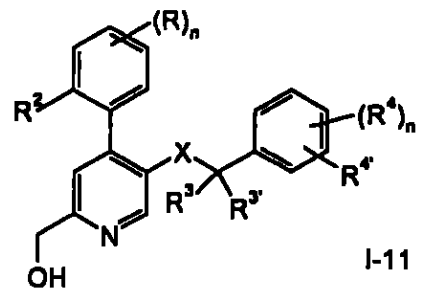
I-10

15

donde los sustituyentes se describen anteriormente o,

- reacción de un compuesto con fórmula I-9 con LiBH₄ para obtener un compuesto con fórmula

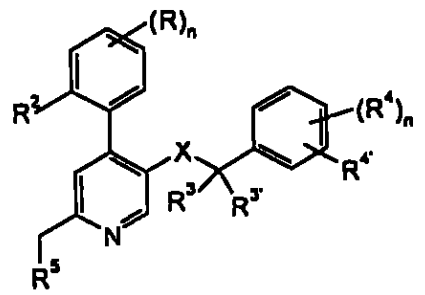
20



I-11

y, si se desea, un compuesto como

25

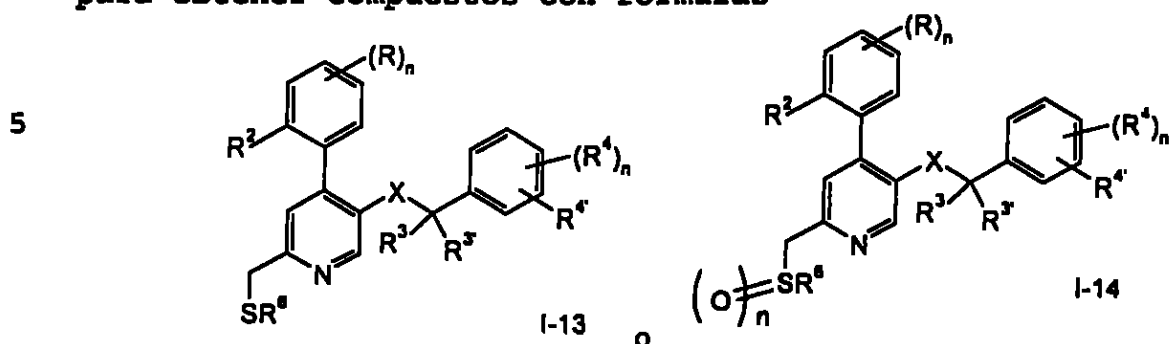


I-12

donde los sustituyentes se describen anteriormente o,

- reacción de un compuesto con fórmula I-11 con R⁶SH

para obtener compuestos con fórmulas



donde los sustituyentes se describen anteriormente.

10 De acuerdo con la variante a) del proceso DIPEA (N-etildiisopropil-amina) se añade a una mezcla de un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III en diclorometano y la mezcla se agita a temperaturas entre 2-40°C. El compuesto deseado con fórmula Ia se aísla después
15 de purificarse con buenos rendimientos.

La variante b) del proceso describe la reacción de un compuesto con fórmula IV con un compuesto con fórmula V para obtener un compuesto con fórmula Ib. La reacción se efectúa de manera convencional, por ejemplo en un solvente,
20 tal como una mezcla de tolueno y trietilamina. La mezcla se sometió a reflujo durante aproximadamente una hora.

De acuerdo con la variante c) del proceso un compuesto con fórmula Ib es reducido a un compuesto con fórmula Ic. Esta reacción se realiza con un agente reductor, tal como
25 LiAlH₄ o BH₃, THF, de forma convencional.

La variante d) del proceso describe la reacción de un compuesto con fórmula VI con un compuesto con fórmula VII para obtener un compuesto con fórmula Ib. La reacción se

realiza por desprotonación de un compuesto con fórmula VI con KHMDS (Hexametildisilazida potásica) y la subsiguiente adición de un compuesto con fórmula VII. Un solvente adecuado es tetrahidrofurano. La reacción se realiza a temperatura ambiente.

De acuerdo con la variante e) del proceso se prepara un compuesto con fórmula Id. Esta reacción se realiza mediante desprotonación de un compuesto con fórmula VIII con NaH y la subsiguiente adición de un compuesto con fórmula VII. Esta reacción se realiza de la manera convencional.

Otro método de preparación de un compuesto con fórmula I se describe en la variante f) del proceso. Un compuesto con fórmula Ia se reduce a un compuesto con fórmula Ie de forma convencional, por ejemplo con LiAlH_4 o BH_3 , THF.

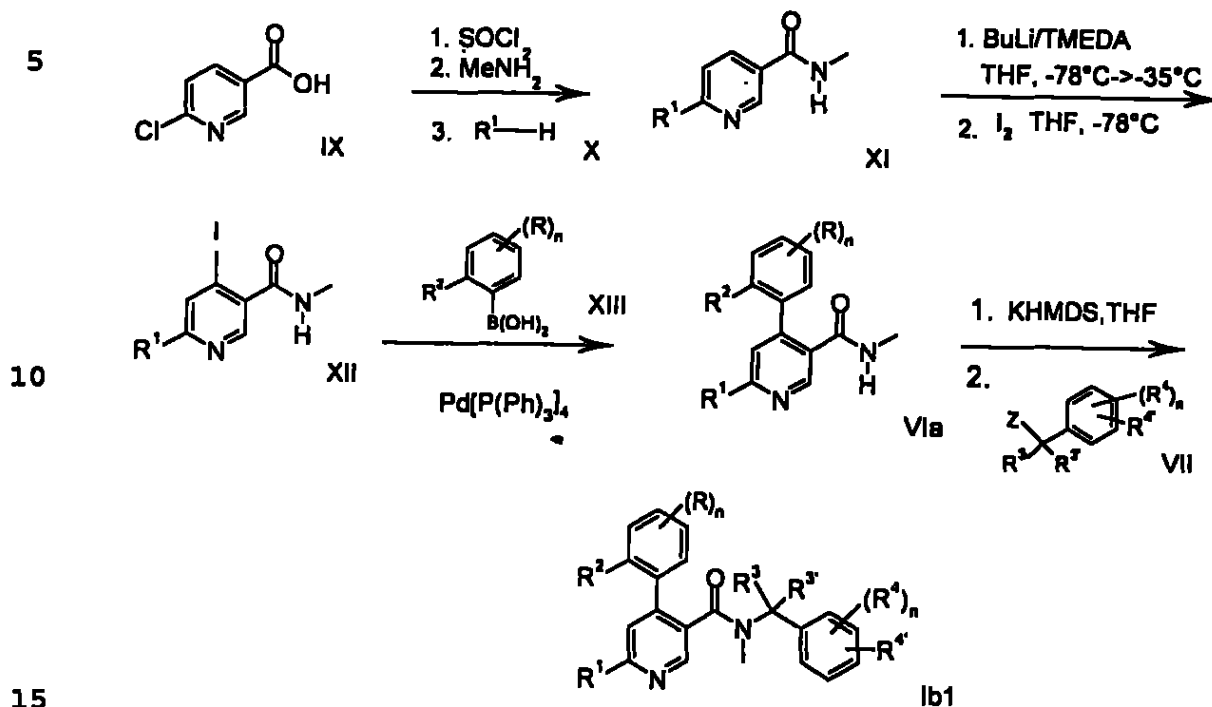
La formación de la sal se realiza a temperatura ambiente de acuerdo con los métodos conocidos per se familiares para cualquier persona relacionada con la materia. Se consideran las sales con ácidos inorgánicos, así como sales con ácidos orgánicos. Son ejemplos de dichas sales, hidroclo-
ruros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metano-sulfonatos, p-tolueno sulfonatos y similares.

Los siguientes esquemas 1-18 describen los procesos de preparación de compuestos con fórmula I con más detalle. Estas reacciones se realizan de forma convencional con condiciones, tal y como se describe e los siguientes esquemas. Los materiales se inicio son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

En los esquemas siguientes se utilizan las siguientes abreviaturas:

PivCl	cloruro de pivaloilo
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilen diamina
DIPEA	N-etildiisopropilamina
KHMDS	hexametildisilazida potásica
LDA	diisopropilamida de litio
DPPA	difenilfosforil azida
EDC	cloruro de N-(3-dimetil- aminopropil)-N'-etilcarbo- diimida
MCPBA	ácido m-cloroperbenzoico

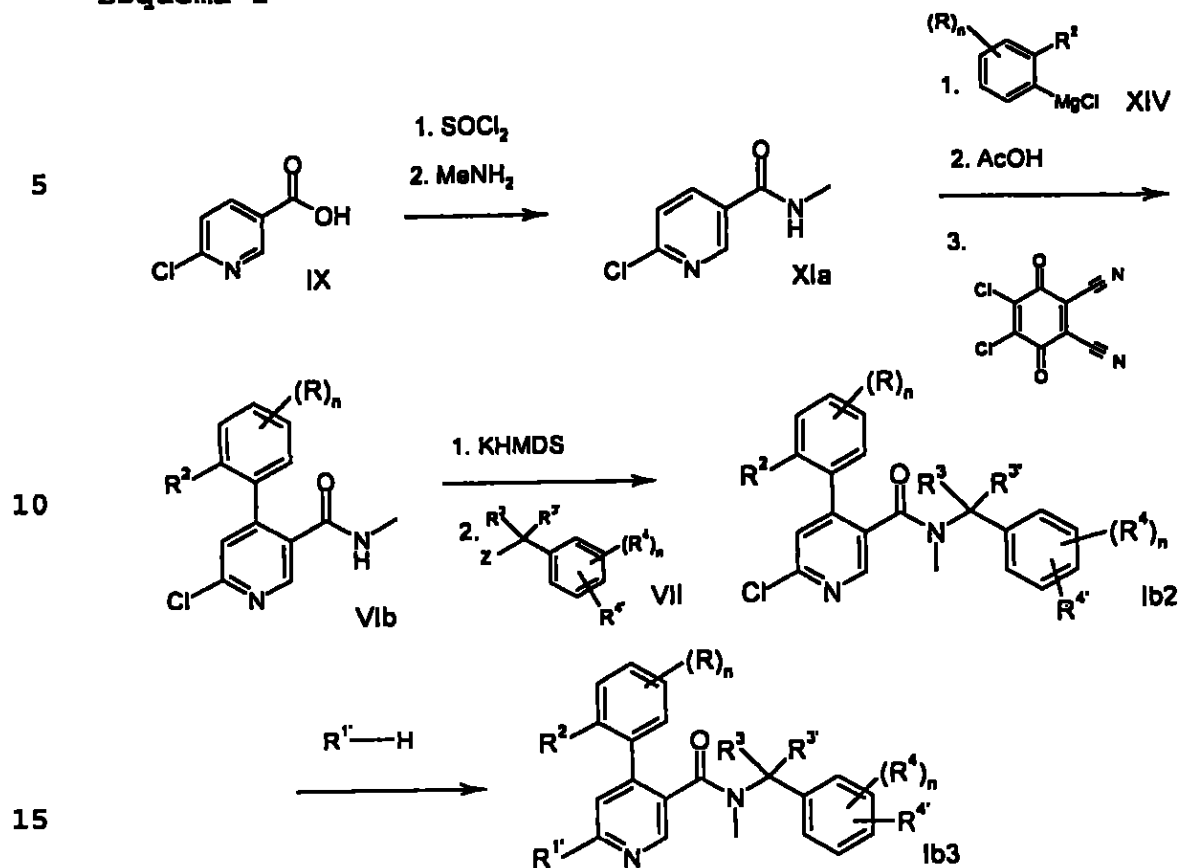
Esquema 1



Z = Cl, Br, I o OS(O)₂C₆H₄CH₃ o OS(O)₂CH₃

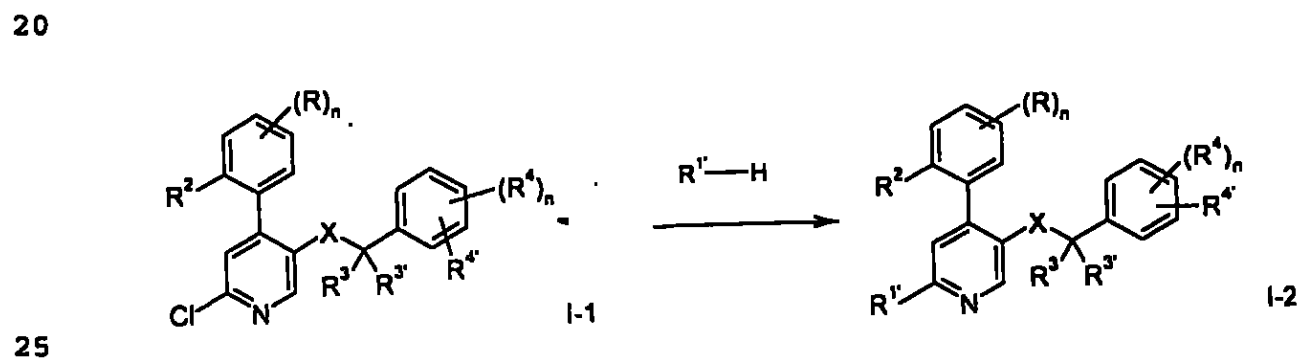
Los sustituyentes se describen anteriormente

Esquema 2



Los sustituyentes tienen los significados descritos anteriormente. R^1 puede ser igual que $\text{R}^{1'}$, excepto cloro.

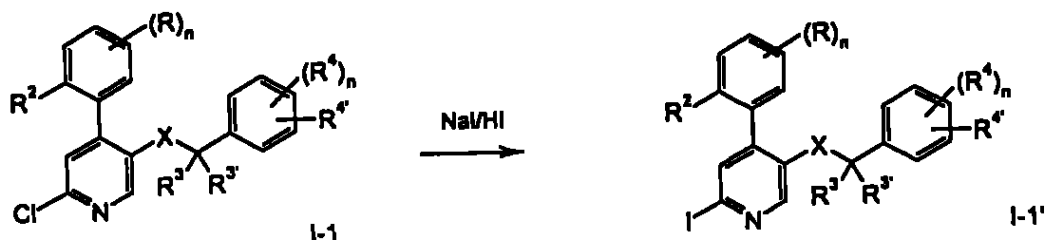
Esquema 3



Los sustituyentes tienen los significados descritos anteriormente. R^1 puede ser igual que $R^{1'}$, excepto cloro.

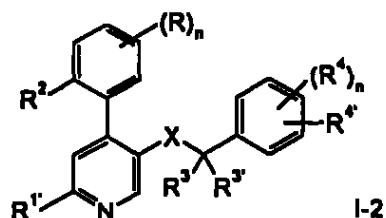
Esquema 4

5



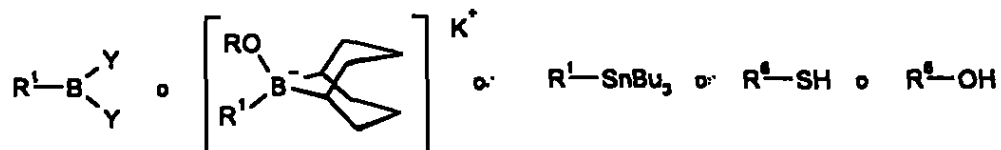
10

condiciones, ver debajo



15

condiciones:

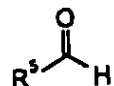


20 $Y = OH, OR$, junto $O(CR'R'')_qO$, R es hidrógeno o alquilo inferior, R^1 y R^6 se describen anteriormente, $R', R'' = H, CH_3$, $q = 2, 3$,

o $CO, HO(CH_2)_mR^5$ o $H(C \equiv C)_mR^{1'}$

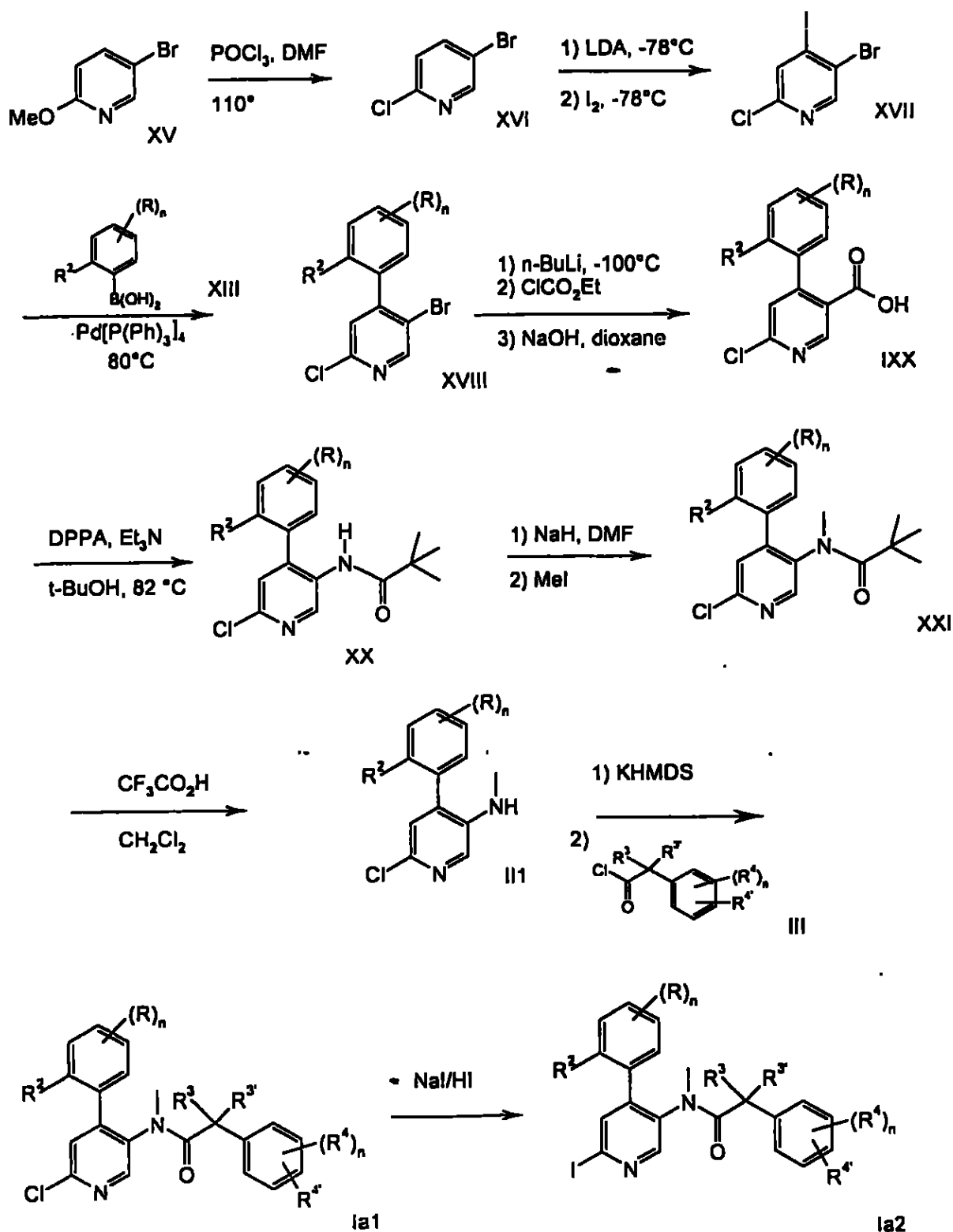
y cat (Pd, Ni, Cu) , m, R^5 y $R^{1'}$ se describen anteriormente, o

25 1) $RMgCl$ o $RMgBr$ o $RMgI$ o R^2Mg , donde R el alquil inferior

2)  R^5 se describe arriba

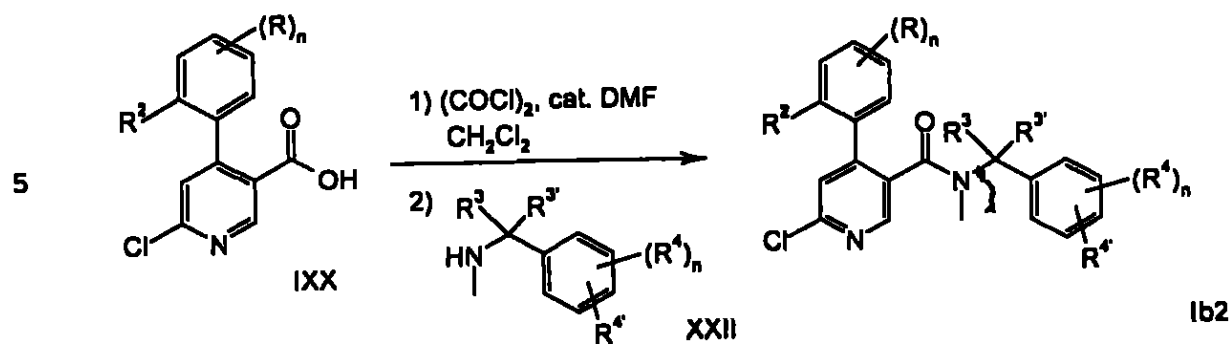
Los otros sustituyentes se describen arriba

Esquema 5

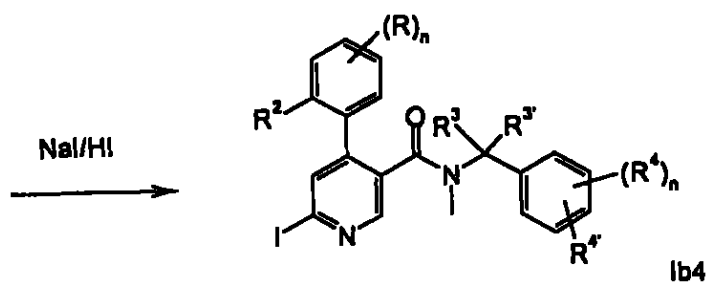


El resto de sustituyentes se describen anteriormente

Esquema 6

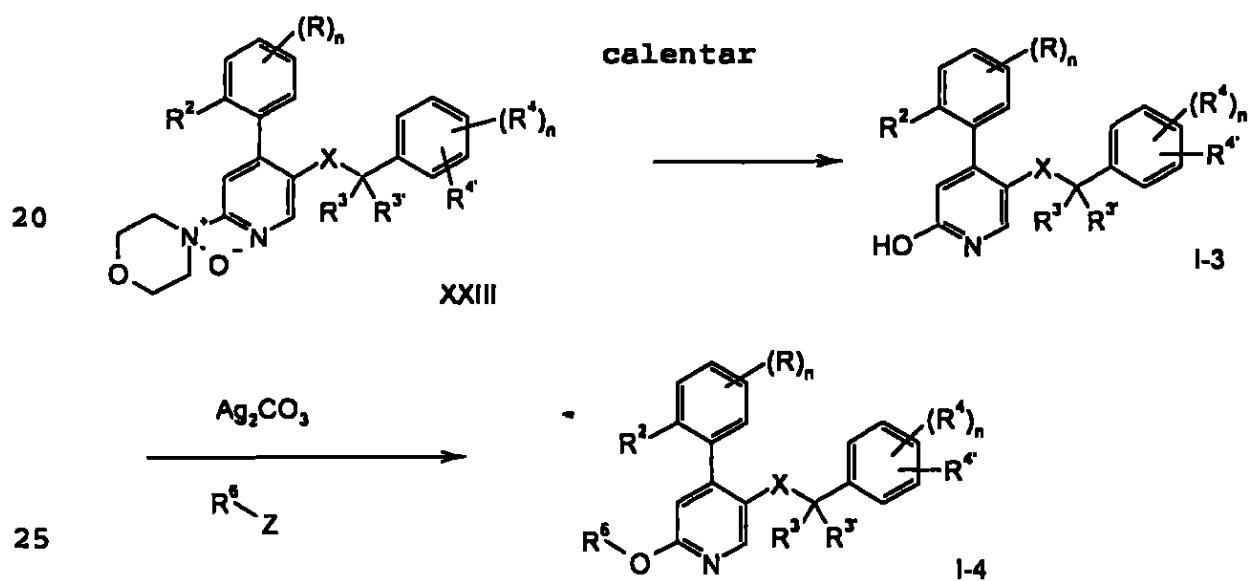


10



15 El resto de sustituyentes se describen anteriormente.

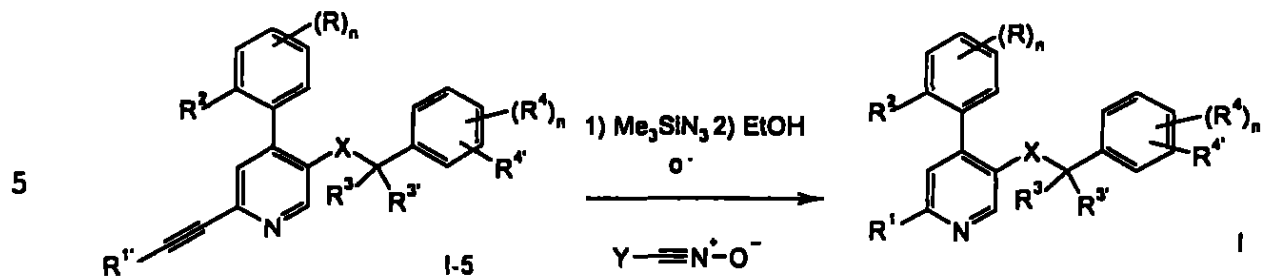
Esquema 7



$\text{Z} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I} \text{ o } \text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3 \text{ o } \text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$

El resto de sustituyentes se describen anteriormente.

Esquema 8

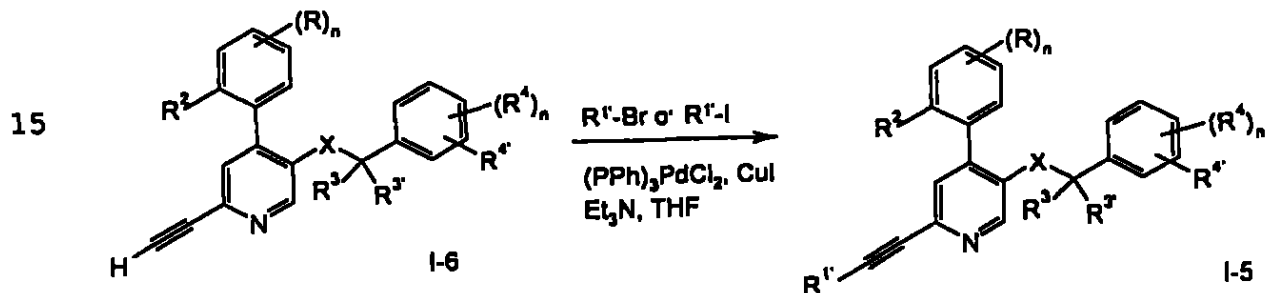


Y puede ser la sustitución de un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, descrito como m) para $\text{R}^{1'}$

10 R^1 se sustituye como m) para R^1

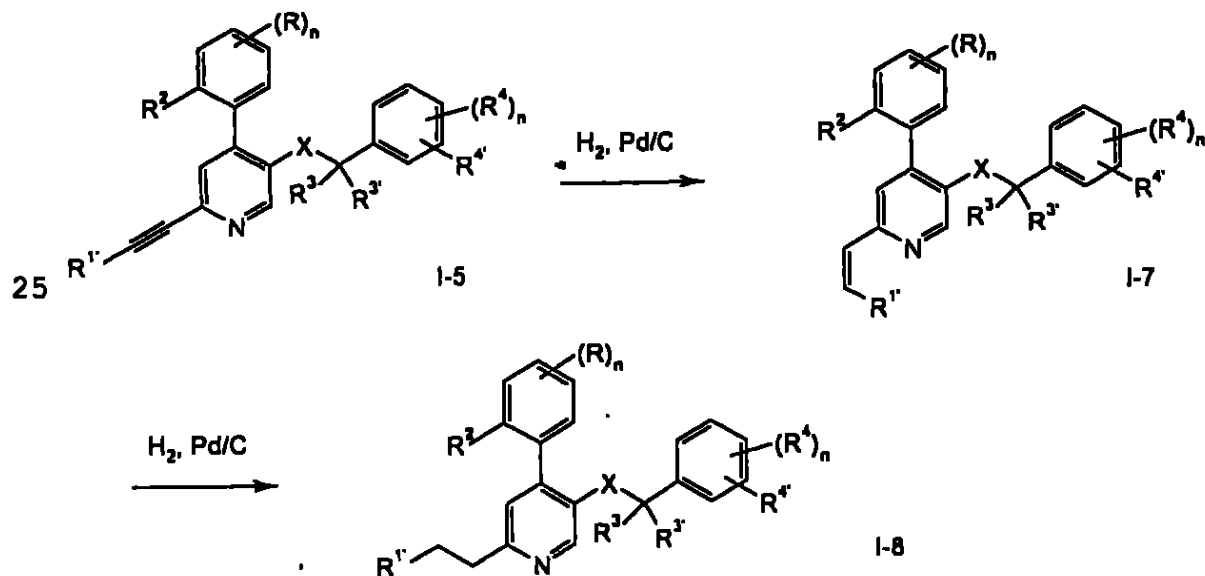
$\text{R}^{1'}$ no se sustituye como m) para R^1

Esquema 9



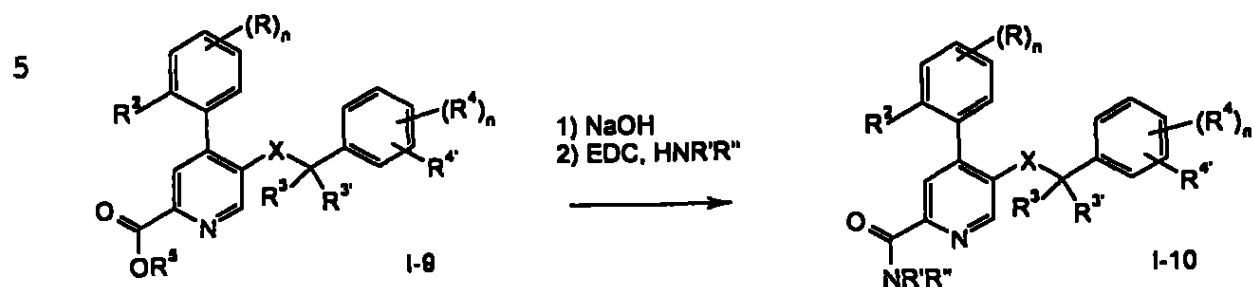
4 $\text{R}^{1'}$ = grupo arilo o heteroarilo

20 Esquema 10

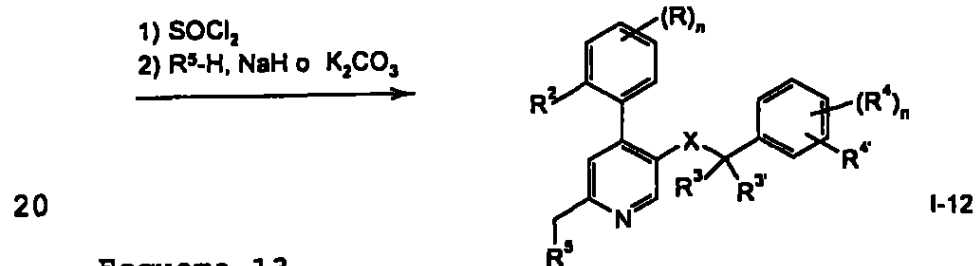
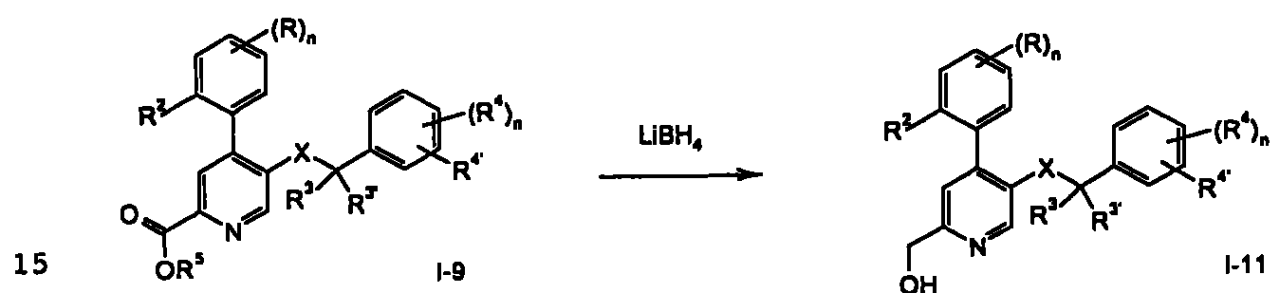


Los sustituyentes de los esquemas 8,9 y 10 son descritos anteriormente

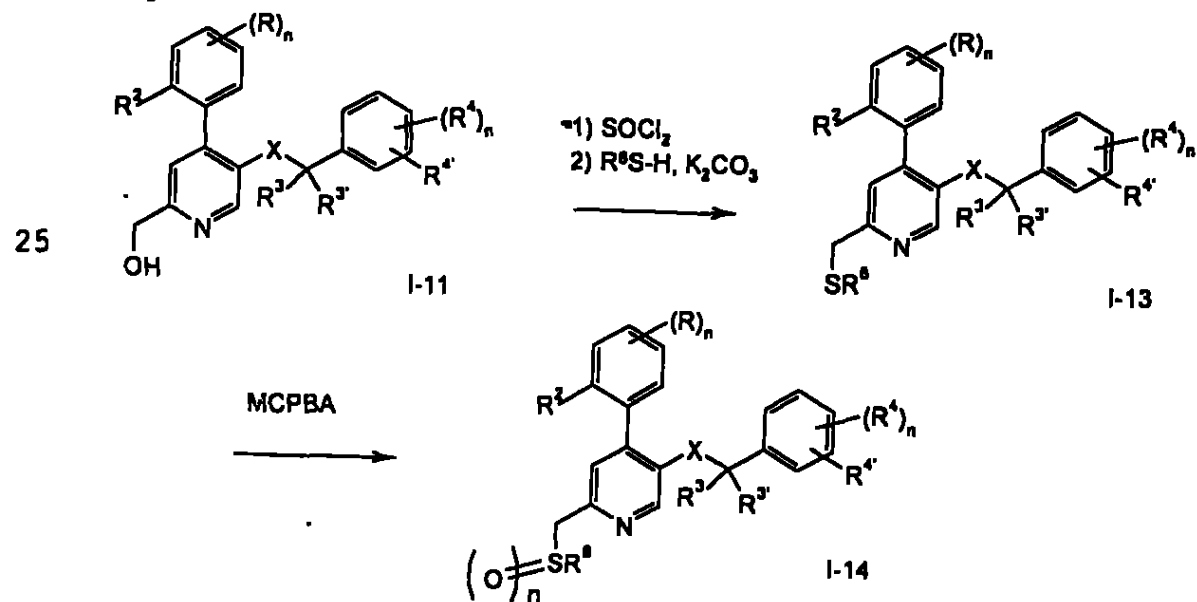
Esquema 11



10 Esquema 12



Esquema 13

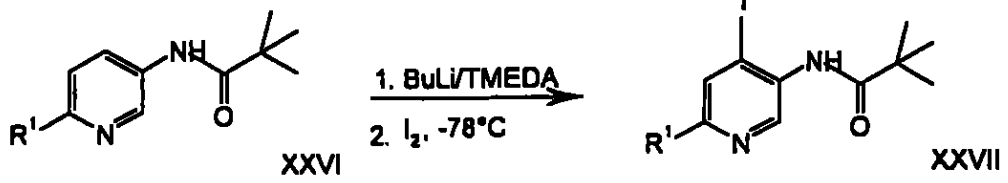
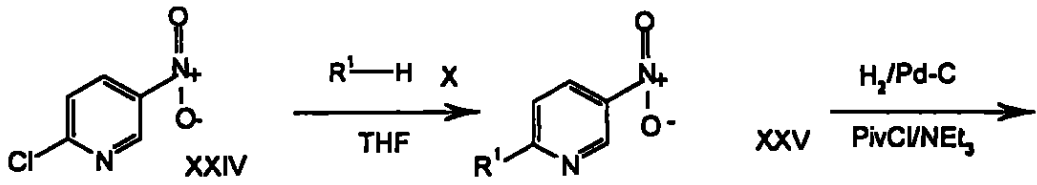


66

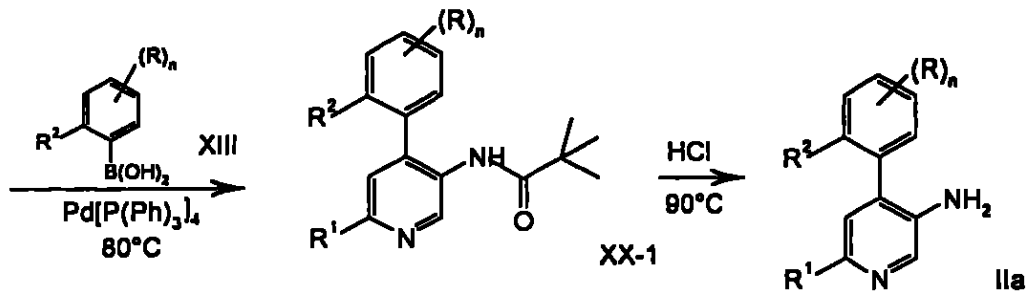
6A

Esquema 14

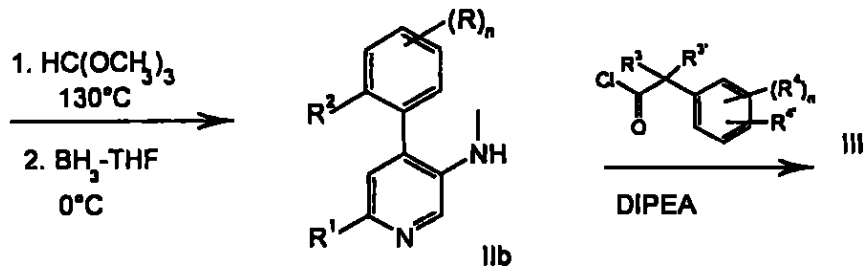
5



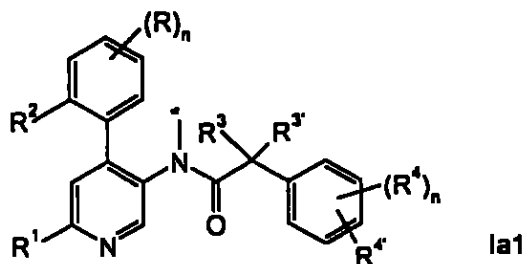
10



15



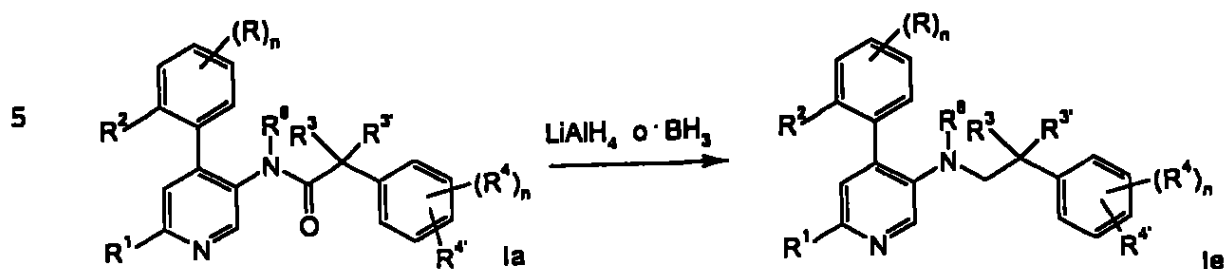
20



25

Los sustituyentes tienen los significados descritos anteriormente

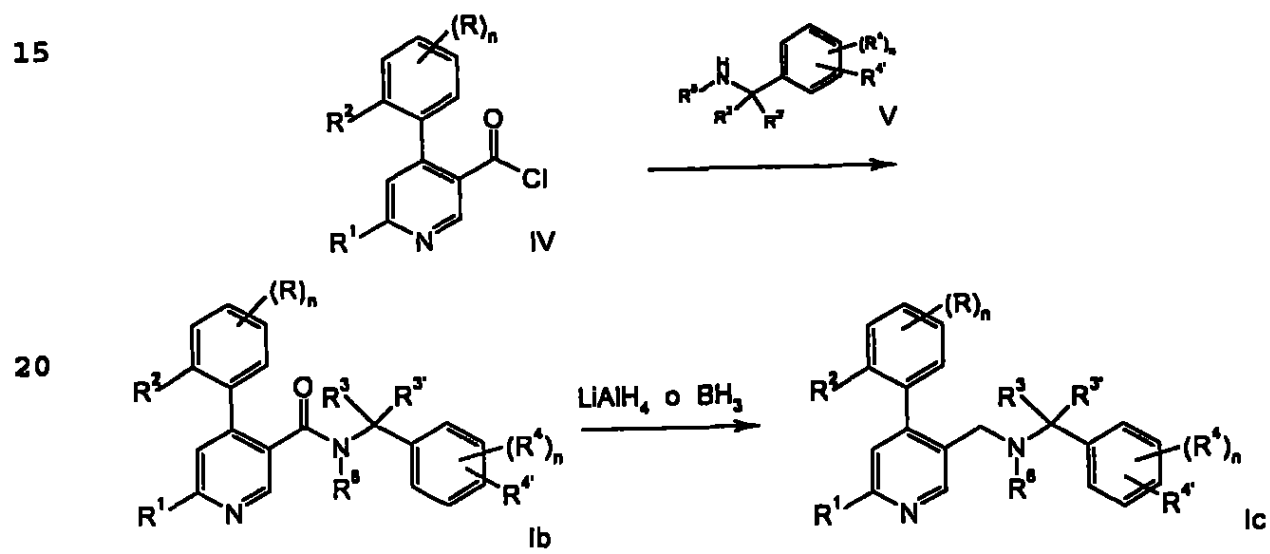
Esquema 15



10 1 o

Los sustituyentes tienen los significados descritos anteriormente

Esquema 16

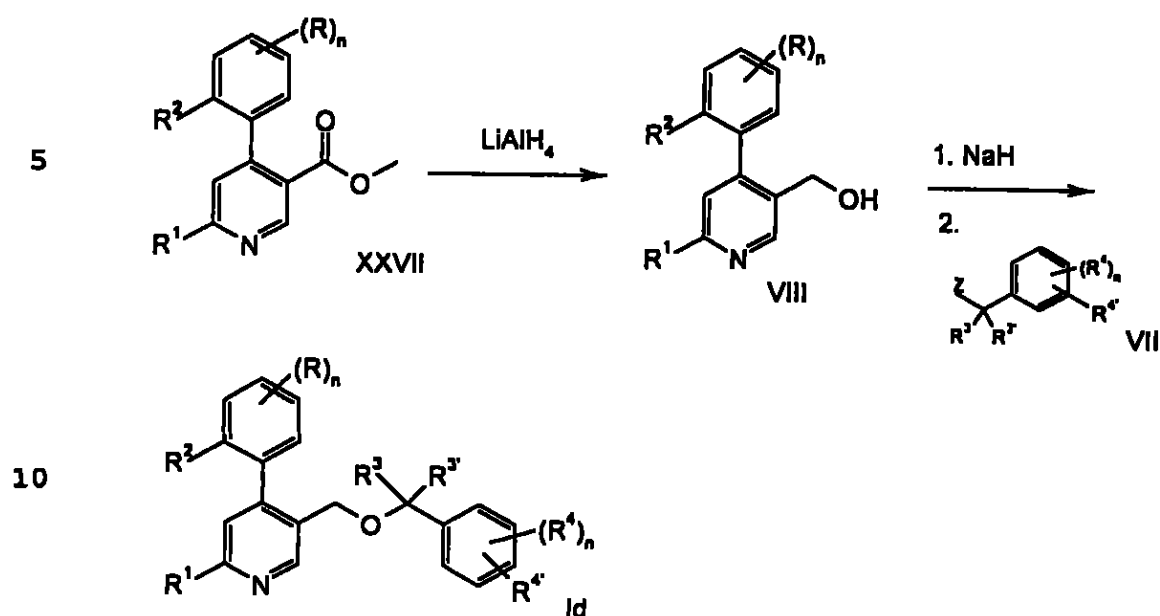


25

2 o

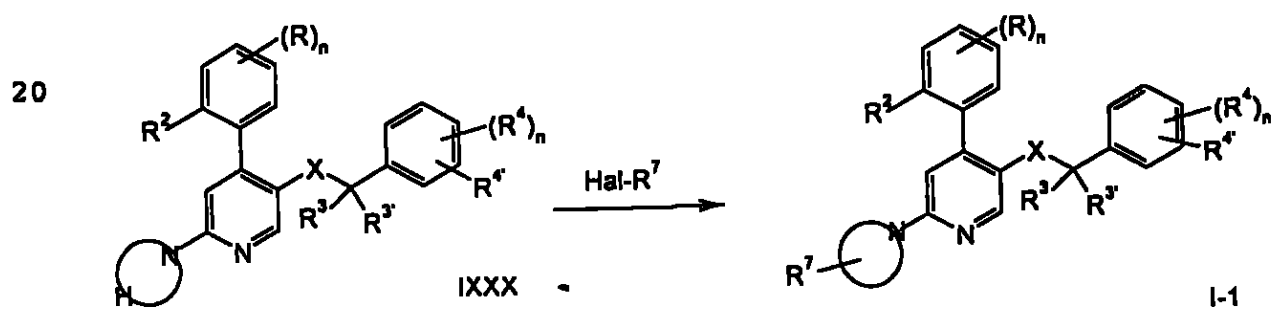
Los sustituyentes tienen los significados descritos anteriormente

Esquema 17



15 Los sustituyentes tienen los significados descritos anteriormente

Esquema 18



Los sustituyentes tienen los significados descritos anteriormente

Tal y como se ha mencionado anteriormente, los compues-

tos con fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valorables. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P).

Los compuestos se investigaron de acuerdo con los tests descritos más abajo.

La afinidad de los compuestos para el receptor de la NK1 se evaluó con receptores NK1 humanos en células CHO infectadas con el receptor NK-1 humano (utilizando el sistema de expresión del virus Semliki) y se marcó con [³H] sustancia P (concentración final 0,6 nM). Los ensayos de unión se realizaron en tampón HEPES (50 mM, pH 7,4) conteniendo BSA (0,04%), leupeptina (8 µg/ml), MnCl₂ (3mM) y fosforamida (2 µM). Los ensayos de unión consistieron en una suspensión de membranas de 250 µl (1,25x10⁵ células/tubo de ensayo), 0,125 µl de tampón de agente desplazante y 125 µl de [³H] sustancia P. Las curvas de desplazamiento se determinaron como mínimo con siete concentraciones del compuesto. Los tubos de ensayo se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente, después de los cuales el contenido de los tubos fue rápidamente filtrado bajo vacío a través de filtros GF/C prehumedecidos durante 60 minutos con PEI (0,3%) con lavados 2 x 2 ml de tampón HEPES (50mM, pH7,4). La radioactividad retenida en los filtros se cuantificó con un contador de centelleo. Todos los ensayos se realizaron por triplicado en como mínimo dos experimentos separados.

La afinidad del receptor de NK-1 para los compuestos

preferidos, expresada como pKi, está en el rango de 8,50-9,50 para los compuestos descritos.

5

10

15

Ejemplo nº	pKi
8	9.29
13	8.79
16	8.5
26	8.65
38	8.67
42	9.08
62	8.52
66	8.57
99	8.58
113	8.78

20

25

Los compuestos con fórmula I así como sus sales de adición ácidas farmacéuticamente utilizables, se pueden usar como medicamentos, es decir, como preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar vía oral, es decir, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina rígida o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, de todas formas, efectuarse también vía rectal, es decir, en forma de supositorios o vía parenteral, es decir, en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos con fórmula I así como sus sales de adición ácidas farmacéuticamente utilizables, pueden proce-

sarse con excipientes inertes inorgánicos u orgánicos, para la obtención de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina rígida. Lactosa, almidón de maíz o derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc,
5 pueden utilizarse como excipientes, es decir, para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina rígida.

Los excipientes adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

10 Los excipientes adecuados para la fabricación de soluciones y jarabes son por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los excipientes adecuados para las soluciones inyectables son por ejemplo agua, alcoholes, polioles,
15 glicerol, aceites vegetales, etc.

Los excipientes adecuados para supositorios son por ejemplo aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener
20 preservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humidificadores, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para la variación de la presión osmótica, tampones, agentes emmascarantes y antioxidantes. También pueden contener otras sustancias con valor terapéu-
25 tico.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y será, obviamente, ajustada a las necesidades individuales de cada caso en particular. En general, en el caso de la

administración oral podría ser apropiada una dosis diaria de 10 a 100 mg por persona de un compuesto con fórmula general I, a pesar de que el límite superior anterior puede sobrepasarse cuando sea necesario.

5 Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius. Los compuestos de los ejemplos 39, 54, 65, 81, 83, 92, 108, 109, 117 y 118 quedan fuera del alcance de la fórmula I presente.

10

Ejemplo 1

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroxietil-piperidin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

a) 6-cloro-N-metil-nicotinamida

15 A 50 g (317 mmol) de ácido 2-cloronicotínico se añadieron 230 ml (3,16 mol) de cloruro de tionilo a 0 °C. Después de calentar la mezcla a reflujo durante 2 horas, se eliminó el exceso de cloruro de tionilo por destilación. El residuo marrón aceitoso se disolvió en 250 ml de diclorometano. La solución se trató con gas metilamina a 0 °C hasta que no se observó reacción exotérmica. La suspensión resultante se diluyó con 1000 ml de diclorometano/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de 300 ml de diclorometano. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio y se concentró obteniéndose 53,2 g (98%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

25

MS m/e (+): 171 (M+H⁺, 15).

b) 6-Cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 3,41 g (20,0 mmol) de 6-cloro-N-metil-nicotinamida en 80 ml de tetrahidrofurano, se añadió gota a

gota a 0 °C 50 ml (50 mmol) una solución 1 M de cloruro de o-tolil magnesio en tetrahidrofurano. Después de completar la adición la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó 1,5 h. La mezcla se volvió a enfriar hasta 0 °C, y se adicionó gota a gota 5,7 ml (100 mmol) de ácido acético y una solución de 5,1 g (22 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 18 ml de tetrahidrofurano. Después de completar la adición la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadieron 30 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio, seguida por dilución con 1 l de acetato de etilo y 200 ml de agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 4 porciones de 250 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 3 pociones de 500 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se secaron con sulfato de sodio. Al concentrar se obtuvieron 5,44 g de aceite marrón-rojizo. La cromatografía en columna flash rindió 2,15 g (41,3 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS m/e (%): 260 (M +, 11). M.p. 91-93°C.

c) tert-butil éster del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperacina-1-carboxílico

Una mezcla de 8,31 g (31,9 mmol) de 6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, 6,53 g (35,0 mmol) de 1-tert-butoxicarbonil piperacina, 16,7 ml (95,6 mmol) de N-etildiisopropilamina y una cantidad catalítica de 4-(N,N-

dimetilamino)-piridina se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se disolvió en diclorometano y se lavó con dos porciones de 0,1 M de solución acuosa de ácido clorhídrico. Se secó con sulfato de sodio y se concentró obteniéndose 10,7 g de producto sin purificar. La cromatografía de columna flash rindió 6,28 g (48,0 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

MS m/e (%): 411 (M+H⁺, 100).

10 d) tert-butil éster del ácido 4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridin-2-il} piperacina-1-carboxílico

A una solución de 6,28 g (15,3 mmol) de éster tert-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoyl-4-o-tolil-piridin-2-il) piperacina-1-carboxílico en 250 ml de tetrahidrofurano se añadieron a 0°C 20 ml de una solución 1M de hexametildisilazida potásica (20 mmol) en tetrahidrofurano. Después de 30 min. se añadieron gota a gota 2,81 ml (15,3 mmol) de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo. La mezcla de reacción se dejó atemperar durante toda la noche.

La adición de agua y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M se siguió de la extracción con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna flash rindió 6,89 g (70,8 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 637 (M+H⁺, 100).

e) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperacina-1 -

il-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 6,60 g (104 mmol) del éster tert-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperacina-1-carboxílico y 8,40 ml (207 mmol) de metanol en 50 ml de acetato de etilo se añadieron gota a gota a 0 °C 14,7 ml (207 mmol) de cloruro de acetilo. Después de 4h la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se trató con solución 1 M de hidróxido de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para rendir 5,36 g de producto sin purificar. La cromatografía por columna flash rindió 4,86 g (87,4%) del producto del título como un sólido marrón pálido.

MS m/e (%): 537 (M+H⁺, 100).

f)N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-bromoacetil-piperacin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 0,30 g (0,56 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperacin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida en 4 ml de diclorometano se añadieron gota a gota consecutivamente a 10 °C 0,055 ml (0,62 mmol) de bromuro de bromoacetilo y 4 ml de solución acuosa de carbonato de sodio 2M. Después de 2h la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio y se concentró para rendir 0,36 g de producto sin purificar. La cromatografía de columna flash rindió 0,26 g (69%) del producto del título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 657 (M+H⁺, 100, 1 Br).

g) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroxiacetil-piperacin-1-il)-N-metil-4-otolil-nicotinamida

Una mezcla de 0,12 g (0,18 mmol) de N-(3,5-bis-trifluoro
5 metil-bencil)-6-(4-bromoacetilpiperacin-1-il)-N-metil-
4-o-tolil-nicotinamida, 1,2 ml 1-metil-2-pirrolidona y 0,2
ml de solución acuosa de bicarbonato sódico saturada a la
mitad se agitó a 100 °C durante toda la noche. Después de
enfriar a temperatura ambiente y diluir con agua, la mezcla
10 se extrajo con cinco porciones de tert-butil metil éter.
Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato
de sodio, se concentraron y se secaron bajo vacío (0,5
mbar) a 70 °C. La cromatografía por columna flash rindió 71
mg (64 %) del compuesto del título como un sólido blanco.
15 MS m/e (%): 595 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 2

**N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-
tolil-nicotinamida**

A una solución de 10,0 g (38,4 mmol) de 6-cloro-N-metil-
20 4-o-tolil-nicotinamida en 190 ml de tetrahidrofurano se
añadieron a 0 °C 46 ml de una solución 1 M (46 mmol) de hex-
ametildisilazida potásica en tetrahidrofurano. Después de
30 min. se añadieron gota a gota 8,5 ml (46 mmol) de bromuro
de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo a la suspensión resul-
25 tante. Después de completar la adición se retiró el baño de
agua-hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta
temperatura ambiente. Después de 2h la reacción se paró con
agua. La mezcla se ajustó hasta pH 3 con una solución

acuosa de ácido clorhídrico 1M y se agitó durante 10 min. La basificación con solución acuosa de hidróxido de sodio 1M hasta pH 8 se siguió de la concentración para eliminar el tetrahydrofurano. El residuo acuoso se extrajo con
 5 cuatro porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 21,4 g del producto sin purificar. La cromatografía de columna rindió 18,4 g (98,5 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

10 MS m/e (%): 485 ([M-H]⁺, 2).

Ejemplo 3

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-cianometil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

15 a)etil éster del ácido (RS)-(5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridin-2-yl)-ciano-acético

Una mezcla de 1,00 g (2,05 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, 0,44 ml (4,1 mmol) de cianoacetato de etilo y 0,46 g (4,1 mmol)
 20 de tert-butoxido de potasio en 2 ml de dimetilsulfóxido se agitó a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió 10 ml de una solución acuosa concentrada a la mitad de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos
 25 orgánicos combinados se lavaron con dos porciones de agua, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 1,2 g del producto sin purificar. La cromatografía flash rindió 0,681 g (58,8 %) del compuesto del título como espuma amarilla.

MS m/e (%): 563 (M⁺, 80).

b)N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-cianometil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 650 mg (1,15 mmol) del etil éster del ácido
5 (RS)-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilcarbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-ciano-acético y 0,20 g (4,6 mmol) cloruro de litio en dimetil sulfóxido húmedo se agitó a 120 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla se concentró en vacío. El residuo se disolvió en acetato de
10 etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con dos porciones de agua, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para obtener 595
15 mg del producto sin purificar. La cromatografía flash rindió 396 mg (69,9 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 492 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 4

20 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 1,00 g (2,05 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida en 10 ml de 2-butanona se añadieron a temperatura ambiente 1,1 g (7,2 mmol) de yoduro de sodio y 0,28 ml
25 (2,1 mmol) de ácido iódhídrico (57 % en agua). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico.

Las capas se separaron; la capa orgánica se lavó con agua, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para obtener 1,5 g del producto sin purificar. La cromatografía por columna flash rindió 1,11 g (93,6 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

MS m/e (%): 579 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 5

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico

- 10 Una mezcla de 100 mg (0,173 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, 21 mg (0,17 mmol) de ácido 4-piridilbórico, 5 ml de dimetoxietano y 5 ml de una solución acuosa 2M de carbonato de sodio se desoxigenó con tres ciclos de congelación-descongelación.
- 15 Después de la adición de 20 mg (0,017 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 60 h. Se enfrió a temperatura ambiente y seguidamente se diluyó con agua y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó
- 20 con agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía de columna rindió 59 mg (64 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.
- MS m/e (%): 530 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 6

- 25 Metil éster del ácido 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl] -4-o-tolil-piridin-2-carboxílico
- Una solución de 690 mg (1,19 mmol) de N-(3,5-bis-trifluoroetil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, 0,33 ml

78 85

(2,4 mmol) de trietilamina y 1,9 ml (48 mmol) de metanol en 10 ml de N,N-dimetilformamida se desoxigenó con tres ciclos de congelación-descongelación. Se llenó el frasco con monóxido de carbono gas de una bombona y prosiguiendo con la adición de 31 mg(0,12 mmol) de trifenilfosfina y 23 mg (0,102 mmol) de acetato de paladio (II). La mezcla de reacción se agitó durante 60 h bajo una atmósfera de monóxido de carbono gas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y con 3 porciones de tert-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía flash rindió 407 mg (66,8 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS m/e (%): 511 (M+H⁺, 100).

15

Ejemplo 7

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-hidroxiometil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 9 mg (4 mmol) de borohidruro de litio en 0,5 ml de dietil éter se añadió a una solución de 346 mg (0,678 mmol) de metil éster del ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]4-o-tolil-piridina-2-carboxílico en 0,6 ml de tolueno. La mezcla se calentó gradualmente hasta 100 °C, y se destiló el dietil éter. Después de calentar durante 2h a 100 °C la suspensión resultante se concentró. El residuo se trató con 5 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1M durante 5 min. La basificación con carbonato potásico se siguió de la extracción con tert-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentra-

20

25

ron. La cromatografía flash rindió 240 mg (73,4 %) del compuesto del título como un aceite marrón claro.

MS m/e (%): 481 (M-H, 6).

Ejemplo 8

5 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[hidroxi-(2-hidroxi-etil)-amino]-4-o-tolilpiridin-3-il}-N-metil-isobutiramida
a) 4-(5-Nitro-2-piridil)-morfolina

A una solución de 20 g (126 mmol) de 2-cloro-5-nitro
piridina en 150 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a
10 gota 27 ml (315 mmol) de morfolina durante 10 min. La
mezcla de reacción se dejó en reflujo 2 h adicionales. Des-
pués de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se
eliminó bajo vacío y el residuo se redisolvió en 200 ml de
acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 200 ml de
15 solución 1 N de bicarbonato de sodio, se secó (sulfato de
magnesio) y se evaporó para obtener 27,3 g (cuantitativo)
del compuesto del título como un sólido amarillo.

M.p. 142-143 °C.

b) 2,2-Dimetil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida

20 A una solución de 27,3 g (126 mmol) de 4-(5-nitro-2-
piridil)-morfolina en 600 ml de metanol se añadieron 2,5 g
de paladio al 10% sobre carbono activado. La mezcla de
reacción se hidrogenó (temperatura ambiente hasta 45 °C, 1
bar) hasta que la cantidad teórica de hidrógeno se recuperó
25 (aproximadamente 3 h). El catalizador se filtró y se lavó
dos veces con porciones de 100 ml de metanol. El filtrados
se evaporaron bajo vacío para obtener 22,6 g de un aceite
púrpura el cual consistió hasta el 95 % en el derivado de
anilina deseado de acuerdo con el análisis realizado con

cromatografía de capa fina.

Este producto sin purificar se disolvió en una mezcla de 240 ml de tetrahydrofurano y 60 ml de dietil éter. Después de enfriar a 0 °C, se añadieron 26 ml (189 mmol) de trietilamina en una porción. Se continuó en agitación mientras se añadieron gota a gota 23 g (189 mmol) de cloruro de pivaloilo en un período de 10 min. El baño de agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, el solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se suspendió en 200 ml de solución 1N de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo tres veces con porciones de 200 ml de diclorometano, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó.

La recristalización del residuo sólido a partir de acetato de etilo/hexano 1:8 rindió 28,6 g (86 %) del compuesto del título como cristales blancos.

MS m/e (%): 264 (M+H⁺, 100).

c)N-(4-Yodo-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2,2-dimetil-propionamida

A solución de 28,4 g (108 mmol) de 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)propionamida y 49 ml (324 mmol) de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina bajo argón en 600 ml de tetrahydrofurano se enfrió en un baño de hielo seco hasta -78 °C. Después de 1 h, se añadieron gota a gota 202 ml (324 mmol) de una solución de n-butillitio 1,6 N en hexano. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -35 °C durante durante toda la noche. Después de enfriar nuevamente a -78 °C, se añadieron gota a gota durante 15

81 83

min 37 g (146 mmol) de yodo disueltos en 60 ml tetrahydrofurano. El baño de hielo seco se substituyó por un baño de hielo y se añadió durante 10 min una solución de 90 g (363 mmol) de tiosulfato de sodio pentahidratado en 250 ml de agua cuando la temperatura de la mezcla de reacción había alcanzado 0 °C. Después, se añadieron 1000 ml de dietil éter y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con 500 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. La cromatografía flash rindió 15,6 g (37 %) del compuesto del título como un aceite marrón claro que cristalizó al dejar a temperatura ambiente.

MS m/e (%): 389 (M⁺, 71), 358 (25), 304 (43), 57 (100).

15 d) 2,2-Dimetil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-propionamida

Una mezcla de 3,50 g (9,0 mmol) de N-(4-yodo-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2,2-dimetilpropionamida, 35 ml de tolueno, 18 ml de solución 2 N de carbonato de sodio, 312 mg (0,27 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 1,34 g (9,9 mmol) de ácido o-tolilbórico se calentó bajo argón a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase acuosa se separó y se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de solución salina, se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron. La purificación por cromatografía flash rindió 3,23 g (cuantitativo) del compuesto del título como espuma blanca.

MS m/e (%): 354 (M+H⁺, 100).

e) 6-Morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-ilamina

Una suspensión de 2,93 g (8,28 mmol) de 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-propionamida en 80 ml de una solución 3 N de ácido clorhídrico y 5 ml de 1-propanol se calentó hasta 90-95°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con tres porciones de 20 ml de dietil éter y se filtró sobre celite. El filtrado se diluyó con 20 ml agua y se ajustó hasta pH 7-8 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio al 28 % y se enfrió con hielo. El producto se extrajo con cuatro porciones de 100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml solución salina, se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron para obtener 2,31 g (cuantitativo) del compuesto del título como espuma blanca.

MS m/e (%): 269 (M⁺, 100).

f) Metil-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-amina

Una solución de 2,24 g (8,3 mmol) de 6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-ilamina en 17 ml de ortoformato de trimetilo y 3 gotas de ácido trifluoroacético se calentó durante 2 h a 130°C. La mezcla de reacción se evaporó y se secó bajo vacío durante 30 min. El aceite residual se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano y se añadió gota a gota enfriando con hielo a 630 mg (16,6 mmol) de hidruro de aluminio litio en 20 ml tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C nuevamente y se acidificó (pH 1-2) mediante la adición de una solución al 28% de ácido clorhídrico. Des-

pués de agitar durante 5 min, se añadió una solución de hidróxido de sodio al 28% para alcanzar un pH de 10. La solución se filtró sobre celite, se evaporó y se purificó mediante cromatografía flash para obtener 1,56 g (66 %) del compuesto del título como espuma blanca.

MS m/e (%): 283 (M⁺, 100).

g) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)

Una solución de 1,46 g (5,15 mmol) de metil-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-amina y 1,32 ml (7,73 mmol) de N-etildiisopropilamina en 15 ml de diclorometano se enfrió en un baño de hielo y se añadieron gota a gota 1,8 g (5,67 mmol) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metilpropionilo. La mezcla de reacción se calentó hasta 35-40°C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente nuevamente y se agitó con 25 ml solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 2,9 g (cuantitativo) del compuesto del título como cristales blancos. P.f. 131-132°C.

h) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-etilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

Una mezcla de 1,0 g (1,76 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida, 100 mg (0,48 mmol) clorhidrato de rutenio(III), 832 mg (3,87 mmol) de periodato de sodio, 3,5

ml de tetracloruro de carbono, 3,5 ml de acetonitrilo y 5,3 ml de agua se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano, la capa orgánica se separó, se lavó con solución de hidrogenosulfito sódico y se filtró sobre celite. A el filtrado se añadieron 10 ml solución de hidróxido de potasio 1N y 20 ml metanol. Después de calentar la mezcla durante 1 h a 40°C, los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 352 mg (37 %) del compuesto del título como espuma marrón claro.

MS m/e (%): 540 (M+H⁺, 100).

1) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(hidroxi-(2-hidroxi-etil)-aminol-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 500 mg (0,93 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-etilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida en 5 ml de diclorometano se añadió enfriando con hielo una solución de 240 mg (0,97 mmol) de ácido cloroperbenzoico (ca. 70 %) en 5 ml de diclorometano. Después de agitar durante 2 h a 0°C, la mezcla de reacción se lavó dos veces con una solución de carbonato de sodio saturada, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó. El material sin purificar se suspendió en una mezcla de diclorometano y hexano, se filtró y se secó bajo vacío para obtener 345 mg (62 %) del compuesto del título como cristales blancos.

MS m/e (%): 556 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 9

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-

[hidroxi-(2-hidroxi-etil)-amino]-piridin-3-il}-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como una espuma marrón claro con un rendimiento comparable, de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-{6-[hidroxi-(2-hidroxi-etil)-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il} -N-metilisobutiramida utilizando ácido 2-clorofenilbórico en lugar de ácido -tolilbórico en el apartado d).

10 MS m/e (%): 576 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 10

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(3-oxo-morfolin-4-il)-4-o-tolilpiridin-3-il]-isobutiramida

A una suspensión enfriada con hielo de 1,2 g (7,12 mmol) de hidróxido de rutenio(IV) en una mezcla de 50 ml de tetracloruro de carbono y 50 ml de agua se añadieron 9,0 g (42 mmol) de periodato de sodio. Después de agitar durante 30 min la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con porciones de 10 ml de tetracloruro de carbono. Las capas orgánicas combinadas se filtraron sobre celite, se enfriaron a 0°C y se añadieron lentamente a una solución enfriada con hielo de 2,0 g de (3,54 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida en 20 ml de tetracloruro de carbono. La mezcla se agitó durante 15 min adicionales a 0°C, se filtró sobre celite y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y rindió 704 mg (34 %) del compuesto del título como una espuma in-

colora.

MS m/e (%): 580 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 11

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(3-
5 oxo-morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón
claro con un rendimiento comparable, de acuerdo con los
procedimientos descritos anteriormente para la preparación
de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-etil-N-[6-(3-oxo-
10 morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida.

MS m/e (%): 600 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 12

(5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-
metil-amino}4-o-tolil-piridin-2-ilcarbamoil)-metil éster
15 del ácido acético

a)N-2-Bencil-N5-metil-4-o-tolil-piridina-2,5-diamina

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedi-
mientos descritos más arriba para la síntesis de metil-(6-
morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-amina.

20 MS m/e (%): 304 (M+H⁺, 100).

b)Bencil éster del ácido Bencil-(5-metilamino-4-o-tolil-
piridin-2-il)-carbámico

A una solución de 2,03 g (6,7 mmol) de N²-bencil-N⁵-metil-4-
o-tolil-piridina-2,5-diamina en 100 ml de diclorometano y
25 40 ml de N-etildiisopropilamina se añadió gota a gota a 0°C
una solución de 2,1 ml (14,09 mmol)de cloroformato de ben-
cilo en 50 ml de diclorometano. Después de agitar durante 2
h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se lavó con

87 89

agua (2 x 50ml), solución salina (50 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. La cromatografía del residuo rindió 2,36 g (80 %) del compuesto del título como cristales marrón pálido. P.f.110-112°C.

5 MS m/e (%): 438 (M+H⁺, 100).

c) Bencil éster del ácido bencil-(5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-carbámico

A una solución de 1,075 g (2,5 mmol) de bencil éster del
10 ácido bencil-(5-metilamino-4-o-tolil-piridin-2-il)carbámico en 10 ml de diclorometano y 1 ml de N-etildiisopropilamina se añadió gota a gota a 0°C una solución de 1,15 g (3,5 mmol) del cloruro del ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propiónico en 2 ml de diclorometano y la
15 mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se lavó con agua (20 ml), solución saturada de hidrogenocarbonato sódico acuoso (20 ml) y solución salina (20 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. La cromatografía del residuo rindió 1,15 g (62 %) del com-
20 puesto del título como un aceite amarillo.

MS m/e (%): 720 (M+H⁺, 100).

d) N-(6-Bencilamino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida

A una solución de 973 mg (1,35 mmol) del bencil éster del
25 ácido bencil-(5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-carbámico en 13 ml de metanol y 1 ml de N,N-dimetilformamida se añadió 40 mg 10 % paladio en carbono activado y la mezcla

se hidrogenó (temperatura ambiente, 1 bar) durante 1 h. La filtración del catalizador y la evaporización del filtrado rindió 795 mg (cuantitativo) del compuesto del título como un aceite amarillo.

5 MS m/e (%): 586 (M+H⁺, 100).

e) N-(6-amino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metilisobutiramida

Una solución de 750 mg (1,28 mmol) de N-(6-bencilamino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-N-

10 metil-isobutiramida en 25 ml de una solución de ácido clorhídrico 5 N en etanol se evaporó hasta secar y el residuo se disolvió en 30 ml de metanol y se hidrogenó en presencia de 60 mg de paladio al 10 % en carbono activado (temperatura ambiente, 10 bar) durante 20 h. Después de la
15 filtración del catalizador y la evaporización del solvente el residuo se disolvió en 30 ml de acetato de etilo, se lavó dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico acuoso y se secó (sulfato de magnesio). La evaporización de la solución rindió 514 mg (81%) del compuesto del
20 título como cristales marrón pálido.

MS m/e (%): 496 (M+H⁺, 100).

f) (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil-metilamino]-4-o-tolil-piridin-2-ilcarbamoil}-metil éster del ácido acético

25 A una solución de 100 mg (0,20 mmol) N-(6-amino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida en 3 ml de diclorometano se añadieron 27 mg (0,21 mmol) de N-etildiisopropilamina y 30 mg (0,21 mmol)

de cloruro de acetil acetóxido. Después de agitar durante toda la noche, el solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 62 mg (52 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

5 MS m/e (%): 618 (M+Na⁺, 19), 596 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 13

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-acetilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 30 mg (0,05 mmol) de (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-ilcarbamoil)-metil éster del ácido acético en 2 ml de tetrahidrofurano se añadieron 2 ml de una solución 1N de hidróxido de sodio a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min, se añadió acetato de etilo, la fase acuosa se separó y la capa orgánica se secó (sulfato de sodio). Después de la evaporización del residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 15 mg (54 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 576 (M+Na⁺, 19), 554 (M+H⁺, 100).

20

Ejemplo 14

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(hidroxiacetil-metil-amino)-4-o-tolilpiridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 70 mg (0,12 mmol) del (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-ilcarbamoil)-metil éster del ácido acético en 4 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota a temperatura ambiente bajo argón 0,13 ml (0,12 mmol) de una solución 1 M de hexametildisilazida potásica en tetrahidro-

furano. Se continuó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente y se añadieron 17 mg (0,12 mmol) de yoduro de metilo. Después de agitar durante toda la noche, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo con dietil éter. La capa de dietil éter se secó con sulfato de sodio, se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 12 mg (18 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 590 (M+Na⁺, 31), 568 (M+H⁺, 100).

10

Ejemplo 15

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 100 mg (0,20 mmol) de N-(6-amino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida en 3 ml de piridina se añadieron 54 mg (0,50 mmol) de trimetilclorosilano a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min, esta mezcla se añadió lentamente con agitación a 155 mg (1,0 mmol) de cloruro de succinilo y se continuó en agitación durante toda la noche. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 29 mg (25 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

15

20

MS m/e (%): 600 (M+Na⁺, 16), 578 (M+H⁺, 100).

25

Ejemplo 16

(5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metilpropionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2il)-ciclopropanocarbonil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

A una solución de 100 mg (0,20 mmol) de N-(6-amino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida en 3 ml de diclorometano se añadieron 29 mg (0,21 mmol) de N-etildiisopropilamina y 46 mg (0,44 mmol) de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico a 0°C. Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, el solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 80 mg (63 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

10 MS m/e (%): 654 (M+Na⁺, 30), 632 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 17

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 4-o-tolil-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento comparable, de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico utilizando ácido 3-piridilbórico en lugar de ácido 4-piridilbórico.

15

20 MS m/e (%): 530 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 18

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-metoxi-fenil)-N-metil-4-o-tolil nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 99% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico utilizando ácido 2-

25

metoxifenilbórico en lugar de ácido 4-piridilbórico.

MS m/e (%): 559 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 19

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-metoxi-fenil)-N-

5 metil-4-o-tolilnicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso amarillo claro con rendimiento del 81% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 4-o-tolil-
10 [2,4']bipiridinil-5-carboxílico utilizando ácido 4-metoxifenilbórico en lugar de ácido 4-piridilbórico.

MS m/e (%): 559 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 20

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-metoxi-fenil)-N-

15 metil-4-o-tolil nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 90% de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 4-o-
20 tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico utilizando ácido 4-metoxifenilbórico en lugar de ácido 4-piridilbórico.

MS m/e (%): 559 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 21

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-fenil)-N-

25 metil-4-o-tolilnicotinamida

A una solución de 80 mg (0,14 mmol) de N-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-metoxifenil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida en 1,5 ml de diclorometano se añadieron gota a

gota a 0°C 0,17 ml de una solución 1 M de tribromur de boro en diclorometano (0,17 mmol). Se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron agua y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. Después de 5 min la mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía de columna rindió 67 mg (86 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 545 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 22

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-fenil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento comparable, de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-fenil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida utilizando N-3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-6-(3-metoxi-fenil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-metoxi-fenil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida.

MS m/e (%): 545 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 23

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroxifenil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 80 mg (0,14 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-metoxifenil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida en 1,5 ml de diclorometano se añadieron gota a

gota a 0°C 0,43 ml de una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (0,43 mmol). El baño para enfriar se retiró y la mezcla se agitó a 35°C durante toda la noche. Se añadieron agua y una solución acuosa de ácido
5 clorhídrico 1 M. Después de 5 min la mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía de columna rindió 63 mg (81 %) del compuesto del
10 título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 545 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 24

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

15 a) 5-Bromo-2-cloro-piridina

A una solución de 15,0 g (75,8 mmol) de 5-bromo-2-metoxipiridina en 90 ml de N,N-dimetilformamida seca, se añadieron lentamente a 0°C 21,2 ml (227 mol) de oxicloruro de fósforo. Después de completar la adición, la mezcla de
20 reacción se calentó hasta 110°C durante un período de 30 min. A esta temperatura la reacción empezó a ser exotérmica. El baño caliente se retiró parcialmente, de forma que la temperatura interna no superase los 120°C. Cuando la temperatura interna empezó a disminuir se calentó de nuevo,
25 y la mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura interna de 100 - 110°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el condensador de reflujo se intercambió con un condensador claisen, y el compuesto del título se aumentó como una mezcla con N,N-dimetilformamida medi-

ante destilación por vacío 40-50°C (1-10 mbar). El destilado se diluyó con ciclohexano y se lavó con dos porciones de agua. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con ciclohexano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 11,0 g (76 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS m/e, cluster del isótopo (%): 191 (M +, 75), 193 (100), 195 (24).

b) 5-Bromo-2-cloro-4-yodo-piridina

10 A una solución de 12 ml (83 mmol) de diisopropilamina en 80 ml de tetrahidrofurano seco se añadió a -78°C 52 ml de una solución de n-butililitio en hexanos (1,6 M, 83 mmol) durante un período de 15 min bajo argón. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min. Se añadió una solución de 15,2 g

15 (79,0 mmol) de 5-bromo-2-cloro-piridina en 160 ml de tetrahidrofurano seco a una velocidad tal que la temperatura interna no sobrepasó los -70°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 h. Una solución de 24 g (95 mmol) de yodo en 160 ml de tetra-

20 rahidrofurano seco se añadió a una velocidad tal que la temperatura interna no sobrepasó los -70°C. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -10°C y se trató con 120 ml de una solución acuosa de tiosulfato de sodio (1 M, 120

25 mmol). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución de hidróxido de amonio saturada, se secaron con sulfato de sodio y se

concentraron. El residuo se disolvió en heptano caliente y se dejó durante toda la noche. La filtración del precipitado y el secado en vacío rindió 19,3 g (77 %) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

5 MS m/e (%): 318 (M⁺, 100).

c) 5-Bromo-2-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridina

Una mezcla de 10,8 g (33,9 mmol) de 5-bromo-2-cloro-4-yodopiridina, 5,84 g (37,3 mmol) de ácido 2-clorofenilbórico, 200 ml dimetoxietano y 50 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2M se desoxigenó con tres ciclos de congelación-descongelación. Después se adicionó 381 mg (1,70 mmol) de acetato de paladio (II) y 917 mg (3,39 mmol) de trifenilfosfina y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y seguidamente se diluyó con agua y se extrajo con dos porciones de tert-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 7,74 g (75 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS m/e, cluster del isótopo (%): 301 (M⁺, 60), 303 (100), 305 (45).

d) etil éster del ácido 6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-nicotínico

A una solución de 2,00 g (6,60 mmol) de 5-bromo-2-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridina en 66 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota a -100°C bajo argón 4,3 ml de una solución de n-butilitio en hexanos (1,6 M, 6,9 mmol). La cromatografía de capa fina mostró un intercambio completo

con bromuro-litio pasados 5 min. Después se adicionó 0,71 ml (7,3 mmol) de cloroformato de etilo y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta -78°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó
5 calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Se paró con una pequeña cantidad de agua y seguidamente se diluyó con tert-butil metil éter y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía de columna rindió 1,66 g
10 (85 %) del compuesto del título como sólido amarillo claro. MS m/e (%): 295 (M +, 97), 250 ([M-OEt] +, 100).

e) Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-nicotínico

Una mezcla de 3,20 g (10,8 mmol) del etil éster del ácido 6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-nicotínico, 50 ml de dioxano y 50
15 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La dilución con agua se siguió del lavado con dos porciones de tert-butil metil éter. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. Las capas
20 acuosas combinadas se acidificaron hasta pH 2 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2M y se extrajo con cuatro porciones de tert-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 2,90 g (100 %) del compuesto del título
25 como un sólido blanquecino.

MS(ISN) m/e (%): 266 ([M-(H⁺)]-, 100).

f) tert-butil éster del ácido [6-Cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-carbámico

Una mezcla de 650 mg (2,42 mmol) de ácido 6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-nicotínico, 0,54 ml (2,42 mmol) difenilfosforil azida, 0,34 ml (2,42 mmol) de trietilamina y 8 ml de tertbutanol se calentó a reflujo durante 1 h. Se enfrió
5 hasta temperatura ambiente y se siguió de la evaporización del solvente bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución salina. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio
10 y se concentró. La cromatografía de columna rindió 695 mg (85 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 339 (M+H⁺, 76).

g)tert-butil éster del ácido [6-Cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbámico

15 A una solución de 1,21 g (3,57 mmol) de tert-butil éster del ácido [6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-carbámico en 35 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron a temperatura ambiente 0,18 g (3,7 mmol) de hidruro de sodio (55 % dispersión en aceite mineral). Después de 30 min se
20 añadieron 0,25 ml (3,9 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La reacción se paró se siguió de la extracción con tert-butil metil éter. La capa orgánica se lavó con dos porciones de agua, y las capas acuosas combinadas se extrajeron con dos porciones de
25 tert-butil metil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 1,26 g (100 %) del compuesto del título como una masa amorfa amarillo claro.

99 101

MS m/e (%): 353 (M+H⁺, 92).

h) [6-Cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

Una solución de 1,26 g (3,55 mmol) del tert-butil éster del ácido [6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbámico y 3,34 ml (42,8 mmol) de ácido trifluoroacético en 11 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La adición de solución acuosa de carbonato de sodio 2M se siguió de la extracción con dos porciones de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 0,89 g (99 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

MS m/e (%): 253 (M+H⁺, 100).

i) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 180 mg (0,711 mmol) de [6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]metil-amina en 7 ml de tetrahidrofurano seco se añadió a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón 0,86 ml de una solución 0,91 M (0,78 mmol) de hexametildisilazida potásica en tetrahidrofurano. Después de 45 min se añadieron 295 mg (0,924 mmol) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-propionil. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se paró con agua y seguidamente se diluyó con tert-butil metil éter y se lavó con solución acuosa de carbonato de sodio 2M y solución salina. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con dos porciones de tert-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía

flash rindió 254 mg (67 %) del compuesto del título como sólido amarillo claro.

A una solución de 180 mg (0,711 mmol) de [6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]metil-amina en 7 ml de tetrahi-
 5 drofurano seco se añadió a temperatura ambiente bajo at-
 mófera de argón 0,86 ml de una solución 0,91 M (0,78 mmol)
 de hexametildisilazida potásica en tetrahidrofurano. Des-
 pués de 45 min se añadieron 295 mg (0,924 mmol) de cloruro
 de 2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-propionil. La
 10 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
 3 h. La reacción se paró con agua y seguidamente se diluyó
 con tert-butil metil éter y se lavó con solución acuosa de
 carbonato de sodio 2M y solución salina. Las capas acuosas
 combinadas se extrajeron con dos porciones de tert-butil
 15 metil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron
 con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía
 flash rindió 254 mg (67 %) del compuesto del título como
 sólido amarillo claro.

MS m/e (%): 535 (M+H⁺, 100).

20

Ejemplo 25

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-yodo-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

Una mezcla de 250 mg (0,467 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-
 25 3-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 24), 250 mg (1,64 mmol) yoduro de sodio y 0,12 ml (0,99 mmol) ácido iod-
 hídrico (57 % en agua) en 5 ml 3-metil-2-butanona se cal-
 entó a 80°C durante 5 h en un tubo sellado. Después de en-

friar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con tert-butil metil éter y se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía por columna flash rindió 218 mg (48 %) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

MS m/e (%): 627 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 26

10 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-cloro-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metilisobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento comparable, de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-[6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 24) utilizando ácido o-tolilbórico en lugar de ácido 2-clorofenilbórico en el apartado c).

MS m/e (%): 514 (M⁺, 5).

20 Ejemplo 27

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metilisobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 58% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-yodo-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 25) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-cloro-4-o-tolil-piridin-3-

il)-N-metilisobutiramida (Ejemplo 26) en lugar de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

MS m/e (%): 606 (M +, 13).

5

Ejemplo 28

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de

10

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(2-cloro-fenil)piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 24) utilizando ácido (4-fluoro-2metilfenil)bórico en lugar de ácido 2-clorofenilbórico en el apartado c).

Ejemplo 29

15

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-yodo-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-yodo-

20

piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 25) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metilisobutiramida en lugar de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

25

Ejemplo 30

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón

claro con un rendimiento comparable, de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 24) utilizando ácido 4-fluorofenilbórico en lugar de ácido 2-clorofenilbórico en el apartado c).

MS m/e (%): 519 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 31

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-yodo-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 25) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 30) en lugar de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(2-clorofenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

Ejemplo 32

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-N-metilnicotinamida

A una solución de 300 mg (1,12 mmol) de ácido 6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-nicotínico (Ejemplo 24, paso e)) en 12 ml de diclorometano se añadieron a 0°C 0,15 ml (1,7 mmol) de cloruro de oxalilo y una gota de N,N-dimetilformamida. Después de completar la adición la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se

redisolvió en 6 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a una solución de 432 mg (1,68 mmol) de (3,5-bis--trifluorometil-bencil)-metil-amina, 0,39 ml (2,2 mmol) de N-etildiisopropilamina y 7 mg (0,06 mmol) de 4-(N,N-dimetilamino)piridina en 6 ml de diclorometano a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con dos porciones de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con dos porciones de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. Las capas acuosas básicas combinadas se extrajeron con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 475 mg (84 %) del compuesto del título como una masa amorfa amarillo claro.

MS m/e (%): 507 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 33

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-4-(2-cloro-fenil)-6-yodo-N-metil-nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como una masa amorfa marrón claro con un rendimiento del 21% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 4) utilizando N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-N-metil-nicotinamida (Ejemplo 32) en lugar de N-(3,5-bis-

trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-
4-o-tolilnicotinamida.

MS m/e (%): 599 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 34

5 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-N-metil nicotinamida

a) ácido 6-Cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-nicotínico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino
con rendimientos comparables de acuerdo con los procedi-
10 mientos descritos anteriormente para la preparación de
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-fenil)nicotínico (Ejemplo 24, paso
e)) utilizando ácido (4-fluoro-2-metilfenil)bórico en lugar
de ácido 2-clorofenilbórico en el apartado c).

MS(ISO) m/e (%): 264 ([M-(H⁺)]-, 100).

15 b) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-N-metil nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con
un rendimiento del 92% de acuerdo con el procedimiento
descrito anteriormente para la preparación de N-(3,5-bis-
20 trifluorometil-bencil)-6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-N-metil-
nicotinamida (Ejemplo 32) utilizando ácido 6-cloro-4-(4-
fluoro-2-metil-fenil) nicotínico en lugar de ácido 6-cloro-
4-(2-cloro-fenil) nicotínico.

MS m/e (%): 505 (M+H⁺, 100).

25 Ejemplo 35

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-4-(4-fluoro-2-metil-
fenil)-6-yodo-N-metilnicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso

108
106

amarillo con un rendimiento del 50% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil nicotinamida (Ejemplo 4) utilizando N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-N-metil-nicotinamida (Ejemplo 34) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida.

MS m/e (%): 597 (M+H⁺, 100).

10 Ejemplo 36

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-4-(4-fluoro-fenil)-N-metil-nicotinamida

a) ácido 6-cloro-4-(4-fluoro-fenil)-nicotínico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento comparable, de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de ácido 6-cloro-4-(2-cloro-fenil)nicotínico (Ejemplo 24, paso e)) utilizando ácido 4-fluorofenilbórico en lugar de ácido 2-clorofenilbórico en el apartado c).

20 MS (ISN) m/e (%): 250 ([M-(H⁺)]⁺, 100).

b) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-4-(4-fluoro-fenil)-N-metilnicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 98% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-N-metil-nicotinamida (Ejemplo 32) utilizando ácido 6 cloro-4-(4-fluoro-fenil) nicotínico en lugar de ácido 6-cloro-4-(2-

cloro-fenil) nicotínico.

MS m/e (%): 491 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 37

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-4-(4-fluoro-fenil)-

5 6-yodo-N-metil nicotinamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 4) utilizando N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-4-(4-fluorofenil)-N-metil-nicotinamida (Ejemplo 36) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida.

Ejemplo 38

6-(5-Acetil-tiofen-2-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-

15 N-metil-4-o-tolil nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 94% de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5 carboxílico (Ejemplo 5) utilizando ácido 5-acetil-2-tiofenobórico en lugar de ácido 4-piridilbórico.

MS m/e (%): 577 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 39

25 (RS)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-[5-(1-hidroxietil)-tiofen-2-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 50 mg (0,087 mmol) de 6-(5-acetil-tiofen-2-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-

nicotinamida (Ejemplo 38), 7 mg (0,2 mmol) de borohidru-
de sodio en 1 ml de etanol y una pequeña cantidad de tetra-
hidrofurano se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La
reacción se paró mediante la adición de agua, seguido por
5 la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N.
La mezcla se gasificó con carbonato de sodio y se extrajo
con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgáni-
cos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtra-
ron y se concentraron para obtener 48 mg (96 %) del com-
10 puesto del título como un sólido ligeramente amarillo.
MS m/e (%): 579 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 40

**N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(3,5-dimetil-isoxazol-
4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida**

15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón
claro con un rendimiento del 83% de acuerdo con el procedi-
miento descrito anteriormente para la preparación de la
metil amida del ácido 4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-
carboxílico utilizando ácido 3,5-dimetilisoxazol-bírico en
20 vez de ácido 4-piridílbórico.

MS m/e (%): 548 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 41

**tert-butil éster del .ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-3'-6'-dihidro-2'H-**

25 **[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido naranja
claro con un rendimiento del 61% de acuerdo con el procedi-
miento descrito arriba para la preparación de 3,5-bis-

trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 4-o-tolil-
[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (Ejemplo 5) utilizando
tert-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-
[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-
5 carboxílico envez de ácido 4-piridilbórico.
MS m/e (%): 634 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 42

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4- -
tolil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-
10 carboxílico

Una solución de 258 mg(0,407 mmol)del tert-butil éster de
5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4-o-
tolil-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico
(Ejemplo 41), y 0,26 ml (3,2 mmol) de ácido trifluoroacé-
15 tico en 2ml de diclorometano se calentó a reflujo durante
4h. después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se
diluyó con diclorometano y se lavó con solución 1N de hi-
dróxido de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con tres
porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combi-
20 nados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.
La cromatografía de columna rindió 135 mg (62 %) del com-
puesto del título como un sólido marrón claro.
MS m/e (%): 534 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 43

25 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 1'-
Ciclopropilmetil-4-o-tolil-1',2',3',6'-tetrahidro-
[2,4']bipiridinil-5-carboxílico

Una mezcla de 60 mg(0,11 mmol)de la (3,5-bis-trifluoro

112
110

metil-bencil)-metilamida del ácido 4-o-tolil-1',2',3',6'-
tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5 carboxílico (Ejemplo 42),
0,011 ml (0,11 mmol) de (bromometil)ciclopropano y 19 mg
(0,14 mmol) de carbonato potásico en 1,5 ml de acetonitrilo
5 se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se
diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa
acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo.
Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato
de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna
10 rindió 28 mg (42 %) del compuesto del título como un sólido
marrón claro.

MS m/e (%): 588 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 44

**Metil éster del ácido 4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-
15 bencil)-metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridin-2-il}benzoico**
Una mezcla de 200 mg (0,346 mmol) de N-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-
nicotinamida (Ejemplo 4), 95 mg (0,52 mmol) de ácido 4-
metoxycarbonilfenilbórico y 155 mg (0,692 mmol) de fosfato
20 de potasio en 4 ml de dioxano se desoxigenó con tres ciclos
de congelación-descongelación. Después se adicionó 9,5 mg
(0,010 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y
0,0025 ml (0,02 mmol) de trimetil fosfato y la mezcla de
reacción se agitó a 95°C durante 5 h. Se enfrió hasta tem-
25 peratura ambiente y seguidamente se diluyó con tert-butil
metil éter, se filtró sobre Decalite y se evaporó el sol-
vente en vacío. La cromatografía de columna rindió 50 mg
(25 %) del compuesto del título como un sólido marrón

claro.

MS m/e (%): 587 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 45

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroximetil-

5 fenil)-N-metil-4-o-tolil nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 41% de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-hidroximetil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 7) utilizando el metil éster del ácido 4-{5-[(3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-benzoico(Ejemplo 44) en lugar del metil éster del ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridina-2-carboxílico.

15 MS m/e (%): 559 (M+H⁺,100).

Ejemplo 46

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil amida del ácido 2'-metil-4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico

a) 4-Yodo-2-metil-piridina

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido rojo-marrón con un rendimiento del 84% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 4) utilizando 4-cloro-2-metil-piridina en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolilnicotinamida.

25 MS m/e (%): 219 (M⁺, 100).

444
112

b) (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida del ácido 2'-metil-4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico

Una mezcla de 300 mg (1,37 mmol) de 4-yodo-2-metil-piridina, 383 mg (1,51 mmol) de bis(pinacolato)diboro y 403
5 mg (4,11 mmol) acetato de potasio en 8,5 ml de N,N-dimetilformamida se desoxigenó con tres ciclos de congelación-descongelación. Después se adicionó 112 mg (0,137 mmol) del aducto dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno)paladio(II) diclorometano y la mezcla de reacción se
10 agitó a 80°C durante 3 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se siguió de la adición de 4 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2M, 396 mg (0,685 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 4) y 56 mg (0,068 mmol) de di-
15 cloro(1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno)paladio(II) diclorometano. La mezcla de reacción se recalentó hasta 80°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con tres
20 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se secaron bajo alto vacío a 50°C y la cromatografía por columna flash rindió 292 mg (78 %) del compuesto del título como un sólido marrón claro.
25 MS m/e (%): 544 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 47

(3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-Cloro-fenil)-2'-metil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico

115
113

El compuesto del título se obtuvo como una masa amorfa marrón claro con un rendimiento del 42% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2'-metil-4-o-tolil[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (Ejemplo 46) utilizando N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-(2-cloro-fenil)-6-yodo-N-metil nicotinamida (Ejemplo 33) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-metil-4-o-tolil nicotinamida.

10 MS m/e (%): 564 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 48

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-2'-metil-[2,4']bipiridinil-5yl]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 31% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 2'-metil-4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (Ejemplo 46) utilizando 2-(3,5bis-trifluorometil-fenil)-N-4-(2-cloro-fenil)-6-yodo-piridin-3-il]-N-metilisobutiramida (Ejemplo 25) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil nicotinamida.

MS m/e (%): 592 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 49

25 Tert-butil éster del ácido 5-{{2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso naranja con un rendimiento del 64% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida del ácido 4-o-tolil-
5 [2,4']bipiridinil-5-carboxílico (Ejemplo 5) utilizando 2-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-N-6-yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolilnicotinamida y tert-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico en lugar de ácido 4-piridilbórico.
10 MS m/e (%): 662 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 50

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-ciano-fenil)-4-o-
15 tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido con un rendimiento del 67% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-o-tolil-
20 [2,4']bipiridinil-5-carboxílico (Ejemplo 5) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-N-(6-yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y ácido 4-cianofenilbórico en lugar de ácido
25 4-piridilbórico.

MS m/e (%): 582 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 51

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-fluoro-fenil)-4-o-

147
115

tolil-piridin-3-il]-Nmetil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 45% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de la (3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-metil-amida del ácido 4-o-tolil-
5 [2,4']bipiridinil-5-carboxílico (Ejemplo 5) utilizando 2-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-
10 nicotinamida y ácido 4-fluorofenilbórico en lugar de ácido 4-piridilbórico.

MS m/e (%): 575 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 52

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3,4-difluoro-fenil)-
15 4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 85% de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la obtención de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-o-tolil-
20 [2,4']bipiridinil-5-carboxílico (Ejemplo 5) utilizando 2-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil nicotinamida y ácido 3,4-difluorofenilbórico en lugar de
25 ácido 4-piridilbórico.

MS m/e (%): 593 (M+H⁺, 100).

116
118

Ejemplo 53

N-[6-(4-Acetil-tiofen-2-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil) N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 59% de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (Ejemplo 5) utilizando 2-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolilnicotinamida y ácido 5-acetil-2-tiofenobórico en lugar de ácido 4-piridilbórico.

MS m/e (%): 605 (M+H⁺, 100).

15 Ejemplo 54

(RS)-2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-[5-(1-hidroxi-etil)-tiofen-2-il]-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 64% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de (RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[5-(1-hidroxi-etil)-tiofen-2-il]-N-metil-4-o-tolilnicotinamida (Ejemplo 39) utilizando N-[6-(4-acetil-tiofen-2-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 53) en lugar de 6-(5-acetil-tiofen-2-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolilnicotinamida.

MS m/e (%): 607 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 55

Ácido 5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridina-2-carboxílico

- 5 Una mezcla de 0,50 g (0,98 mmol) de metil éster del ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]4-o-tolil-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 6), 10 ml de metanol, 10 ml de dioxano y 10 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N se agitó a temperatura ambiente durante 10 17 h. Se diluyó con agua prosiguiendo con el lavado con tert-butil metil éter. La capa acuosa se acidificó hasta pH 2 con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con cuatro porciones de diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se secaron con sulfato de sodio y 15 se concentraron para obtener 0,38 g (78 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ISN) m/e (%): 495 ([M-(H⁺)]⁻, 100).

Ejemplo 56

- 2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida]5-ciclopropilamida del ácido 4-o-Tolil-piridina-2,5-dicarboxílico**
- Una mezcla de 80 mg (0,16 mmol) de ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]4-o-tolil-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 55), 0,12 ml (1,6 mmol) de ciclopropilamina, 63 mg (0,32 mmol) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y una cantidad 25 catalítica de 4-(N,N-dimetilamino)piridina en 2 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La adición de solución acuosa de cloruro de amonio se siguió de la extracción con cuatro porciones de diclo-

rometano. Los extractos de diclorometano combinados se lavaron con una solución saturada acuosa de carbonato de sodio, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 56 mg (65 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 536 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 57

2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida]5-(ciclo propil-metil-amida) del ácido 4-o-tolil-piridina-2,5-dicarboxílico

A una solución de 49 mg (0,092 mmol) de 2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida] 5-ciclopropilamida del ácido 4-o-tolil-piridina-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 56) en 1 ml tetrahidrofurano se añadieron a 0°C 0,12 ml de una solución 0,91 M (0,11 mmol) de hexametildisilazida potásica en tetrahidrofurano. Después de 30 min. se añadieron 0,007 ml (0,1 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se paró con agua y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico prosiguiendo a la extracción con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía por columna flash rindió 38 mg (76 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

MS m/e (%): 550 (M+H⁺, 100).

121
119

Ejemplo 58

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(morfolina-4-carbonil)-4-o-tolil nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 85% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de 2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida] 5-ciclopropilamida del ácido 4-o-tolil-piridina-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 56) utilizando morfolina en lugar de ciclopropilamina.

MS m/e (%): 566 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 59

2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida]5-[(2-hidroxi-etil)-amida] del ácido 4-o-tolil-piridina-2,5-dicarboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 65% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de 2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida] 5ciclopropilamida del ácido 4-otolil-piridina-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 56) utilizando etanolamina en lugar de ciclopropilamina.

MS m/e (%): 540 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 60

2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamida]5-(carbamoil-metil-metil-amida) del ácido 4-o-tolil-piridina-2,5-dicarboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con

un rendimiento del 8% después de la cromatografía de capa fina de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de 2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida] 5-ciclopropilamida del ácido 4-o-tolil-piridina-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 56) utilizando una mezcla equimolar de hidrocloruro de sarcosina y trietilamina en lugar de ciclopropilamina.

MS m/e (%): 567 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 61

10 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida] 2-amida del ácido 4-o-tolil-piridina-2,5-dicarboxílico

A una solución de 200 mg (0,403 mmol) del ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilcarbamoil]-4-o-tolil-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 55) en 4 ml de tetrahidro-
15 furano anhidro se añadieron gota a gota a temperatura ambiente 0,042 ml (0,48 mmol) cloruro de oxalilo y dos gotas de N,N-dimetilformamida. Después de agitar durante 1,5 h la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se siguió con la adición de 3 ml de una 25 % solución acuosa de hidróxido de
20 amonio. Se diluyó con agua prosiguiendo con la extracción con cuatro porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 199 mg (99,7 %) del compuesto del título como un sólido naranja-amarillo claro.

25 MS m/e (%): 496 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 62

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(3-metil-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-4-otolil-nicotinamida

123
121

Una solución de 170 mg (0,343 mmol) de 5(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida] 2-amida del ácido 4-o-tolil-piridina-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 61) en 1 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal se calentó a 120°C durante 5 1 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se disolvió en 0,4 ml ácido acético. Se añadió a temperatura ambiente una solución de 29 mg (0,41 mmol) de hidrocloruro de hidroxilamina en 0,2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N. La mezcla se calentó a 90°C durante 10 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadieron agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, siguiendo con la extracción con tres porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna y HPLC rindió 68 mg (37 %) del compuesto 15 del título como sólido amarillo claro.

MS m/e (%): 535 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 63

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-etinil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

a) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-trimetilsilaniletinil nicotinamida

A una mezcla de 200 mg (0,346 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 4), 0,073 ml (0,52 mmol) de trietilamina, 5 mg (0,007 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 3 mg (0,014 mmol) de ioduro de cobre (I) en 1 ml de tetrahydrofurano se añadió a temperatura ambiente una solución de

0,098 ml (0,69 mmol) de trimetilsililacetileno en 0,5 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 17 h la mezcla se diluyó con tert-butil metil éter. Se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó con sulfato de sodio y se evaporó el solvente. La cromatografía de columna rindió 158 mg(83%) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

MS m/e (%): 549 (M+H⁺, 100).

b) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-etinil-

10 N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 143 mg (0,261 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-trimetilsilaniletinil nicotinamida, 2,5 ml de una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 M y 2,5 ml metanol se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se acidificó hasta pH 5 con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se siguió de la extracción con tres porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 97 mg (78%) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

MSm/e(%): 475 ([M-H]⁺, 4).

Ejemplo 64

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(3-metil-isoxazol-5-il)-4-o-tolilnicotinamida

25 A una solución de 55 mg (0,12 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-etinil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 63), 0,026 ml (0,35 mmol) de nitroetano y 1 mg (0,01 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina en 0,5 ml de acetonitrilo se añadió una solución de 77 mg (0,35 mmol) de

bicarbonato de di-tert-butilo en 0,1 ml de tolueno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron otras porciones de 0,026 ml (0,35 mmol) de nitroetano y 77 mg (0,35 mmol) de bicarbonato de di-tert-butilo, y se continuó en agitación durante 24 h. La reacción se paró con agua se siguió de la extracción con dos porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 21 mg (34 %) del compuesto del título como una masa amorfa amarillo claro. MS m/e (%): 534 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 65

6-(3-amino-prop-1-inil)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil nicotinamida

15 a) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-prop-1-inil]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 68% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-trimetilsilaniletinil nicotinamida (Ejemplo 63, paso a)) utilizando N-propargilftalimida en lugar de trimetilsililacetileno.

25 MS m/e (%): 636 (M+H⁺, 100).

b) 6-(3-Amino-prop-1-inil)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolilnicotinamida

Una mezcla de 206 mg (0,324 mmol) de N-(3,5-bis-

126
124

trifluorometil-bencil)-6-[3-(1,3-dioxol,3-dihidro-isoindol-
2-il)-prop-1-inil]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 0,061
ml (0,97 mmol) de hidrato de hidracina (51 % hidracina) en
3,5 ml de etanol se agitó a temperatura ambiente durante 1
5 h. La mezcla de reacción se diluyó con tert-butil metil
éter y se lavó con una solución acuosa de hidróxido de so-
dio 1N. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de
tert-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados
se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cro-
10 matografía de columna rindió 93 mg (57 %) del compuesto del
título como un sólido marrón claro.
MS m/e (%): 506 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 66

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-
15 piridin-3-il)-N-metil isobutiramida

a) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-6-
trimetilsilaniletinil-piridin-3-il)-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como una goma naranja de
forma cuantitativa después de la cromatografía de columna
20 de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la
preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-
o-tolil-6-trimetilsilaniletinil nicotinamida (Ejemplo 63,
paso a)) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-
yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo
25 27) en lugar de N-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-6-yodo-N-
metil-4-o-tolil-nicotinamida.

MS m/e (%): 577 (M+H⁺, 100).

b) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-

127
125

piridin-3-il)-N-metil isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón viscoso con un rendimiento del 52% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito
5 arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-6-etinil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 63, paso b)) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-6-trimetilsilaniletinil-piridin-3-il)-isobutiramida en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-
10 N-metil-4-o-tolil-6-trimetilsilaniletinil-nicotinamida.
MS m/e (%): 505 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 67

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(3-metil-isoxazol-5-il)-4-o-tolilpiridin-3-il]-isobutiramida

15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro con un rendimiento del 34% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-N-metil-6-(3-metil-isoxazol-5-il)-4-o-tolil-
20 nicotinamida (Ejemplo 64) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-otolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 66) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-etinil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida.
25 MS m/e (%): 562 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 68

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-etil-isoxazol-5-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

128
126

El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso amarillo claro con un rendimiento del 17% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(3-metil-isoxazol-5-il)-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 64) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 66) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-etinil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 1-nitropropano en lugar de nitroetano.

MS m/e (%): 576 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 69

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-4-o-tolilpiridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

15 A una solución de 200 mg (0,396 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 66), 0,182 ml de (1,19 mmol) de 2-(2-nitroetoxi)tetrahidropirano y 5 mg (0,04 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina en 3 ml de acetonitrilo
20 se añadió una solución de 260 mg (1,19 mmol) de dicarbonato de di-tert-butilo en 2 ml de tolueno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 h. La reacción se paró con agua se siguió de la extracción con dos porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se
25 secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se disolvió en 1,5 ml metanol y se trató con 4 mg (0,02 mmol) ácido 4-toluenosulfónico monohidrato. Después de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente el solvente se

129
17A

evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo. Se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó con sulfato de sodio y concentró. La cromatografía de columna rindió 35 mg (15 %) del compuesto del título como un aceite viscoso naranja.

MS m/e (%): 578 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 70

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[4-o-tolil-6-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-3-il]-isobutiramida

10 Una mezcla de 300 mg (0,595 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 66) y 0,30 ml (2,3 mmol) de trimetilsilil azida se calentó a 150°C en un tubo sellado durante toda la noche. Se enfrió hasta 0°C y se continuó con la adición de 10 ml de etanol. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1h y se concentró. La cromatografía de columna rindió 222 mg (68 %) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

MS m/e (%): 548 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 71

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(2-metil-piridin-4-iletinil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso marrón con un redimiento del 61% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-trimetilsilaniletinil-nicotinamida (Ejemplo 63, paso a)) utilizando 4-yodo-2-

metil-piridina (Ejemplo 46, paso a)) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y N-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-6-etinil-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metilisobutiramida (Ejemplo 66) en lugar de trimetilsililacetileno.
MS m/e (%): 596 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 72

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-feniletinil-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón con un rendimiento del 60% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-trimetilsilaniletinilnicotinamida (Ejemplo 63, paso a)) utilizando en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 66) en lugar de trimetilsililacetileno.
MS m/e (%): 581 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 73

(Z)-2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-estiril-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida

Una mezcla de 100 mg (0,198 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-feniletinil-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida (Ejemplo 72), 10 mg (0,17 mmol) de etilendiamina y 1 mg de paladio al 10% sobre carbón en 2 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera

437
129

de gas hidrógeno durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La cromatografía de columna rindió 28 mg (24 %) del compuesto del título como un aceite viscoso naranja.

5 MS m/e (%): 583 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 74

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-6-fenetil-4-
tolil-piridin-3-il)isobutiramida

Una mezcla de 20 mg (0,034mmol) de (2)-2-(3,5-bis-trifluoro
10 metil-fenil)-N-metil-N-(6-estiril-4-o-tolil-piridin-3-il)-
isobutiramida (Ejemplo 73) y 2 mg de paladio al 10% sobre
carbón en 1 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente
bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 2 h. La mezcla
de reacción se filtró y se concentró. La cromatografía de
15 columna rindió 14 mg (72 %) del compuesto del título como
un sólido céreo naranja

MS m/e (%): 585 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 75

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-prop-1-
20 inil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida
a) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-16-13-(tert-butil-
dimetil-silani-loxi)-prop-1-inil]-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-
metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como una goma naranja con
25 un rendimiento del 78% después de la cromatografía de co-
lumna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para
la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-
metil-4-o-tolil-6-trimetilsilaniletinilnicotinamida (Ejem-

plo 63, paso a)) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-

5 nicotinamida y tertbutildimetil(2-propinilo) silano en lugar de trimetilsililacetileno.

MS m/e (%): 649 (M+H⁺, 100).

b) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-prop-1 - inil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

10 A una solución de 167 mg (0,257 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-[3-(tertbutil-dimetil-silanilo)xi)-prop-1 -inil]-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida en 1,5 ml de tetrahydrofurano se añadió a temperatura ambiente una solución de fluoruro de tetrabut-

15 lamonio 1 M en tetrahydrofurano. Después de agitar durante 0,5 h se añadió agua, y seguidamente se extrajo con cuatro porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 82 mg (60 %) del com-

20 puesto del título como un aceite viscoso marrón.

MS m/e (%): 535 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 76

(RS)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(hidroxi-fenil-metil)-N-metil-4-o-tolilnicotinamida

25 A 1,8 ml de una solución 1 M de bromuro de isopropil magnesio en tetrahydrofurano (1,8 mmol) se añadió gota a gota a -40°C una solución de 500 mg (0,865 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-Nmetil-4-o-tolil-nicotinamida

(Ejemplo 4) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de 2 h se añadieron 0,116 ml (1,15 mmol) de benzaldehído. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La adición de agua y solución acuosa de cloruro de amonio se siguió de la extracción con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 274 mg (57 %) del compuesto del título como una espuma blanca blanquecina.

MS m/e (%): 559 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 77

(RS)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(1-hidroxi-hexil)-N-metil-4-o-tolil nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanquecina con un rendimiento del 34% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de (RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(hidroxi-fenil-metil)-N-metil-4-o-tolil nicotinamida (Ejemplo 76) utilizando hexanal en lugar de benzaldehído.

MS m/e (%): 553 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 78

(RS)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(1-cloro-hexil)-N-metil-4-o-tolil nicotinamida

Una solución de 50 mg (0,090 mmol) de (RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1-hidroxi-hexil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 77) y 0,032 ml (0,23 mmol) de trietilamina en 3 ml de diclorometano se trató con 0,008 ml (0,1 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 0°C. La mezcla

de reacción se agitó a 0°C duranter 10 min y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 h se añadieron 3 ml de tolueno, y la mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche. Se enfrió hasta temperatura ambiente se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, secó con sulfato de sodio y concentró. La cromatografía de columna rindió 43 mg(83%) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo claro.

MS m/e (%): 571 (M+H⁺, 100).

10

Ejemplo 79

6-Benzoil-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 0,018 ml (0,21 mmol) de cloruro de oxalilo en 2,5 ml diclorometano se añadieron a -78°C 0,03 ml (0,4 mmol) de dimetilsulfóxido. Después de 5 min se añadieron gota a gota a -78°C una solución de 100 mg (0,179 mmol) de (RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(hidroxi-fenil-metil)-Nmetil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 76) en 2,5 ml de diclorometano. Después de agitar durante otros 30 min a -78°C se añadieron 0,15 ml (0,90 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se diluyó con diclorometano y se siguió del lavado con tres porciones de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y una porción de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía de columna rindió 69 mg (70 %) del compuesto del título como una espuma amarillo claro.

MS m/e (%): 557 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 80

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-4-carbonil)-4-o-tolil nicotinamida

- 5 a) (RS)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como una espuma marrón claro con un rendimiento del 18% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito
10 arriba para la preparación de (RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(hidroxi-fenil-metil)-N-metil-4-o-tolil nicotinamida (Ejemplo 76) utilizando 4-piridina carboxaldehído en lugar de benzaldehído.

MS m/e (%): 560 (M+H⁺, 100).

- 15 b) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-4-carbonil)-4-o-tolil nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como una un sólido naranja-marrón con un rendimiento del 26% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento
20 descrito arriba para la preparación de 6-benzoil-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 79) utilizando (RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(hidroxi-piridin-4-il-metil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida en lugar de (RS)-N-(3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-6(hidroxi-fenil-metil)-N-metil-4-o-tolil-
25 nicotinamida.

MS m/e (%): 558 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 81

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-(3-trifluorometilfenoximetil)-nicotinamida

Una solución de 80 mg (0,17 mmol) de N-(3,5-bis-trifluoro
5 metil-bencil)-6-hidroximetil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida
(Ejemplo 7), 0,027 ml (0,22 mmol) de 3-hidroxibenzo
trifluoruro, 47 mg (0,17 mmol) de trifenilfosfina y 32 mg
(0,17 mmol) de azodicarboxilato de dietilo en 2 ml de
tetrahidrofurano se agitó a temperatura ambiente durante
10 toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato
de etilo y se lavó con solución acuosa de hidróxido de so-
dio 1 N. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de
acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se
secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromato-
15 grafía de columna rindió 62 mg (60 %) del compuesto del
título como una masa amorfa amarillo claro.

MS m/e (%): 627 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 82

**N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(2-metil-
20 imidazol-1-il-metil)-4-o-tolil-nicotinamida**

A una solución de 100 mg (0,207 mmol) de N-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-6-hidroximetil-N-metil-4-o-tolil-
nicotinamida (Ejemplo 7), en 1 ml de diclorometano se añadi-
ron a 0°C 0,03 ml (0,4 mmol) cloruro de tionilo. La mezcla
25 de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y
se agitó durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo
amarillo claro se secó en vacío elevado. El residuo se
disolvió en 1 ml de N,N-dimetilformamida seca y se añadió a

una suspensión de la sal sódica de 2-metilimidazol que se había preparado previamente mediante la adición de 54 mg (1,2 mmol) de hidruro de sodio (55 % de dispersión en aceite mineral) a una solución de 52 mg (0,62 mmol) de 2-metil

5 imidazol en 3 ml de N,N-dimetilformamida seca bajo argón a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h la reacción se paró mediante la adición de un exceso de agua, siguiendo con la extracción con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con

10 sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 52 mg (46%) del compuesto del título como un sólido naranja.

MS m/e (%): 547 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 83

15 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-metil-4-o-tolil nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso marrón con un rendimiento del 82% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito

20 arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-4-o-tolil nicotinamida (Ejemplo 82) utilizando morfolina en lugar de 2-metilimidazol y carbonato de potasio en lugar de hidruro de sodio.

25 MS m/e (%): 552 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 84

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etil sulfanilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso amarillo con un rendimiento del 39% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-
 5 bencil)-N-metil-6-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-4-o-tolil - nicotinamida (Ejemplo 82) utilizando 2-mercaptoetanol en lugar de 2-metilimidazol y carbonato potásico en lugar de hidruro de sodio.

MS m/e (%): 543 (M+H⁺, 100).

10 **Ejemplo 85**

(RS)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etanosulfinilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

y

Ejemplo 86

15 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-2-hidroxi-etanosulfonil)-N-metil-4-o-tolil nicotinamida

A una solución de 30 mg (0,057 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxietilsulfanilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 84) en 2 ml de diclorometano se añadió a 0°C una solución de 14 mg (0,057mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico (70 %) en 1 ml de diclorometano. Después de 30 min la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, se secó con sulfato de magnesio y se concentró.
 20 La cromatografía de columna rindió 18 mg (58 %) de (RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etanosulfinilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida como un aceite viscoso incoloro y 4,3 mg (14 %) N-(3,5-bis-

trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etanosulfonil)-

N-metil-4-o-tolil-nicotinamida como un aceite viscoso amarillo claro.

(RS)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etanosulfinilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida: MS m/e (%): 559 (M+H⁺, 100).

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etanosulfonil)-N-metil-4-o-tolilnicotinamida: MS m/e (%): 575 (M+H⁺, 100).

10 **Ejemplo 87**

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso amarillo con un rendimiento del 66% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-4-o-tolilnicotinamida (Ejemplo 82) utilizando 2-mercapto-1-metilimidazol en lugar de 2-metilimidazol y carbonato potásico en lugar de hidruro de sodio.

MS m/e (%): 579 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 88

(RS)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-sulfinilmetil)-4-o-tolil-nicotinamida

25 El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso amarillo claro con un rendimiento del 87% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de (RS)-N-(3,5-bis-

trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etanosulfinilmetil)-
N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 85) utilizando N-
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6(1-metil-
1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-4-o-tolil-nicotinamida
5 (Ejemplo 87) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
6-(2-hidroxi-etilsulfanilmetil)-N-metil-4-o-tolil-
nicotinamida.

MS m/e (%): 595 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 89

10 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-[3-(4-metoxi-fenil)-
propil] N-metil-4-otolil-nicotinamida

La desoxigenación de una solución de 89 mg (0,58mmol) de 4-
alilanol en 3 ml de tetrahidrofurano con tres ciclos de
congelación-descongelación se siguió de la adición de 73 mg
15 (0,29 mmol) del dímero 9-borabicyclo[3,3,1]nonano a tem-
peratura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 1,5 h
se añadieron 43 mg (0,58 mmol) de metóxido de potasio, y se
continuó en agitación durante 20 min. En una porción se
añadieron de 250 mg (0,432 mmol) de N-(3,5-bis-
20 trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-
nicotinamida (Ejemplo 4), siguiendo con una suspensión de
10 mg (0,043 mmol) de acetato de paladio (II) y 37 mg
(0,086 mmol) de cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-
3H-imidazol-1-ilo en 0,5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla
25 de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se enfrió
hasta temperatura ambiente y seguidamente se diluyó con
tertbutil metil éter y se lavó con dos porciones de solu-
ción acuosa de hidróxido de sodio 1 M. Las capas acuosas

141
139

combinadas se extrajeron con tert-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 184 mg (71 %) del compuesto del título como una masa amorfa amarillo claro.

MS m/e (%): 601 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 90

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(4,4-dimetil-pentyl)-N-metil-4-o-tolil nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como una masa amorfa amarillo claro con un rendimiento del 72% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 89) utilizando 4,4-dimetil-1-penteno en lugar de 4-alilanol.

MS m/e (%): 551 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 91

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-ciano-propil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como una masa amorfa amarillo claro con un rendimiento del 72% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-N-metil-4-otolil-nicotinamida (Ejemplo 89) utilizando alilciano en lugar de 4-alilanol.

MS m/e (%): 520 (M+H⁺, 100).

142
140

Ejemplo 92

N-(6-Acetil-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-trifluoro metil-fenil)-N-metilisobutiramida

Una solución de 300 mg (0,495 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluoro metil-fenil)-N-(6-yodo-4-otolil-piridin-3-il)-N-metil-
5 isobutiramida (Ejemplo 27) y 0,20 ml (0,59 mmol) de 1-etoxiviniltri-n-butiltin en 1 ml de tolueno se desoxigenó con tres ciclos de congelación-descongelación. Después se
10 adicionó 17 mg (0,025 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se siguió de la adición de 1 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. Después de 15 min se
añadieron 2 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1N
15 y 35 mg (0,59 mmol) fluoruro de potasio, siguiendo con la extracción con cuatro porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 147 mg (57 %) del compuesto
20 del título como una goma incolora.

MS m/e (%): 523 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 93

**6-(2-Amino-4-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
N-metil-4-o-tolilnicotinamida**

25 a) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-(1-etoxi-vinil)-N-metil-4-o-tolil nicotinamida

Una solución de 1,00 g (1,73 mmol) de N-(3,5-bis-trifluoro metil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejem-

plo 4) y 0,61 ml (1,8 mmol) de 1-etoxiviniltri-n-butiltin en 5 ml tolueno se desoxigenó con tres ciclos de congelación-descongelación. Después se adicionó 61 mg (0,087 mmol) cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II), la mezcla de
5 reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con 500 mg (2,25 mmol) de fluoruro de potasio sobre óxido de aluminio (5,5 mmol fluor/g) y se agitó durante 15 min. Después se filtró y se lavó con tolueno y se concentró. La cromato-
10 grafía de columna rindió 592 mg (66 %) del compuesto del título como una espuma amarillo claro.

MS m/e (%): 523 (M+H⁺, 100).

b) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-bromoacetil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

15 Una mezcla de 592 mg (1,13 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1-etoxi-vinil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 203 mg (1,13 mmol) de N-bromosuccinimida, 10 ml de tetrahidrofurano y 1 ml agua se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con
20 acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 586 mg (90 %) del compuesto del
25 título como un aceite viscoso naranja claro.

MS m/e (%): 573 (M+H⁺, 100).

c) 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolilnicotinamida

194
142

Una mezcla de 73 mg (0,13 mmol) N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-bromoacetil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 12 mg (0,15 mmol) de tiourea en 1 ml de etanol se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente el solvente se evaporó en vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M se siguió de la extracción de la capa acuosa con tres porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 62 mg (88 %) del compuesto del título como un sólido naranja claro.

MS m/e (%): 551 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 94

15 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(2-metil-tiazol-4-il)-4-o-tolilnicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanquecina con un rendimiento comparable, después de la cromatografía de columna de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de 6-(2-amino-tiazol-4-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 93) utilizando tioacetamida en lugar de tiourea en el apartado c).

MS m/e (%): 550 (M+H⁺, 100)

25 Ejemplo 95

metil éster del ácido 5-([2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]- metil-amino)-4-o-tolil-piridina-2-carboxílico

Una solución de 100 mg (0,165 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27), 0,046 ml (0,33 mmol) de trietilamina, 4 mg (0,02 mmol) de trifenilfosfina y 0,27 ml
5 (6,6 mmol) de metanol en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida se desoxigenó en matraz con tres ciclos de congelación-descongelación. Después se adicionó 4 mg (0,02 mmol) de acetato de paladio(II) bajo argón y el frasco conteniendo la mezcla de reacción se transfirió a un autoclave el cual
10 se selló y se presurizó con monóxido de carbono gas a 60 bar. Después de agitar a 50°C durante 16 h la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con tres porciones de tert-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron.
15 La cromatografía flash rindió 48 mg (54 %) del compuesto del título como una goma naranja.

MS m/e (%): 539 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 96

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-metanosulfonil-N-metil-
20 4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 369 mg (0,758 mmol) N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 2), y 176 mg (1,67 mmol) de metanosulfonato de sodio en 4 ml de N,N-dimetilformamida se calentó
25 a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con diclorometano y se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano. Las capas orgánicas

146
144

combinadas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron y se secaron con vacío elevado. La cromatografía por columna flash rindió 118 mg (29 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

5 MS m/e (%): 531 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 97

6-Bencenesulfonyl-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento del 29% después de la cromatografía de columna, de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-metanosulfonyl-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 96) utilizando bencenosulfinato de sodio en lugar de metanosulfinato de sodio.

15 MS m/e (%): 593 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 98

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-il-sulfanil)-4-o-tolil nicotinamida

20 Una solución de 250 mg (0,432 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 4), 0,090 ml (0,65 mmol) de trietilamina y 59 mg (0,52 mmol) de 2-mercaptopiridina en 4 ml de tetrahidrofurano se desoxigenó con tres ciclos de congelación-descongelación.

25 Después se adicionó 15 mg (0,022 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)

paladio(II) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. Se enfrió hasta temperatura ambiente y seguidamente se diluyó con acetato de etilo y se lavó con

147
145

una solución saturada acuosa de carbonato de sodio y solución salina. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 210 mg (87 %) del compuesto del título como una masa amorfa amarillo claro.

MS m/e (%): 562 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 99

(RS)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-2-sulfinil)-4-o-tolil nicotinamida y

Ejemplo 100

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-2-sulfonyl)-4-o-tolil nicotinamida

Una mezcla de 198 mg (0,353 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-ilsulfonyl)-4-o-tolil nicotinamida (Ejemplo 98), 216 mg (0,353 mmol) de oxona, 3,5 ml de metanol y 0,7 ml de agua se agitó a temperatura ambiente durante 70 h. Tras diluir con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio se extrajo con tres porciones de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 31 mg (15 %) (RS)-N-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-2-sulfinil)-4-o-tolil-nicotinamida como una masa blancuzca amorfa y 80 mg (38%) N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-2-sulfonyl)-4-o-tolil-nicotinamida como una masa amorfa blancuzca.

(RS)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-2-sulfinil)-4-o-tolilnicotinamida: MS m/e (%): 578 (M+H⁺,

148
146

100).

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-2-sulfonil)-4-o-tolilnicotinamida: MS m/e (%): 594 (M+H⁺, 100).

5

Ejemplo 101

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-4H-[1,2,4] triazol-3-ilsulfanil)-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 49% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-ilsulfanil)-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 98) utilizando 3-mercapto-4-metil-4H-1,2,4-triazol en lugar de 2-mercaptopiridina.

15 MS m/e (%): 566 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 102

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-metoxifenil sulfanil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como una goma naranja con un rendimiento del 22% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-ilsulfanil)-4-o-tolilnicotinamida (Ejemplo 98) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolilpiridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 4-metoxitiofenol en lugar de 2-mercaptopiridina.

MS m/e (%): 619 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 103

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-metoxi-fenilsulfanil)-4-o-tolil-piridin3-il]-N-metil-isobutiramida

5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido gris con un rendimiento del 71 % después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-ilsulfanil)-4-o-tolilnicotinamida (Ejem-
10 plo 98) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 3-metoxitiofenol en lugar de 2-mercaptopiridina.

15 MS m/e (%): 619 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 104

(RS)-2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-metoxi-bencenesulfinil)-4-o-tolilpiridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

20 A una solución de 130 mg (0,210 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-metoxi-fenilsulanil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 103) en 1 ml de diclorometano se añadió una solución de 52 mg (0,21 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico en 1,5 ml de diclo-
25 rometano a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución

436
148

saturada acuosa de carbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 9 mg (7 %) del compuesto del título como aceite viscoso incoloro.
MS m/e (%): 635 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 105

Metil éster del ácido (5-{[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolilpiridin-2-ilsulfanil)-acético

El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso naranja con un rendimiento del 12 % después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-ilsulfanil)-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 98) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolilpiridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolilnicotinamida y metil tioglicolato en lugar de 2-mercaptopiridina.
MS m/e (%): 585 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 106

Ácido 3-(5-{[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolilpiridin-2-ilsulfanil)-propiónico metil éster

El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso incoloro con un rendimiento del 37 % después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito

149

arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-ilsulfanil)-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 98) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolilpiridin-3-il)-N-metil-
5 isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y metil 3-mercaptopropionato en lugar de 2-mercaptopiridina.
MS m/e (%): 599 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 107

10 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-ciano-fenoxi)-N-metil-4-o-tolilnicotinamida

Una solución de 200 mg (0,346 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 4) y 84 mg (0,69 mmol) 3-hidroxibenzonitrilo en 4 ml de
15 piridina se desoxigenó con tres ciclos de congelación-descongelación. Después se adicionó 5 mg (0,04 mmol) de óxido de cobre(I) y 96 mg (0,69 mmol) de carbonato potásico bajo un chorro de argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 70 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente
20 y seguidamente se diluyó con tert-butil metil éter y se lavó con dos porciones de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con tert-butil metil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de carbonato de
25 sodio y solución salina, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 174 mg (88 A) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

MS m/e (%): 570 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 108

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[4-o-tolil-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il)fenoxi]-piridin-3-il]-isobutiramida

- 5 El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso amarillo claro con un rendimiento del 78% después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-ciano-fenoxi)-N-metil-4-o-tolil nicotinamida (Ejemplo 107) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenol en lugar de 3hidroxibenzonitrilo.
- 10
- 15 MS m/e (%): 640 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 109

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

- El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 47 % después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-ciano-fenoxi)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 107) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 4-metilsulfonil-fenol en lugar de 3-hidroxibenzonitrilo.
- 20
- 25

MS m/e (%): 651 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 110

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-ciano-fenoxi)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 77 % después de cromatografía en columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-ciano-fenoxi)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 10 107) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-yodo-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 27) en lugar de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 4-hidroxibenzonitrilo en lugar de 3-hidroxibenzonitrilo.

15 MS m/e (%): 598 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 111

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-hidroxi-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

a) 6-Cloro-N-metil-nicotinamida

20 A 50 g (317 mmol) de ácido 2-cloronicotínico se añadieron 230 ml (3,16 mol) de cloruro de tionilo a 0°C. Después de calentar la mezcla a reflujo durante 2 h el exceso de cloruro de tionilo se retiró mediante destilación. El residuo oleoso pardo se disolvió en 250 ml de diclorometano. La solución se trató con metilamina gas a 0°C 25 hasta que no se observó más reacción exotérmica. La suspensión resultante se diluyó con 1000 ml diclorometano/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tres

porciones de 300 ml de diclorometano. El secado de las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio y la concentración rindió 53,2 g (98 %) del compuesto del título como sólido amarillo claro.

5 MS m/e (%): 171 (M+H⁺, 15).

b) 6-Cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 3,41 g (20,0 mmol) de 6-cloro-N-metil-nicotinamida en 80 ml tetrahidrofurano 50 ml (50 mmol) de una solución 1 M de cloruro de o-tolil-magnesio en tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se nuevamente se enfrió a 0°C, siguiendo con la adición gota a gota de 5,7 ml (100 mmol) ácido acético y una solución de 15 5,1 g (22 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 18 ml de tetrahidrofurano. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadieron de 30 ml de una solución 2 N acuosa de hidróxido de sodio y seguidamente se diluyó con 1 l acetato de etilo y 200 ml 20 agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 4 porciones de 250 ml de solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 3 porciones de 500 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada 25 de cloruro sódico y se secaron con sulfato de sodio. La concentración rindió 5,44 g de un aceite pardo rojizo. La cromatografía por columna flash rindió 2,15 g (41,3 %) del

455
153

compuesto del título como sólido amarillo claro). P.f. 91-93°C.

MS m/e (%): 260 (M⁺, 11).

c) N-Metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

5 Una mezcla de 1,00 g (3,84 mmol) de 6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, 0,37 ml (4,22 mmol) de morfolina, 2,0 ml (12 mmol) de N-etildisopropilamina y una cantidad catalítica de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina se calentó a 100°C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se disolvió en acetato de etilo y se lavó con dos porciones de agua. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 3 porciones de diclorometano.

El secado con sulfato de sodio y la concentración rindieron 1,23 g del producto sin refinar. La cromatografía por columna flash rindió 1,11 g (92,9 %) del compuesto del título como un sólido blanco. P.f. 156-158°C.

MS m/e (%): 311 (M⁺, 64).

d) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolilnicotinamida

20 A una solución de 0,27 g (0,87 mmol) de N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida en 15 ml tetrahidrofurano, se añadieron 1,12 ml de una 1 M solución (1,12 mmol) de hexametilidisilazida potásica en tetrahidrofurano a 0°C. Después de 30 min. se añadieron gota a gota 0,16 ml (0,87 mmol) de 3,5-bis(trifluorometil)bromuro de bencilo y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se paró con agua y se siguió de la extracción con acetato de etilo. Los ex-

tractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 0,20 g (44 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

5 MS m/e (%): 538 ($M+H^+$, 100).

e) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolilnicotinamida monohidrato

A una solución de 0,43 g (0,81 mmol) N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-

10 nicotinamida en 5 ml diclorometano se añadieron 0,15 g de ácido 3-cloroperbenzoico (70 %; 0,76 mmol) a 0°C. Después de 1,5 h la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con 3 porciones de una solución de carbonato de sodio saturada. Las capas acuosas combinadas se extrajeron
15 con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 0,29 g (65 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

20 MS m/e (%): 554 ($M+H^+$, 100).

f) N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-hidroxi-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

Una solución de 0,29 g (0,52 mmol) N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-oximorfolin-4-il)-4-o-

25 tolil-nicotinamida monohidrato en 5 ml tolueno se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de ácido

187
155

clorhídrico 1 M . Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna rindió 0,17 g (71 %) del compuesto del título como un aceite amarillo viscoso.

5 MS m/e (%): 467 ([M-H]⁺, 4).

Ejemplo 112

6-Benciloxi-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 50 mg (0,11 mmol) de N-(3,5-bis-trifluoro
10 metil-bencil)-6-hidroxi-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida
(Ejemplo 111), 0,014 ml (0,12 mmol) de bromuro de bencilo y
59 mg (0,21 mmol) de carbonato de plata en 2 ml de diclorometano se calentó a reflujo durante 2 h. Se enfrió hasta
temperatura ambiente y seguidamente se diluyó con dicloro-
15 metano y se filtró. El filtrado se lavó con agua. La capa
acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano. Las
capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio,
se concentraron y se secaron en vacío elevado. La cromato-
grafía en columna rindió 24 mg (41 %) del compuesto del
20 título como un aceite amarillo claro viscoso.

MS m/e (%): 559 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 113

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-propoxi)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

25 El compuesto del título se obtuvo como un aceite rojizo-
claro viscoso con un rendimiento del 33 % después de cromatografía en columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de 6-benciloxi-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

(Ejemplo 112) utilizando 3-yodopropanol en lugar de bromuro de bencilo.

MS m/e (%): 527 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 114

5 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-hidroxi-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metilisobutiramida

a) 4-(5-Nitro-2-piridil)-morfolina

A una solución de 20 g (126 mmol) de 2-cloro-5-nitro
piridina en 150 ml tetrahidrofurano se añadieron gota a
10 gota 27 ml (315 mmol) de morfolina durante 10 min. La
mezcla de reacción se dejó en reflujo durante 2 h adicionales.
Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente
se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en 200 ml
acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 200 ml de
15 solución 1N de bicarbonato de sodio, se secó (sulfato de
magnesio) y se evaporó para obtener 27,3 g (cuantitativo)
del compuesto del título como un sólido amarillo. P.f. 142-
143°C.

b) 2,2-Dimetil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-
20 propionamida

A una solución de 27,3 g (126 mmol) de 4-(5-nitro-2-
piridil)-morfolina en 600 ml metanol se añadieron 2,5 g de
paladio al 10% sobre carbono activado. La mezcla de reac-
ción se hidrogenó (temperatura ambiente a aproximadamente
25 45°C, 1 bar) hasta que la cantidad teórica de hidrógeno se
recuperó (aproximadamente 3 h). El catalizador se filtró y
se lavó dos veces con porciones de 100 ml de metanol. El
filtrado se evaporó bajo vacío para obtener 22,6 g de un

aceite púrpura, el cual consistió en aproximadamente el 95 % del derivado de anilina deseado de acuerdo con el análisis realizado con cromatografía de capa fina.

Este producto crudo se disolvió en una mezcla de 240 ml de tetrahidrofurano y 60 ml de dietil éter. Después se enfrió hasta 0°C, y 26 ml (189 mmol) de trietilamina se añadieron en una porción. Se continuó en agitación mientras se añadieron gota a gota 23 g (189 mmol) de cloruro de pivaloilo en un período de 10 min. El baño de agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, el solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se suspendió en 200 ml de solución 1N de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo tres veces con porciones de 200 ml de diclorometano, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó. La recristalización del residuo sólido a partir de acetato de etilo/hexano 1:8 rindió 28,6 g (86 %) del compuesto del título como cristales blancos.

Este producto crudo se disolvió en una mezcla de 240 ml de tetrahidrofurano y 60 ml de dietil éter. Después se enfrió hasta 0°C, y 26 ml (189 mmol) de trietilamina se añadieron en una porción. Se continuó en agitación mientras se añadieron gota a gota 23 g (189 mmol) de cloruro de pivaloilo en un período de 10 min. El baño de agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, el solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se suspendió en 200 ml de solución 1N de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo tres veces con porciones de 200 ml de diclorometano, se secó (sulfato de so-

dio) y se evaporó. La recristalización del residuo sólido a partir de acetato de etilo/hexano 1:8 rindió 28,6 g (86 %) del compuesto del título como cristales blancos.

MS m/e (%): 264 ($M+H^+$, 100).

5 c) N-(4-Yodo-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2,2-dimetil-propionamida

Una solución de 28,4 g (108 mmol) de 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)propionamida y 49 ml (324 mmol) de N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina bajo argón en 600 ml de tetrahidrofurano se enfrió en un baño de hielo seco hasta -78°C. Después de 1 h, 202 ml (324 mmol) de una solución 1,6 N de n-butililitio en hexano se añadieron gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -35°C durante toda la noche. Después de enfriar nuevamente a -78°C, se añadieron gota a gota 37 g (146 mmol) de yodo disueltos en 60 ml tetrahidrofurano durante 15 min. El baño de hielo seco se substituyó por un baño de hielo y una solución de 90 g (363 mmol) de tiosulfato de sodio pentahidratado en 250 ml agua se añadieron durante 10 min cuando la temperatura de la mezcla de reacción había alcanzado 0°C. Después, se añadieron 1000 ml de dietil éter y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con 500 ml diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. La cromatografía flash rindió 15,6 g (37 %) del compuesto del título como un aceite marrón claro, el cual cristalizó tras reposo a temperatura ambiente.

MS m/e (%): 389 (M^+ , 71), 358 (25), 304 (43), 57 (100).

d) 2,2-Dimetil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-propionamida

Una mezcla de 3,50 g (9,0 mmol) de N-(4-yodo-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2,2-dimetilpropionamida, 35 ml de tolueno, 5 18 ml de solución de 2-N-carbonato de sodio, 312 mg (0,27 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 1,34 g (9,9 mmol) de ácido o-tolilbórico se calentó bajo argón a 80°C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase acuosa se separó y se lavó dos veces con acetato de 10 etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml solución salina, se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron. La purificación por cromatografía flash rindió 3,23 g (cuantitativo) del compuesto del título como espuma blanca.

15 MS m/e (%): 354 (M+H⁺, 100).

e) 6-Morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-ilamina

Una suspensión de 2,93 g (8,28 mmol) de 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-propionamida en 80 ml de solución de ácido clorhídrico 3 N y 5 ml 1-propanol se 20 calentó hasta 90-95°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con tres porciones de 20 ml de dietil éter y se filtró sobre celite. El filtrado se diluyó con 20 ml agua y se ajustó hasta pH 7-8 mediante la adición de solución de hidróxido 25 de sodio 28 % y se enfrió con hielo. El producto se extrajo con cuatro porciones de 100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de solución salina, se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron para

482
160

obtener 2,31 g (cuantitativo) del compuesto del título como espuma blanca.

MS m/e (%): 269 (M⁺, 100).

f) Metil-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-amina

5 Una solución de 2,24 g (8,3 mmol) de 6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il-amina en 17 ml de ortoformato de trimetilo y 3 gotas de ácido trifluoroacético se calentó durante 2 h a 130°C. La mezcla de reacción se evaporó y se secó al vacío durante 30 min. El aceite residual se disol-
10 vió en 5 ml tetrahidrofurano y se añadió gota a gota y se enfrió con hielo hasta 630 mg (16,6 mmol) de hidruro de aluminio litio en 20 ml tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C nuevamente y se acidificó (pH 1-2) mediante la
15 adición de una solución al 28% de ácido clorhídrico. Después de agitar durante 5 min, se añadió una solución de hidróxido de sodio al 28% para alcanzar pH 10. La solución se filtró sobre celite, se evaporó y se purificó mediante cromatografía flash para obtener 1,56 g (66 %) del com-
20 puesto del título como espuma blanca.

MS m/e (%): 283 (M⁺, 100).

g) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida

Una solución de 1,46 g (5,15 mmol) de metil-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-amina y 1,32 ml (7,73 mmol) de N-etildisopropilamina en 15 ml de diclorometano se enfrió
25 en un baño de hielo y 1,8 g (5,67 mmol) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metilpropionilo se

añadieron gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta 35-40°C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente nuevamente y se agitó con 25 ml solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 2,9 g (cuantitativo) del compuesto del título como cristales blancos. P.f. 131-132°C.

10 h) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida

A una solución de 5,0 g (8,84 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida en 50 ml de diclorometano se añadió y se enfrió con hielo una solución de 2,18 g (8,84 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico (ca. 70 %) en 35 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 h a 0°C, se añadieron lentamente 2,6 g (25,7 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen total de 10 ml y el residuo se purificó mediante cromatografía flash. El material sin purificar se suspendió en 20 ml de dietil éter, se filtró y se secó al vacío para obtener 4,2 g (82 %) del compuesto del título en forma de cristales blancos. P.f. 149-151°C (descomposición parcial).

25 MS m/e (%): 582 (M+H⁺, 100).

i) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-hidroxi-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metilisobutiramida

Una muestra de 1,00 g (1,72 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluoro

164
162

metil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida se calentó a 100°C durante 16 h y a 150°C durante 2 h. La cromatografía de columna rindió 107 mg (13 %) del compuesto del título como espuma blanca.

5 MS m/e (%): 496 (M⁺, 30).

Ejemplo 115

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-hidroxipiridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

10 a) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N- 14-(2-cloro-fenil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)piridin-3 -il-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento comparable, de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-15 3-il]-isobutiramida (Ejemplo 114, paso h)) utilizando ácido 2-clorofenilbórico en lugar de ácido o-tolilbórico en el apartado d) . P.f.141-143°C (descomposición parcial).

MS m/e (%): 602 (M+H⁺, 100), 624 (M+Na⁺, 10).

20 b) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N- 14-(2-cloro-fenil)-6-hidroxi-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

Una solución de 1,80 g (2,99 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-clorofenil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida en 20 ml tolueno se calentó a reflujo durante 60 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el solvente se evaporó. La cromatografía de columna rindió 1,07 g de una espuma amarillo claro. Tal y como se determinó mediante espectroscopia de RMN, este material consistió en una mezcla 4:1 del compuesto

165
163

del título y un isómero del material de partida (caracterizado por espectroscopía de masas)

MS m/e (%): 517 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 116

5 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-il]-Nmetil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 33 % después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito
10 arriba para la preparación de 6-benciloxi-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 112) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-hidroxipiridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 115; 80% de pureza) en lugar de N-
15 (3,5-bistrifluorometil-bencil)-6-hidroxi-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y de yoduro de metilo en lugar de bromuro de bencilo.

MS m/e (%): 531 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 117

20 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un un sólido naranja claro con un rendimiento del 15 % después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito
25 arriba para la preparación de 6-benciloxi-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 112) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-hidroxipiridin-3-il]-N-metil-

466
164

isobutiramida (Ejemplo 115; 80 % de pureza) en lugar de hidrobromuro de N-(3,5-bis(trifluorometil)-bencil)-6-hidroxi-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 4-(bromometil)piridina con un equivalente adicional de carbonato de plata en lugar de bromuro de bencilo.
MS m/e (%): 608 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 118

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(piridin-3-ilmetoxi)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida
El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca con un rendimiento del 35 % después de la cromatografía de columna de acuerdo con el procedimiento descrito arriba para la preparación de 6-benciloxi-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 112) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-hidroxipiridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 115; 80% de pureza) en lugar de N-(3,5-bis(trifluorometil)-bencil)-6-hidroxi-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 3-(bromometil)piridina hidrobromuro con un equivalente adicional de carbonato de plata en lugar de bromuro de bencilo.
MS m/e (%): 608 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 119

N-[6-Benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida
El compuesto del título se obtuvo como una espuma amarillo claro con un rendimiento del 50 % después de una cromatografía en columna de acuerdo con el procedimiento descrito

165.

arriba para la preparación de 6-benciloxi-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

(Ejemplo 112) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-hidroxipiridin-3-il]-N-metil-

- 5 isobutiramida (Ejemplo 115; 80 % de pureza) en lugar de N-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-6-hidroxi-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida.

MS m/e (%): 607 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo A

- 10 Los comprimidos de la siguiente composición se fabricaron de la forma habitual:

	<u>mg/comprimido</u>
Sustancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Estearato de magnesio	1
Peso del comprimido	100

Ejemplo B

Se fabricaron cápsulas con la siguiente composición

	<u>mg/comprimido</u>
Sustancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso del contenido de la cápsula	200

La sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz se

483
166

mezclaron primero en un mezclador y después en una trituradora. La mezcla se retornó al mezclador, se añadió talco y se mezcló completamente. La mezcla se depositó a máquina dentro de cápsulas de gelatina dura.

5

Ejemplo C

Se fabricaron supositorios con la siguiente composición

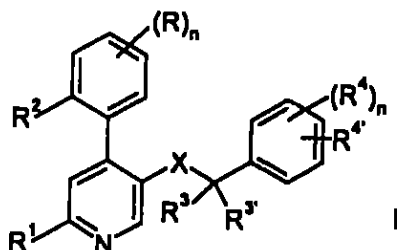
	<u>mg/comprimido</u>
Sustancia activa	15
Masa del supositorio	1285
Total	1300

La masa del supositorio se funde en un vaso de vidrio o acero, se mezcla completamente y se enfria hasta 45°C. Se le añade la sustancia activa como un polvo fino y se agita hasta que se dispersa completamente. La mezcla se deposita en moldes de supositorio del tamaño adecuado, se deja enfriar, después se retiran los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel de cera o papel de estaño.

Reivindicaciones

1. Compuestos con fórmula general

5



donde

R es hidrógeno o halógeno;

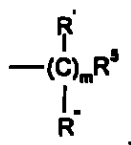
10 R¹ es -(C≡C)_mR^{1'} o -(CR'=CR'')_mR^{1'}

donde R¹ es

a) halógeno,

b) ciano, o los siguientes grupos:

15



c)

d) -C(O)NR'R'',

e) -C(O)O(CH₂)_mR⁵,

20

f) -C(O)R⁵,

g) -N(OH)-(CH₂)_mR⁵,

h) -NR'C(O)-(CH₂)_mR⁵,

i) -N[C(O)-R']₂,

j) -OR⁶,

25

k) -(CH₂)_m-SR⁶, -(CH₂)_m-S(O)R⁶, o -(CH₂)_m-S(O)₂R⁶

l) arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano,

hidroxi, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,

m) es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxi, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$ o $-C(O)R'$,

n) es una amina terciaria cíclica saturada de cinco o seis miembros, del grupo



la

cual puede contener un heteroátomo adicional, seleccionado entre N, O o S,

R'/R'' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, donde el

alquilo inferior, grupos cicloalquilo o arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxi, $-NR'''R''''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'''$, $-C(O)NR'''R''''$, $-C(O)OR'''$ o

$-C(O)R'''$,

R'''/R'''' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo,

R^5 es hidrógeno, ciano, hidroxi, halógeno, trifluorometilo,

471
169

- C(O)OR', -OC(O)R o arilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR', -C(O)NR'R'', -C(O)OR' o
- 5 -C(O)R', o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR',
- 10 -C(O)NR'R'', -C(O)OR' or -C(O)R',
- R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, o arilo, donde el alquilo inferior o el grupo arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, -NR'R'', nitro,
- 15 -C(O)NR'R'', -(CH₂)_nOR', -C(O)OR' o -C(O)R', o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y
- 20 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR',
- C(O)NR'R'', -C(O)OR' o -C(O)R',
- 25 R⁷ es -C(O)-(CH₂)_mOH o un grupo oxo;
- R² hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o CF₃;
- R³/R^{3'} son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo

172
170

inferior o forman juntos, con el átomo de carbono con el que se unen, un grupo cicloalquilo;

$R^4/R^{4'}$ son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, CF_3 , alquilo inferior o alcoxi inferior;

5 R y R^2 o R^4 y $R^{4'}$ pueden ser juntos $-CH=CH-CH=CH-$, opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior;

X es $-C(O)N(R^8)-$, $(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_pN(R^8)-$, $-N(R^8)C(O)-$ o $-N(R^8)-(CH_2)_p-$; donde R^8 es hidrógeno o alquilo inferior;

10 n es 1 o 2;

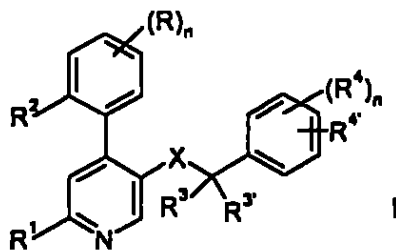
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

o es 1 o 2; y

p es 1 o 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 2. Compuestos con fórmula general



20

donde

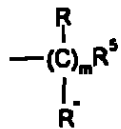
R es hidrógeno o halógeno;

R^1 es $-(C\equiv C)_mR^{1'}$ o $-(CR'\equiv CR'')_mR^{1'}$

donde R^1 es

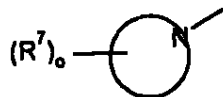
25 a) halógeno,

b) ciano, o los siguientes grupos:



- c)
- d) $-C(O)NR'R''$,
- e) $-C(O)O(CH_2)_mR^5$,
- 5 f) $-C(O)R^5$,
- g) $-N(OH)-(CH_2)_mR^5$,
- h) $-NR'C(O)-(CH_2)_mR^5$,
- i) $-N[C(O)-R']_2$,
- j) $-OR^6$,
- 10 k) $-SR^6$, $-S(O)R^6$, o $-S(O)_2R^6$
- l) arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o
- 15 $-C(O)R'$,
- m) es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de
- 20 halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$ o $-C(O)R'$,
- n) es una amina terciaria cíclica saturada de cinco o seis miembros, del grupo

25



174
172

la cual puede contener un heteroátomo adicional, seleccionado entre N, O o S,

R'/R'' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, donde el alquilo inferior, grupos cicloalquilo o arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, -NR'''R''', nitro, -(CH₂)_nOR''', -C(O)NR'''R''', -C(O)OR''' o

10 -C(O)R''',

R'''/R'''' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo,

R⁵ es hidrógeno, ciano, hidroxí, halógeno, trifluorometilo, -C(O)OR', -OC(O)R o arilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR', -C(O)NR'R'', -C(O)OR' o -C(O)R', o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR', -C(O)NR'R'', -C(O)OR' or -C(O)R',

25 R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, o arilo, donde el alquilo inferior o el grupo arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo

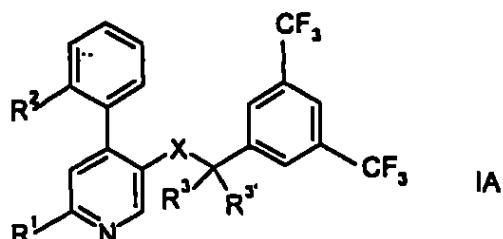
173
173

inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro,
 $-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$, o es un grupo
heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a
cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y
5 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituy-
entes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo,
alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$,
nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$,
 $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,
10 R' es $-C(O)-(CH_2)_mOH$ o un grupo oxo;
 R^2 hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o
 CF_3 ;
 R^3/R^3' son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo
inferior o forman juntos, con el átomo de carbono con
15 el que se unen, un grupo cicloalquilo;
 R^4/R^4' son independientemente uno de otro hidrógeno,
halógeno, CF_3 , alquilo inferior o alcoxi inferior;
 R y R^2 o R^4 y R^4' pueden ser juntos $-CH=CH-CH=CH-$, opcional-
mente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados
20 a partir de alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior;
 X es $-C(O)N(R^8)-$, $(CH_2)pO-$, $-(CH_2)pN(R^8)-$, $-N(R^8)C(O)-$ o
 $-N(R^8)-(CH_2)p-$; donde R^8 es hidrógeno o alquilo inferior;
 n es 1 o 2;
 m es 0,1,2,3 o 4;
25 o es 1 o 2; y
 p es 1 o 2;
y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto con fórmula IA de acuerdo con la rei-

vindicación 1,

5



donde

- 10 R^1 es halógeno, $(CH_2)_mCN$, $-C(O)O$ -alquil inferior, $(CH_2)_mOH$, $-N(OH)(CH_2)_mOH$, $-N(R)C(O)-(CH_2)_mOC(O)$ -alquil inferior, $-N[C(O)-cicloalquil]_2$, $N(R)C(O)(CH_2)_mOH$, piridin-2,3,4-il o fenil, opcionalmente sustituido por un alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxil, o es morfolinil o piperacilinil, sustituido por grupos $-C(O)-(CH_2)_mOH$ o oxi,

R es hidrógeno o alquil inferior;

R^2 es alquil inferior o halógeno;

$R^3/R^{3'}$ son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo inferior;

- 20 X es $-C(O)N(R^8)-$ o $-N(R^8)C(O)-$;

R^8 es hidrógeno o alquil inferior;

m es 1 o 2;

4. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde $-(R^4)_n$ es 3,5-difluorometil.

- 25 5. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, donde X es $-C(O)N(R)-$.

6. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, donde $R^3/R^{3'}$ son ambos hidrógeno y R^2 es

177
175

metilo.

7. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, que es

- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroxiacetyl-
5 piperacin-1-ilo)-N-metil-4-otolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-
tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cianometil-N-metil-4-o-
tolil-nicotinamida,
10 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-
nicotinamida,
3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil amida del ácido
4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,
metil éster del ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
15 metil-carbamoyl] -4-o-tolil-piridina-2-carboxílico o,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-hidroximetil-N-metil-
4-o-tolil-nicotinamida,
6-(5-acetil-tiofen-2-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
N-metil-4-o-tolil nicotinamida,
20 (3,5-bis-trifluorometil bencil)-metil-amida del ácido 4-o-
tolil-1',2',3',6'-tetrahydro-[2,4']bipiridinil-
5-carboxílico,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroximetil-fenil)-
N-metil-4-o-tolil nicotinamida,
25 (3,5-bis-trifluorometilo-bencilo)-metil-amida del ácido 2'-
metil-4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(3-metil-
[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

478
176

6-(3-amino-prop-1-inil)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
N-metil-4-o-tolil nicotinamida,

(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-
etanosulfinilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

5 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-metil-1H-
imidazol-2-ilsulfanilmetil)-4-o-tolil-nicotinamida,

(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-
2-sulfinil)-4-o-tolil nicotinamida,

10 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-
sulfonil)-4-o-tolil nicotinamida o

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-propoxi)-N-
metil-4-o-tolil nicotinamida.

8. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la rei-
vindicación 4, donde X es -N(R)C(O)-.

15 9. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la rei-
vindicación 8, donde $R^3/R^{3'}$ y R^2 son metilo.

10. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la rei-
vindicación 9, el cual es

20 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-[hidroxi-(2-hidroxi-
etil)-amino]-4-o-tolilpiridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(3-oxo-
morfolin-4-il)-4-o-tolilpiridin-3-il]-isobutiramida,

25 5-[[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-
metil-amin]4-o-tolil-piridin-2-ilcarbamoil)-metil éster del
ácido acético,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-acetil-
amino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(hidroxiacetil-metil-

- amin)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metilo-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,5-dioxo-
pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,
- 5 (5-{{2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil}-
metil-amin}-4-o-tolil-piridin-2-il)-ciclopropanocarbonil-
amida del ácido ciclopropanocarboxílico o,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenilo)-N-(6-cloro-4-o-tolil-
piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
- 10 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-2'-
metil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-
piridin-3-il)-N-metil isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroximetil-
15 isoxazol-5-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-prop-1-
inil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida o
(RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-metoxi-
20 bencenosulfinil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida.

11. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la rei-
vindicación 8, donde $R^3/R^{3'}$ son ambos metilo y R^2 es cloro.

12. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la rei-
25 vindicación 11, el cual es
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{4-(2-cloro-fenilo)-6-
[hidroxi-(2-hidroxietil)-amino]-piridin-3-il}-N-metilo-
isobutiramida o

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(3-oxo-morpholin-4-ilo)piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

13. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, donde X es $-N(R)-(CH_2)_p-$.

14. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, donde X es $-(CH_2)_pO-$.

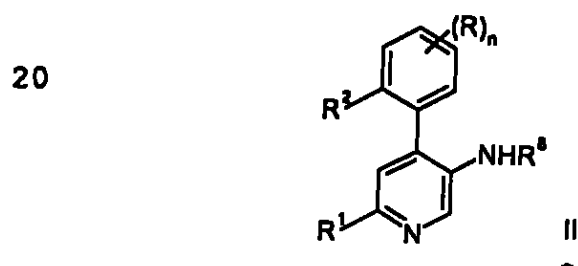
15. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, donde X es $-(CH_2)_pN(R)-$.

16. Un medicamento conteniendo uno o más compuestos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

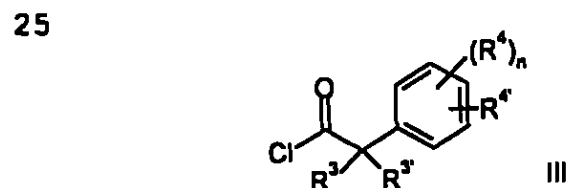
17. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 16 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas del receptor NK-1

18. Un proceso para preparar un compuesto con fórmula I tal y como se define en la reivindicación 1, el cual comprende

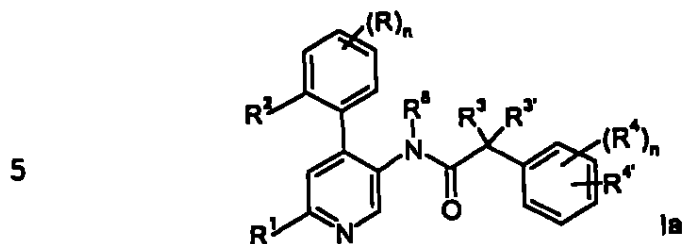
a) reacción de un compuesto con fórmula



con un compuesto con fórmula

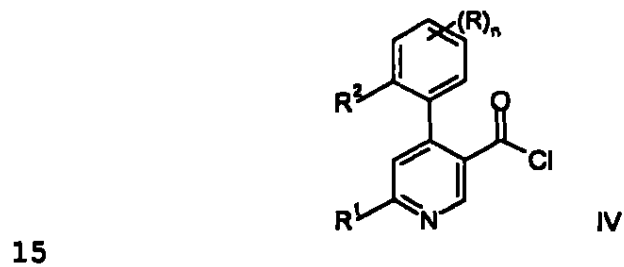


para obtener un compuesto con fórmula

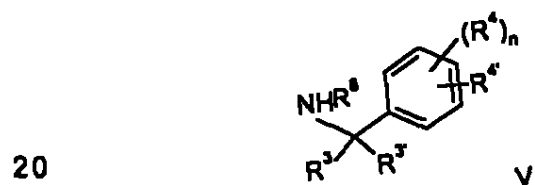


donde R^1-R^4 , R y n tienen el significado descrito anteriormente, o

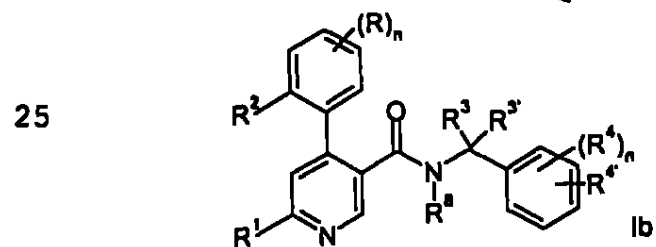
10 b) reacción de un compuesto con fórmula



con un compuesto de fórmula



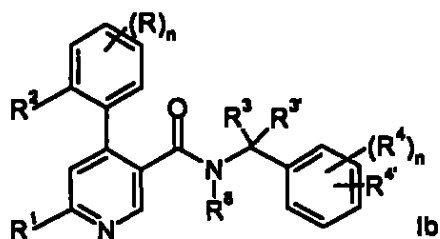
para obtener un compuesto con fórmula



donde R^1 - R^4 , R y n tienen el significado descrito anteriormente, o

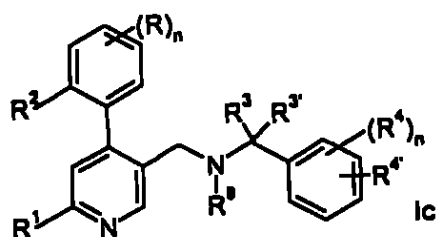
c) reducción de un compuesto con fórmula

5



a un compuesto de fórmula

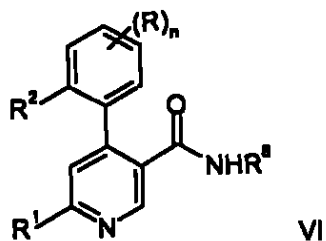
10



15 donde la definición de los sustituyentes se describe anteriormente, o

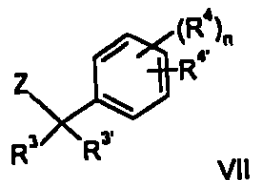
d) reacción de un compuesto con fórmula

20

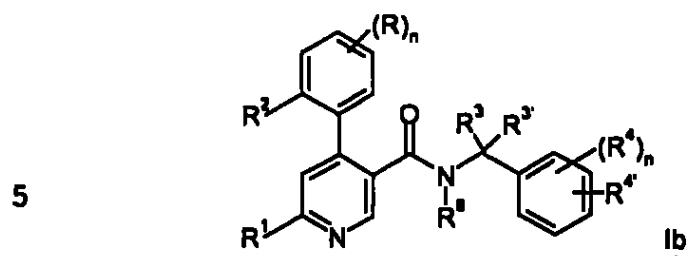


con un compuesto de fórmula

25



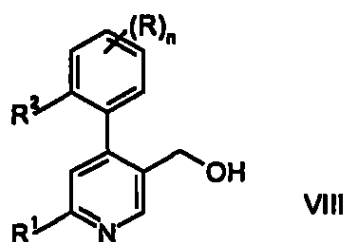
para obtener un compuesto con fórmula



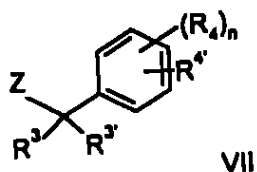
donde Z es Cl, Br, I, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ y las otras definiciones de sustituyentes se describen anteriormente, o

e) reacción de un compuesto con fórmula

10

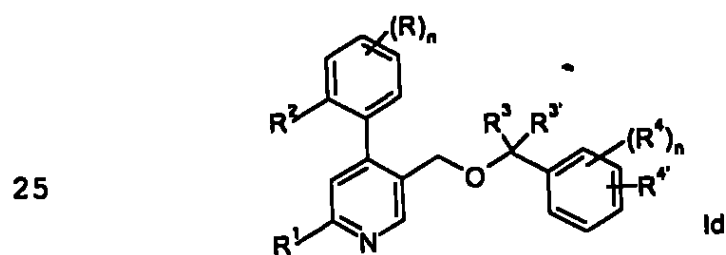


15 con un compuesto de fórmula



20

para obtener un compuesto con fórmula

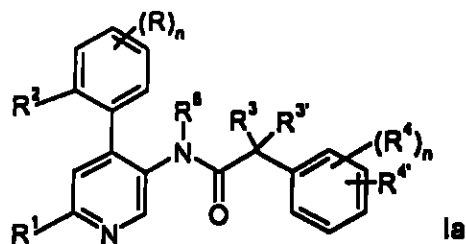


donde Z es Cl, Br, I, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ y las otras

definiciones de sustituyentes se describen anteriormente, o

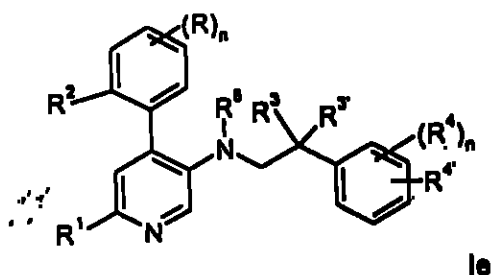
f) reducción de un compuesto con fórmula

5



a un compuesto con fórmula

10



donde las definiciones de los sustituyentes se describen anteriormente,

15

o

h) modificación de uno o más sustituyentes R¹-R⁴, R⁸ o R con las definiciones descritas anteriormente, y

si se desea, conversión de un compuesto obtenido como sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

20

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, preparado con un proceso reivindicado en la reivindicación 18 o por cualquier otro método equivalente.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 35
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2,3

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 03006794 00000000

Folios: 104

Fecha (HH): 2003-02-05 17:15:34

Fecha Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia