Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05-3869

54. **TÍTULO** Inhibidores de Fosfodiesterasa 4, que incluyen analogas de Anilina y difenilamina N-Sustituidas

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** Memory Pharmaceuticals corporation

DOMICILIO 100 Philips Parway, Montvale, NJ 07645, Estados unidos de America

74. **APODERADO** Dra Margarita Castellanos Abondano

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

(FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05003869 00000000 Folios: 412
Fecha (AMD): 2005-01-19 15:39:56
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①
[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.
[ ] Capítulo I [X] Capítulo II

② **SOLICITANTE (71)**

Nombre: MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
Dirección: 100 Phillips Parkway, Montvale, NJ 07645, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Nacionalidad o Domicilio: Montvale, NJ, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Teléfono: Fax:
E-mail:

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

③ **REPRESENTANTE O APODERADO (74)**

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.
Dirección: CARRERA 9 No. 93-09
Teléfono: 610 74 80 Fax: 610 07 06
E-mail: mail@alvarocastellanos.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número 39'779.654 TPA 70.819

④ **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: (VER ANEXO No. 1)
Dirección:
Nacionalidad o Domicilio

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/022543 Fecha 21/07/2003
Publicación Internacional No. WO 2004/009552 Fecha 29/01/2004

⑥ **Título (54)** "INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA 4, QUE INCLUYEN ANALOGOS DE ANILINA Y DIFENILAMINA N-SUSTITUIDOS"

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D213/38 A61K 31/44

⑧ **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	19/07/2002	60/396.725

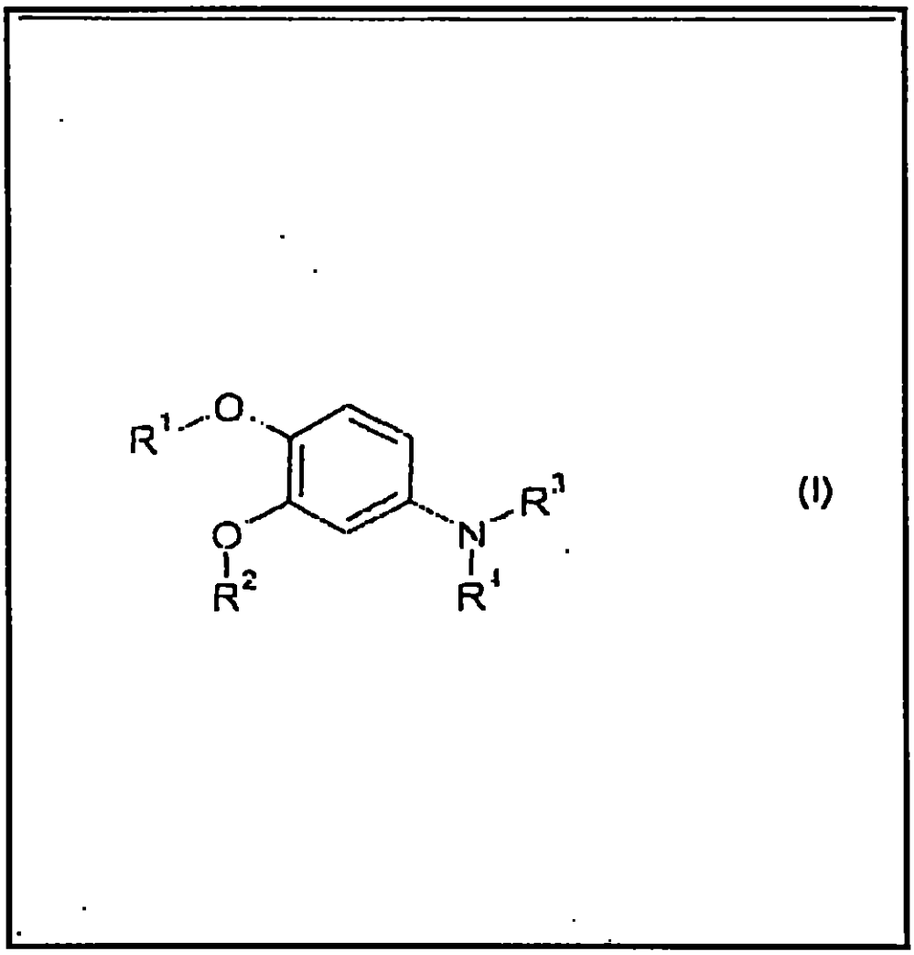
⑨ **Comprobante de pago No.** 05-3.589 **Fecha** Enero 17 de 2005

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

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [ ] Otros

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA: Margarita Castellanos

C.C. No. 39.779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

19 ENE. 2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - 4065-FNPCT

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 9 No. 63-09
Apartado 6349
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

ANEXO No. 1

INVENTORES

NOMBRE	DIRECCION	NACIONALIDAD
1. RICHARD A. SCHUMACHER	16 Dorothy Drive, Monroe, NY 10950, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ESTADOUNIDENSE
2. ALLEN HOPPER	29 Dean Street, Glen Rock, NJ 07452, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ESTADOUNIDENSE
3. ASHOK TEHIM	246 N. Walnut Street, Ridgewood, NJ 07450, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CANADIENSE
4. HANS-JURGEN ERNST HESS	26 Jericho Drive, Old Lyme, CT 06371, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ESTADOUNIDENSE
5. AXEL UNTERBECK	205 Wildwood Avenue, Madison, CT 06433-0882, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ESTADOUNIDENSE
6. ERIK KUESTER	3 Haines Court, Franklin, NJ 07416, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ESTADOUNIDENSE
7. WILLIAM FREDERICK BRUBAKER, Jr.	116 Nob Hill Road, Cheshire, CT 06410, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ESTADOUNIDENSE
8. ROBERT DUNN	3 Osborne Place, Towaco, NJ 07082-1109, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ESTADOUNIDENSE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05003069 00000000 Folios: 412
Fecha (AMD): 2005-01-19 15:39:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 3,589
FECHA : ENERO 17 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8892218	17/01/2005	6,116,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por la sociedad **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** el poder que me confirió la sociedad **MEM RY PHARMACEUTICALS CORPORATION,** con domicilio en **100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA,** debidamente legalizado por Apostilla, bajo el No. **A183911** el día **14 de Octubre de 2003**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, en Colombia, para: **"INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 4, QUE INCLUYEN ANÁLOGOS DE ANILINA Y DIFENILAMINA N-SUSTITUIDOS".**

Del Señor Jefe,

Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

Acepto

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/gcb/4965-FNPCT

AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
(Art. 34 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:
Ximena Castellanos Alzate
identificado con C.C. 39 773 330
expedida en: Usaquen y tarjeta profesio-
nal de abogado(a) No. 58236 del Consejo
Superior de la Judicatura, con documento di-
rigido a Sup. Jud. Cartagena
y declaro que la firma puesta en este escrito es
suya.

Firma del declarante

En Bogotá D.C. a 18 ENE 2005
AUTORIZÓ ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO

NOTARIO ENCARGADO
ALVARO VIRVIESCAS CALVETE

AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
(Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:
Margarita Castellanos Alzate
identificado con C.C. 39 773 654
expedida en: Usaquen y tarjeta profesio-
nal de abogado(a) No. 70819 del Consejo
Superior de la Judicatura, con documento di-
rigido a Sup. Jud. Cartagena
y declaró que la firma puesta en este escrito es
suya.

Firma del declarante

En Bogotá D.C. a 18 ENE 2005
AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO

NOTARIO ENCARGADO
ALVARO VIRVIESCAS CALVETE

Legalization

I, the undersigned, sworn Notary Public to Basel-City (Switzerland), do hereby certify that the Assignee's signature down at the bottom of the attached DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION - ASSIGNMENT /DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE - CESION is that of **Bayer Consumer Care AG**, a corporation duly existing under Swiss law and having its seat in Basel (Switzerland), affixed by Messrs. **Georg Wilhelm Schröder**, German citizen, domiciled in Leverkusen (Germany), and **Pascal Bürgin**, citizen of Basel (Switzerland), domiciled in Therwil (Switzerland), both with the right to sign jointly at two on behalf of the company, the former identified by comparison with other samples of indubitably authentic signatures, the latter personally known to me, the notary.

B a s e l, the 23rd (twenty-third) day of September 2005 (two thousand and five).

Dr. Benedikt Fuhr
Notar

Leg. Prot. 2005/515

APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

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

Certified **23. Sep. 2005**

5. in Basel (Bâle) 6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. no. 9-126/2005
9. Seal/stamp:
10. Signature:
Heidi Fischer

STATE CHANCERY BASLE-CITY

COLOMBIA

PODER

El (los)
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Domiciliados en
100 Philips Parkway, Montvale,
NJ 07645, Estados Unidos de América

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogados con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Para la obtención de registros sanitarios;
c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy Septiembre 10, 2003

en Montvale, N.J.

por MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
Gardiner F.H. Smith
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Of
100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645 USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
b) For the obtainment of Sanitary registrations;
c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Given and signed this 10TH SEPT, '03

In MONTVALE, NJ

by .....

name GARDINER F.H. SMITH

Title VICE PRESIDENT, BUSINESS DEVELOPMENT

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS COLOMBIA
Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 29 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@impsat.net.co

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
18 ENE 2005
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.N.C.)

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 10 de Sept. del año 2003
compareció (eron) personalmente
Gardiner F.H. Smith

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en representación de la Sociedad (Compañía) denominada
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Certifico :

a) Que MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION es una sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de EE.UU.A.

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es 100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645, Estados Unidos de América

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. Gardiner F.H. SMITH esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior esta probado por medio de los siguientes documentos, que certifico he visto* Poder

(Ciudad) Montvale,

(Estado) Nueva Jersey

Hoy 10 del mes de Septiembre del 2003

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 10th day of SEPT. of 2003
personally appeared
GARDINER F.H. SMITH

whom I know to be the person(s) who signed this document as representative(s) of the Corporation /Company named MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

I certify:

a) That MEMORY PHARMACEUTICALS CORP. is a corporation (Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of the United States of America

b) That the domicile of said Corporation/Company is 100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645 USA

c) That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the object set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

d) That Mr. GARDINER F.H. SMITH is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them*:
POWER OF ATTORNEY

(City) MONTVALE

(State) NEW JERSEY

this 10 day of SEPT. of the year 2003

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin

Gale R. Catarsso
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 1-17-2006

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@impsat.net.co

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá D.C.
18 ENE 2005
ALINIO VIRUES CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (ENC)

4880-FNPCT

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GALE R CATARASO

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GALE R CATARASO, NOTARY

CERTIFIED

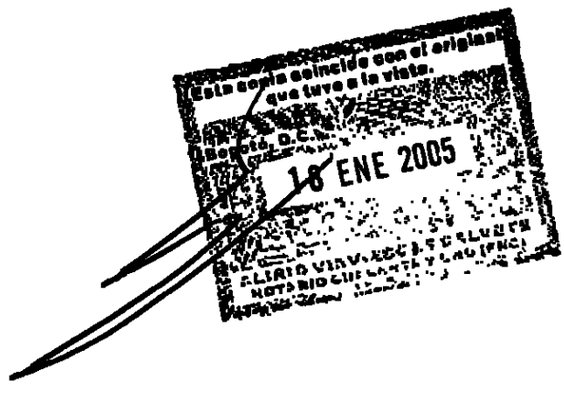
5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2003

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A183911

9. SEAL/STAMP: 10. SIGNATURE



----------TRADUCCION OFICIAL No. 03-11-02----------

de un documento escrito en INGLES, el cual lleva para su identificación el sello y firma de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia.----------

(Anexos a un poder otorgado por Memory Pharmaceuticals Corp.)

(fdo) ilegible

Gale R. Cataraso

Notario Público de New Jersey

Mi comisión vence 1-17-2006 (Sello en relieve)

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE OCTUBRE 5, 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR: GALE R. CATARASO
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: GALE R. CATARASO, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL DIA 14 DE OCTUBRE DE 2003
7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. No. A183911
9. SELLO: 10. FIRMA:

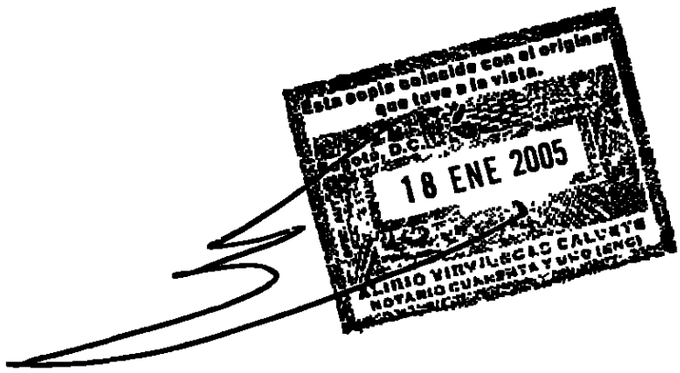
(fdo) John E. McCormac

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
18 ENE 2005

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotà, D. C., Noviembre 6, 2003

DORA DUQUE DE PINAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 03735/03 DE 11/11/03 MINISTERIO
REP. DE COLOMBIA



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
29 January 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/009552 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 213/38, 261/08, 333/20 213/14, 241/12, 277/28, 217/18, 405/12, 405/14, 401/12, A61K 31/44, A61P 25/00

(21) International Application Number: PCT/US2003/022543

(22) International Filing Date: 21 July 2003 (21.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/396,725 19 July 2002 (19.07.2002) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION [US/US]; 100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645 (US)

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): SCHUMACHER, Richard, A. [US/US]; 16 Dorothy Drive, Monroe, NY 10950 (US). HOPPER, Allen, T. [US/US]; 29 Dean Street, Glen Rock, NJ 07452 (US). TEHIM, Ashok [CA/US]; 346 N. Walnut Street, Ridgewood, NJ 07450 (US). HESS, Hans-Jurgen, Ernst [US/US]; 26 Jericho Drive, Old Lyme, CT 06371 (US). UNTERBECK, Axel [US/US]; 205 Wildwood Avenue Madison, CT 06443 (US) KUESTER, Erik [US/US]; 3 Haines Ct., Franklin, NJ 07416 (US). BRUBAKER, William, Frederick, Jr. [US/US]; 116 Nob Hill Road, Cheshire CT 06410 (US) DUNN, Robert, F. [US/US]; 3 Osborne Place, Towaco NJ 07082-1109 (US).

(74) Agents: ZELANO, Anthony, J. et al ; Millen, White, Zelano & Branigan, P.C., Arlington Courthouse Plaza I, Suite 1400, 2200 Clarendon Boulevard Arlington, VA 22201 (US)

(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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD SE SG, SK, SL, TJ TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC VN, YU ZA, ZM, ZW.

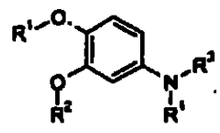
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) European patent (AT, BE, BG CH, CY, CZ, DE, DK, EE ES, FI, FR, GB, GR, HU IE IT, LU, MC, NL, PT, RO SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,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

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations refer to the 'Guidance Notes on Codes and Abbreviations' appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

WO 2004/009552 A1

(54) Title: PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITORS INCLUDING N-SUBSTITUTED ANILINE AND DIPHENYLAMINE ANALOGS



(I)

(57) Abstract: PDE4 inhibition is achieved by novel compounds, e.g., N-substituted aniline and diphenylamine analogs. The compounds of the present invention are of Formula (I): wherein R^1, R^2 R^3 and R^4 are as defined herein.

PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITORS, INCLUDING N-SUBSTITUTED ANILINE AND DIPHENYLAMINE ANALOGS

This application claims the benefit of U S. provisional application Serial No. 60/396,725, filed July 19, 2002.

This application is related to application Serial No. 10/051,309 and its provisional applications, Serial No. 60/262,651, filed January 22, 2001, Serial No. 60/267,196, filed February 8, 2001, and Serial No. 60/306,140, filed July 14, 2001, their disclosures being hereby incorporated by reference in their entirety.

Field Of The Invention

The present invention relates generally to the field of phosphodiesterase 4 (PDE4) enzyme inhibition. More specifically this invention relates to selective PDE4 inhibition by novel compounds, e.g., *N*-substituted aniline and diphenylamine analogs, methods of preparing such compounds, compositions containing such compounds, and methods of use thereof

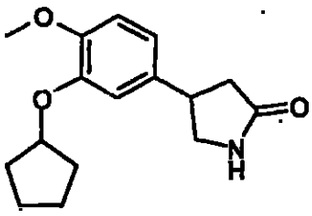
Background Of The Invention

The cyclic nucleotide specific phosphodiesterases (PDEs) represent a family of enzymes that catalyze the hydrolysis of various cyclic nucleoside monophosphates (including cAMP and cGMP). These cyclic nucleotides act as second messengers within cells, and as messengers, carry impulses from cell surface receptors having bound various hormones and neurotransmitters PDEs act to regulate the level of cyclic nucleotides within cells and maintain cyclic nucleotide homeostasis by degrading such cyclic mononucleotides resulting in termination of their messenger role.

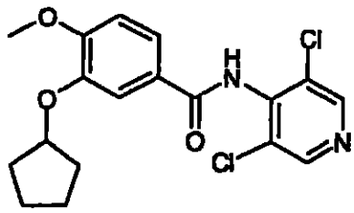
PDE enzymes can be grouped into eleven families according to their specificity toward hydrolysis of cAMP or cGMP, their sensitivity to regulation by calcium, calmodulin or cGMP, and their selective inhibition by various compounds. For example, PDE 1 is stimulated by Ca^{2+}/calmodulin. PDE 2 is cGMP-dependent, and is found in the heart and adrenals. PDE 3 is cGMP-dependent, and inhibition of this enzyme creates positive inotropic activity PDE is cAMP specific, and its inhibition causes airway relaxation, antiinflammatory and antidepressant activity PDE 5 appears to be important in regulating cGMP content in vascular smooth muscle, and therefore PDE 5 inhibitors may have cardiovascular activity Since the PDEs possess distinct biochemical properties, it is likely that they are subject to a variety of different forms of regulation.

PDE4 is distinguished by various kinetic properties including low Michaelis constant for cAMP and sensitivity to certain drugs. The PDE4 enzyme family consists of four genes, which produce 4 isoforms of the PDE4 enzyme designated PDE4A, PDE4B, PDE4C, and PDE4D [See: Wang et al., Expression, Purification, and Characterization of human cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, and D, *Biochem Biophys Res. Comm.*, 234, 320-324 (1997)] In addition, various splice variants of each PDE4 isoform have been identified.

PDE4 isoenzymes are localized in the cytosol of cells and are unassociated with any known membranous structures. PDE4 isoenzymes specifically inactivate cAMP by catalyzing its hydrolysis to adenosine 5'-monophosphate (AMP). Regulation of cAMP activity is important in many biological processes, including inflammation and memory. Inhibitors of PDE4 isoenzymes such as rolipram, piclamilast, CDP-840 and ariflo are powerful antiinflammatory agents and therefore may be useful in treating diseases where inflammation is problematic such as asthma or arthritis. Further, rolipram improves the cognitive performance of rats and mice in learning paradigms.



rolipram



piclamilast

In addition to such compounds as rolipram, xanthine derivatives such as pentoxifylline, denbufylline, and theophylline inhibit PDE4 and have received considerable attention of late for their cognition enhancing effects. cAMP and cGMP are second messengers that mediate cellular responses to many different hormones and neurotransmitters Thus, therapeutically significant effects may result from PDE inhibition and the resulting increase in intracellular cAMP or cGMP in key cells, such as those located in the nervous system and elsewhere in the body

Rolipram, previously in development as an anti-depressant, selectively inhibits the PDE4 enzyme and has become a standard agent in the classification of PDE enzyme subtypes. Early work in the PDE4 field focused on depression and inflammation, and has subsequently been extended to include indications such as dementia [see "The PDE IV Family Of Calcium-Phosphodiesterases Enzymes," John A. Lowe, III, et al., Drugs of the Future 1992, 17(9):799-807 for a general review). Further clinical developments of rolipram and other first-generation PDE4 inhibitors were terminated due to the side effect profile of these compounds. The primary side effect in primates is emesis, while the primary side effects in rodents are testicular degranulation, weakening of vascular smooth muscle, psychotrophic effects, increased gastric acid secretion and stomach erosion.

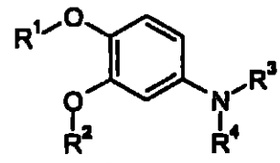
SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to novel compounds, e.g., novel *N*-substituted aniline and diphenylamine compounds, that inhibit PDE4 enzymes, and especially have improved side effect profiles, e.g., are relatively non-emetic, (e.g., as compared to the previously discussed prior art compounds). Preferably, the compounds selectively inhibit PDE4 enzymes. The compounds of this invention at the same time facilitate entry into cells, especially cells of the nervous system.

Still further, the present invention provides methods for synthesizing compounds with such activity and selectivity as well as methods of (and corresponding pharmaceutical compositions for) treating a patient, e.g., mammals, including humans, requiring PDE inhibition, especially PDE4 inhibition, for a disease state that involves elevated intracellular PDE 4 levels or decreased cAMP levels, e.g., involving neurological syndromes, especially those states associated with memory impairment, most especially long term memory impairment, as where such memory impairment is due in part to catabolism of intracellular cAMP levels by PDE 4 enzymes, or where such memory impairment may be improved by effectively inhibiting PDE4 enzyme activity.

In a preferred aspect, the compounds of the invention improve such diseases by inhibiting PDE4 enzymes at doses which do not induce emesis.

The present invention includes compounds of Formula I:



wherein

R^1 is H or alkyl having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen (e.g., CH_3, CHF_2, CF_3, etc.); in one preferred embodiment, R^1 is H;

R^2 is alkyl having 1 to 12, preferably 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}-alkoxy, oxo or combinations thereof, and wherein optionally one or more $-CH_2CH_2-$ groups is replaced in each case by -CH=CH- or -C≡C- (e.g , CH_3, CHF_2, CF_3, methoxyethyl, etc.),

cycloalkyl having 3 to 10, preferably 3 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof (e g., cyclopentyl),

cycloalkylalkyl having 4 to 16, preferably 4 to 12 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy or combinations thereof (e.g , cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.),

aryl having 6 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, cyano, or combinations thereof (e.g., methylphenyl, methoxyphenyl, chlorophenyl, etc.),

arylalkyl in which the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched; has 1 to 5 carbon atoms, which the arylalkyl radical is unsubstituted or is substituted in the aryl portion one or more times by

halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, cyano, methylenedioxy, ethylenedioxy, or combinations thereof, and wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof (e.g., phenylethyl, phenylpropyl, phenylbutyl, methoxyphenylethyl, methoxyphenylpropyl, chlorophenylethyl, chlorophenylpropyl, phenylethenyl, phenoxyethyl, phenoxybutyl, chlorophenoxyethyl, chlorophenylaminoethyl, etc),

a partially unsaturated carbocyclic group having 5 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof (e.g., cyclohexenyl, cyclohexadienyl, indanyl, tetrahydronaphthenyl, etc.),

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof (e.g., 3-thienyl, 3-tetrahydrofuranyl, 3-pyrrolyl, etc), or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, OCF_3, hydroxy, aryl, alkyl,

alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof (e.g , pyridylethyl, pydridylpropyl, methylpiperazinylethyl, etc);

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, cyano, C_{1-4}-alkoxy, or combinations thereof (e.g., methyl, ethyl, propyl, etc),

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion which is branched or unbranched has 1 to 5 carbon atoms, and which is unsubstituted or substituted in the carbocyclic portion one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof, and the alkyl portion is optionally substituted by halogen, C_{1-4}-alkoxy, cyano or combinations thereof (e.g., cyclohexenylmethyl, etc.),

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen,

cyano, or methyl (e g , benzyl, phenethyl, phenpropyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, trifluoromethyl, benzyl, methylenedioxobenzyl, etc.), or heteroarylalkyl group, wherein the heteroaryl portion may be partially or fully saturated and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, the heteroarylalkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heteroaryl portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof (e.g., pyridylmethyl, pyridylpropyl, methylpyridylmethyl, chloropyridylmethyl, dichloropyridylmethyl, thienylmethyl, thiazolylmethyl, quinolinylmethyl, isoquinolinylmethyl, piperidinylmethyl, furanylmethyl, imidazolylmethyl, methylimidazolylmethyl, pyrrolylmethyl, etc.);

R^4 is H,

cycloalkyl having 3 to 10, preferably 3 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof (e.g., cyclopentyl),

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, OCF_3, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl (eg., hydroxymethyl), hydroxamic acid, pyrrolyl, tetrazole-5-yl, 2(-heterocycle)tetrazole-5-yl (e.g., 2-(2-

tetrahydropyranyl)tetrazole-5-yl), hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl (e g , tert-butyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl), cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy (eg. *tert*-butyldimethylsilyloxy), R^5-L-, or combinations thereof (e.g., substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl, and biphenyl, such as phenyl, methylphenyl, chlorophenyl, fluorophenyl, vinylphenyl, cyanophenyl, methylenedioxophenyl, ethylphenyl, dichlorophenyl, carboxyphenyl, ethoxycarbonylphenyl, dimethylphenyl, hydroxymethylphenyl, nitrophenyl, aminophenyl, etc), or

heteroaryl having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a heteroatom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl (eg., hydroxymethyl), hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl (e.g., tert-butyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl), cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy (eg *tert*-butyldimethylsilyloxy), R^5-L-, or combinations thereof (e.g , pyridyl, thienyl, pyrazinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thiazolyl, etc.);

R^5 is H,

alkyl having 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof (e.g , methyl, ethyl, propyl, etc.),

alkylamino or dialkylamino wherein each alkyl portion has independently 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms (e.g , dimethylamino, etc.),

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion has 1 to 5 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted, preferably in the carbocyclic portion, one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof (e g., cyclohexenylmethyl, etc.),

cycloalkyl having 3 to 10, preferably 3 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxy, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof (e.g., cyclopentyl),

cycloalkylalkyl having 4 to 16, preferably 4 to 12 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy or combinations thereof (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.),

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl (eg., hydroxymethyl), hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl (e.g., tert-butyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl), cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or combinations thereof (e.g., substituted or unsubstituted phenyl and naphthyl, methylphenyl, chlorophenyl, fluorophenyl, vinylphenyl, cyanophenyl, methylenedioxophenyl, ethylphenyl,

dichlorophenyl, carboxyphenyl, ethoxycarbonylphenyl, dimethylphenyl, hydroxymethylphenyl, nitrophenyl, aminophenyl, etc.),

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano; or methyl (e g., benzyl, phenethyl, phenpropyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, trifluoromethyl, benzyl, methylenedioxobenzyl, etc.),

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl (eg., hydroxymethyl), hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl (e g , tert-butyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl), cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or combinations thereof (e.g., pyridyl, thienyl, pyrazinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thiazolyl, etc.), or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion which is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or

substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof (e.g , pyridylmethyl, pyridylpropyl, methylpridylmethyl, etc);

L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, -CO-, $-NR^6CO-$, $-CONR^6-$, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, or -NHCSNH- (e.g., -O-, CH_2-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, $-CH_2CH_2CH_2-NH-CO-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-SO_2-NH-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-CH_2-NH-CO-$, $-CO-NH-CH_2-$, $-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-SO_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-SO_2-NH-$, $-SO_2-$, $-CONHSO_2-$, etc.); and

R^6 is H,

alkyl having 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof (e.g., methyl, ethyl, propyl, etc.);

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen,

cyano, or methyl (e.g., benzyl, phenethyl, phenpropyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, trifluoromethyl, benzyl, methylenedioxobenzyl, etc.);

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl (eg., hydroxymethyl), hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl (e.g., tert-butyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl), cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, (e.g., substituted or unsubstituted phenyl and naphthyl, methylphenyl, chlorophenyl, fluorophenyl, vinylphenyl, cyanophenyl, methylenedioxophenyl, ethylphenyl, dichlorophenyl, carboxyphenyl, ethoxycarbonylphenyl, dimethylphenyl, hydroxymethylphenyl, nitrophenyl, aminophenyl, etc.),

wherein at least one of R^3 and R^4 is other than H; and

pharmaceutically acceptable salts thereof

In one alternate embodiment, R^1 is H

In another alternate embodiment, R^4 is cycloalkyl having 3 to 10, preferably 3 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

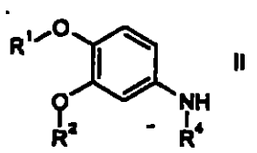
In an alternate embodiment, it is further provided that R^4 is at least monosubstituted by R^5-L- in which L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein at least one $-CH_2-$ group is replaced by $-SO_2NR^6-$ or $-NR^6SO_2-$ (e.g., the replacement may result in the divalent radical having no carbon atoms, i.e., where it is a single $-CH_2-$ group which is replaced by $-SO_2NR^6-$ or $-NR^6SO_2-$)

In another embodiment, it is provided that R^4 is at least monosubstituted by R^5-L- in which L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein at least one -CH_2- group is replaced by -NR^6-, -SO_2NR^6-, -NR^6SO_2-, -NR^6CO- or -$CONR^6$- and R^6 is aryl or arylalkyl which are each unsubstituted or substituted (e.g., the replacement may result in the divalent radical having no carbon atoms, as described above).

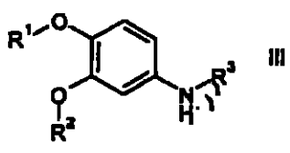
In another embodiment, R^4 is at least monosubstituted by R^5-L in which R^5 is aryl or a heterocyclic group each being substituted by cycloalkyl, aryl or heteroaryl.

In another embodiment, R^4 is at least monosubstituted by R^5-L in which L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein at least one -CH_2- group is replaced by -SO- or -SO_2- (e.g., the replacement may result in the divalent radical having no carbon atoms, as described above).

According to a further aspect of the invention there is provided a genus of novel compounds according to the formulas II and III:



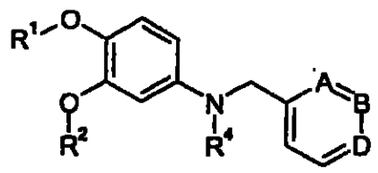
II



III

wherein R^1, R^2, R^3, and R^4 are as defined above. The compounds of this subgenus of formula I not only have PDE4 inhibitory activity, but also are useful as intermediates for preparing compounds of Formula I in which R^3 and R^4 are both other than H.

In addition, preferred compounds of formula I are those of the subformula IV



IV

wherein R^1, R^2, and R^4 are as defined in Formula I and one of A, B and D is N and the others are C. Preferably, B is N Also, R^4 is preferably pyridyl or phenyl which in each case is substituted or unsubstituted.

In accordance with a further aspect of the invention, the compounds of formula I include the following compounds:

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(5-(2-chloropyridylmethyl))aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-(2-chloropyridylmethyl))aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dimethylisoxazolylmethyl))-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-aminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(5-(4-chloropyridylmethyl))aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxy-4-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(4-(1-pyrrol-1-yl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(5-(4-methoxypyridylmethyl))aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-phenyl-N-(3-(2-ethoxypyridylmethyl))aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-methylaminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-(2-hydroxyethyl)aminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(5-(4-chloropyridylmethyl))-aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-cyclohexylaniline,

3-Cyclopentyloxy-4-hydroxy-N-(3-*tert*-butyloxycarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-hydroxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-*tert*-butyloxycarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))-aniline,

4-Methoxy-3-(*R*)-tetrahydrofuryloxy-N-(3-carboxy-4-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3-chloropyridylmethyl))-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-phenyl-N-(4-(3-chloropyridylmethyl)aniline,

4-Methoxy-3-(*R*)-tetrahydrofuryloxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-pyridylmethyl)aniline,

4-Methoxy-3-(*R*)-tetrahydrofuryloxy-N-(3-pyridyl)-N-(4-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxy-3-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxy-3-methylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxy-3-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-(3-chloropyridylmethyl))-aniline,

4-Methoxy-3-(*R*)-tetrahydrofuryloxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline,

4-Methoxy-3-(*R*)-tetrahydrofuryloxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-methylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-amino-3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-trifluoromethylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-acetamido-3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-(N,N-bis(2,4-dimethoxy)benzyl)-aminosulfonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

Methyl N-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-bromoaniline ,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N-piperidinylmethyl)aniline ,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N-morpholinomethyl)aniline ,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N,N-diethylamino)methyl)aniline ,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylthioaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylthioaniline ,

N-(3-(2-Hydroxy)cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid ,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-2-aminoisonicotinic acid ,

N-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-[3-(3-Hydroxy)cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl]-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-amino-2-chlorobenzoic acid,

N-(3,4-Bis-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-6-methylbenzoic acid ,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid ,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid ,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-(1,3-dimethylpyrazolylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-5-triflluoromethyl-3-aminobenzoic acid ,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-6-triflluoromethyl-3-aminobenzoic acid ,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid ,

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid ,

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid ,

N-(3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid ,

N-(3-Cyclohexyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid ,

N-(3-Cycloheptyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid ,

N-(4-Methoxy-3-(4-pyranyloxy)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-[2 2 2-Bicyclooctanyl]oxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl))-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoic acid,

N-(3,4-Bis-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoic acid,

N-(3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclohexyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(2-(2-Pyridylethoxy))phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(2-(3-pyridylethyl))-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-chloro-4-(5-(2H)-tetrazolyl)aniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-chloro-4-(5-(2H)-tetrazolyl)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridyl)methyl)-4-(5-(2H)-tetrazolyl)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-morpholinyl)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-N-methyl-1-piperazinyl)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(1-piperazinyl)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N,N-diethylamino)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methanesulfonylaniline,

N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylsulfonylaniline,

N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-chloro-3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-fluorobenzyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-[4-Methoxy-3-(1-propyl)oxyphenyl]-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-[4-Methoxy-3-(2-propyl)oxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopropylethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclobutylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-hydroxymethylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-hydroxymethylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-piperidinyl)sulfonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(2-methylphenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-ethylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-3-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(1,1-dimethylethyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(5-chloro-2-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-cyanophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-cyanophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-fluorobenzyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-ethylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-cyanophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-ethylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-cyclopentylmethylcarbonylaminosulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)carbonylaminosulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(1-ethyl-5-methylpyrazol-4-yl)carbonylaminosulfonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-morpholinyl)sulfonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-morpholinyl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-morpholinyl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-morpholinyl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-ethylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,5-dimethylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)sulfonylaniline,

pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein compounds that are optically active can be in the form of their separate enantiomers or mixtures thereof, including racemic mixtures

The compounds of the present invention are effective in inhibiting, or modulating the activity of PDE4 in animals, e g , mammals, especially humans These compounds exhibit neurological activity, especially where such activity affects cognition, including long term memory. These compounds will also be effective in treating diseases where decreased cAMP levels are involved. This includes but is not limited to inflammatory diseases . These compounds may also function as antidepressants, or be useful in treating cognitive and negative symptoms of schizophrenia.

Assays for determining PDE inhibiting activity as well as selectivity of PDE 4 inhibiting activity and selectivity of inhibiting PDE 4 isoenzymes are known within the art. See, e g., U.S. Patent No. 6,136,821, the disclosure of which is incorporated herein by reference

According to a further aspect of the invention there are provided compounds useful as intermediates for the production of the PDE4 inhibitors described herein (e.g., PDE4 inhibitors of Formula I) and/or useful for the synthesis of radio-labeled analogs of the PDE4 inhibitors with in this application.

Thus, there are provided intermediate compounds which correspond to compounds of Formula I, wherein R^2, R^3, and R^4 are as previously defined for Formula I, but R^1 is H, *tert*-butyldimethylsilyl-, or a suitable phenolic protecting group. Suitable phenolic protecting groups are described, for example, in Greene, T.W and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293. These intermediates are also

useful for the synthesis of radio-labeled compounds, such as where R^1 is ^3H_3C-, $^{14}CH_3$- or $^{11}CH_3$-, for example by removing the protecting group and reacting the resultant compound in which R^1 is H with suitable radio-labelled reagents Such radio-labeled compounds are useful for determining compound tissue distribution in animals, in PET imaging studies, and for in vivo, ex vivo, and in vitro binding studies

Also provided are intermediate compounds which correspond to compounds of Formula I, wherein R^1, R^3, and R^4 are as previously defined for Formula I, but R^2 is H, *tert*-butyldimethylsilyloxy-, or a suitable phenolic protecting group. Suitable phenolic protecting groups are described, for example, in Greene, T.W and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293. Compounds in which R^2 is H are useful as intermediates, for example, as scaffolds for parallel or combinatorial chemistry applications. Further, these compounds are useful for the introduction of radio-labels such as ^3H, ^{14}C, or ^{11}C.

As previously described, compounds according to formula II, wherein R^1, R^2 and R^4 are as previously described are useful intermediates for the production of compounds according to formula I where in R^3 is other than H.

Also, as previously described, compounds according to formula III, wherein R^1, R^2 and R^3 are as previously described are useful intermediates for the production of compounds according to formula I where in R^4 is other than H.

Halogen herein refers to F, Cl, Br, and I. Preferred halogens are F and Cl

Alkyl, as a group or substituent per se or as part of a group or substituent (e.g., alkylamino, trialkylsilyloxy, aminoalkyl, hydroxyalkyl), means a straight-chain or branched-chain aliphatic hydrocarbon radical having 1 to 12 carbon atoms, preferably 1 to 8 carbon atoms,

especially 1 to 4 carbon atoms. Suitable alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, and dodecyl. Other examples of suitable alkyl groups include 1-, 2- or 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2- or 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, 1-, 2-, 3- or 4-methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- or 3,3-dimethylbutyl, 1- or 2-ethylbutyl, ethylmethylpropyl, trimethylpropyl, methylhexyl, dimethylpentyl, ethylpentyl, ethylmethylbutyl, dimethylbutyl, and the like.

Substituted alkyl groups are alkyl groups as described above which are substituted in one or more positions by halogens, oxo, hydroxyl, C1-4-alkoxy and/or cyano. Halogens are preferred substituents, especially F and Cl.

Alkoxy means alkyl-O- groups and alkoxyalkoxy means alkyl-O-alkyl-O- groups in which the alkyl portions are in accordance with the previous discussion. Suitable alkoxy and alkoxyalkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy, hexoxy, heptoxy, octoxy methoxymethoxy ethoxymethoxy, propoxymethoxy, and methoxyethoxy. Preferred alkoxy groups are methoxy and ethoxy. Similarly, alkoxycarbonyl means alkyl -O-CO- in which the alkyl portion is in accordance with the previous discussion. Examples include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, and tert-butoxycarbonyl.

Cycloalkyl means a monocyclic, bicyclic or tricyclic nonaromatic saturated hydrocarbon radical having 3 to 10 carbon atoms, preferably 3 to 8 carbon atoms, especially 3 to 6 carbon atoms. Suitable cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, norbornyl, 1-decalin, adamant-1-yl, and adamant-2-yl. Other suitable cycloalkyl groups include spiropentyl, bicyclo[2.1.0]pentyl, bicyclo[3.1.0]hexyl, spiro[2.4]heptyl, spiro[2.5]octyl, bicyclo[5.1.0]octyl, spiro[2.6]nonyl, bicyclo[2.2.0]hexyl, spiro[3.3]heptyl, bicyclo[4.2.0]octyl, and spiro[3.5]nonyl. Preferred cycloalkyl groups are

cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl. The cycloalkyl group can be substituted, for example, substituted by halogens and/or alkyl groups.

Cycloalkylalkyl refers to cycloalkyl-alkyl radicals in which the cycloalkyl and alkyl portions are in accordance with previous discussions Suitable examples include cyclopropylmethyl and cyclopentylmethyl

Aryl, as a group or substituent per se or as part of a group or substituent, refers to an aromatic carbocyclic radical containing 6 to 14 carbon atoms, preferably 6 to 12 carbon atoms, especially 6 to 10 carbon atoms. Suitable aryl groups include phenyl, naphthyl and biphenyl. Substituted aryl groups include the above-described aryl groups which are substituted one or more times by, for example, halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxyalkoxy, carboxy, cyano, acyl, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, and phenoxy.

Arylalkyl refers to an aryl-alkyl-radical in which the aryl and alkyl portions are in accordance with the previous descriptions. Suitable examples include benzyl, 1-phenethyl, 2-phenethyl, phenpropyl, phenbutyl, phenpentyl, and napthylmethyl.

Heteroaryl refers to an aromatic heterocyclic group having one or two rings and a total number of 5 to 10 ring atoms wherein at least one of the ring atoms is a heteroatom. Preferably, the heteroaryl group contains 1 to 3, especially 1 or 2, hetero-ring atoms which are selected from N, O and S. Suitable heteroaryl groups include furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, dithialyl, oxathialyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxatriazolyl, dioxazolyl, oxathiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, oxazinyl, isoxazinyl, oxathiazinyl, oxadiazinyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, thionaphthenyl, isothionaphthenyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl,

benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, purinyl, benzopyranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, naphthyridinyl, and benzoxazinyl, e.g., 2-thienyl, 3-thienyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinolinyl, and 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolinyl.

Substituted heteroaryl refers to the heteroaryl groups described above which are substituted in one or more places by, for example, halogen, aryl, alkyl, alkoxy, carboxy, methylene, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, amino, alkylamino, and dialkylamino.

Heterocycles include heteroaryl groups as described above as well as non-aromatic cyclic groups containing at least one hetero-ring atom, preferably selected from N, S and O, for example, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, and pyrrolidinyl.

Heterocycle-alkyl refers to a heterocycle-alkyl-group wherein the heterocyclic and alkyl portions are in accordance with the previous discussions. Suitable examples are pyridylmethyl, thienylmethyl, pyrimidinylmethyl, pyrazinylmethyl, and isoquinolinylmethyl.

Partially unsaturated carbocyclic structures are non-aromatic monocyclic or bicyclic structures containing 5 to 14 carbon atoms, preferably 6 to 10 carbon atoms, wherein the ring structure(s) contains at least one C=C bond. Suitable examples are cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, tetrahydronaphthenyl and indan-2-yl.

Alkenyl refers to straight-chain or branched-chain aliphatic radicals containing 2 to 12 carbon atoms in which one or more $-CH_2-CH_2-$ structures are each replaced by -CH=CH-. Suitable alkenyl groups are ethenyl, 1-propenyl, 2-methylethenyl, 1-butene, 2-butene, 1-pentenyl, and 2-pentenyl

Alkynyl refers to straight-chain or branched-chain aliphatic radicals containing 2 to 12 carbon atoms in which one or more $-CH_2-CH_2-$ structures are each replaced by $-C\equiv C-$. Suitable alkynyl groups are ethynyl, propynyl, 1-butynyl, and 2-butynyl.

Acyl refers to alkanoyl radicals having 1 to 13 carbon atoms in which the alkyl portion can be substituted by halogen, alkyl, aryl and/or alkoxy, or aroyl radicals having 7 to 15 carbon atoms in which the aryl portion can be substituted by, for example, halogen, alkyl and/or alkoxy. Suitable acyl groups include formyl, acetyl, propionyl, butanoyl and benzoyl

Substituted radicals preferably have 1 to 3 substituents, especially 1 to 2 substituents.

In the compounds of Formula I, R^1 preferably is an alkyl group having preferably 1 to 4 carbon atoms which is optionally substituted by halogen, preferably fluorine or chlorine. In particular, R^1 is preferably methyl or difluoromethyl.

R^2 is preferably cycloalkyl, particularly cyclopentyl.

R^2 is also preferably aryl or arylalkyl, particularly substituted or unsubstituted phenyl or phenylalkyl, such as phenyl, methylphenyl, methoxyphenyl, chlorophenyl, phenethyl, phenpropyl, phenbutyl, phenylethenyl, phenoxyethyl, phenoxypropyl, phenoxybutyl, chlorophenylethyl, methoxyphenyl ethyl, chlorophenylethenyl, chlorophenoxyethyl, chlorophenypropyl, methoxyphenpropyl, methoxyphenbutyl, chlorophenbutyl, nitrophenbutyl, chlorophenylaminoethyl, and the like.

R^2 is also preferably a partially unsaturated carbocyclic groups, which is unsubstituted or substituted, particularly cyclohexenyl, cyclohexadienyl, indan-2-yl.

R^2 is also preferably an alkyl group having 1 to 8 carbon atoms, especially 1 to 4 carbon atoms, which is substituted or unsubstituted, e.g., methyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, and methoxyethyl.

R^2 is also preferably a heterocyclic or heterocycle-alkyl group, particularly radicals in which the heterocyclic group has 5 to 6 ring atoms and 1 to 2 hetero-ring atoms selected from N, O and S, e.g., tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, pyridylmethyl, pyridylethyl, pyridylpropyl, piperazinylmethyl, piperazinylethyl, methylpiperazinylethyl and the like

Preferred R^2 include cyclopentyl, tetrahydrofuranyl, CHF_2, methoxyethyl, cyclopropylmethyl, phenethyl, phenpropyl, phenylethenyl, phenoxyethyl, phenoxybutyl, phenylaminomethyl, indan-2-yl, pyridylethyl, and pyridylpropyl.

R^3 is preferably hydrogen, alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, n-propyl, or n-butyl), arylalkyl (e.g., substituted or unsubstitituted benzyl, phenethyl, and phenpropyl), or a heteroarylalkyl group (e.g., substituted or unsubstituted pyridylmethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, pyrrolylmethyl, oxazolylmethyl, isoxazolylmethyl, pyrimidinylmethyl, thiazolylmethyl, isoquinolinylmethyl and quinolinylmethyl). Preferred substituents for aryl and heteroaryl portions of R^3 are F, Cl, CH_3, C_2H_5, OCH_3, and CN

R^4 is preferably aryl, or heteroaryl, especially phenyl, naphthyl, biphenyl, furanyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridyl, quinolinyl, and isoquinolinyl, which in each case is unsubstituted or is substituted one or more times. Preferred substituents are OH, F, Cl, CF_3, alkyl (such as methyl or ethyl), alkoxy (such as methoxy and ethoxy), NH_2, $NHCOCH_3$, CN, vinyl, CH_2OH, CONHOH, $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, $CONHCH_3$, methylenedioxy, COOH, COOalkyl, pyrrolyl, and combinations thereof.

R^4 can also preferably be cycloalkyl, e.g., cyclohexyl.

In addition, when R^4 is aryl, especially, phenyl, preferred substituents include R^5-L-, e.g., R^5-, R^5-O-, R^5-CO-, R^5-NH-CO-, R^5-SO_2-NH-, R^5-SO_2-NR^6-, R^5-NHR^6-SO_2-, R^5-SO_2-NH-

alkylene-O-, NH_2-alkyl-NH-CO-, R^3-alkylene-NH-CO-, alkyl-CO-NH-alkyl, as well as methyl, ethyl, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, amino, nitro, $HOCH_2$ and COOH.

In R^5-SO_2-NR^6-, R^5-NHR^6-SO_2-, R^6 is preferably aryl or arylalkyl, e g , substituted or unsubstituted phenyl or benzyl.

When R^4 is aryl substituted by R^5-SO_2-NH- it is preferably a substituted phenyl group and R^5 is preferably methyl, ethyl, propyl or phenyl.

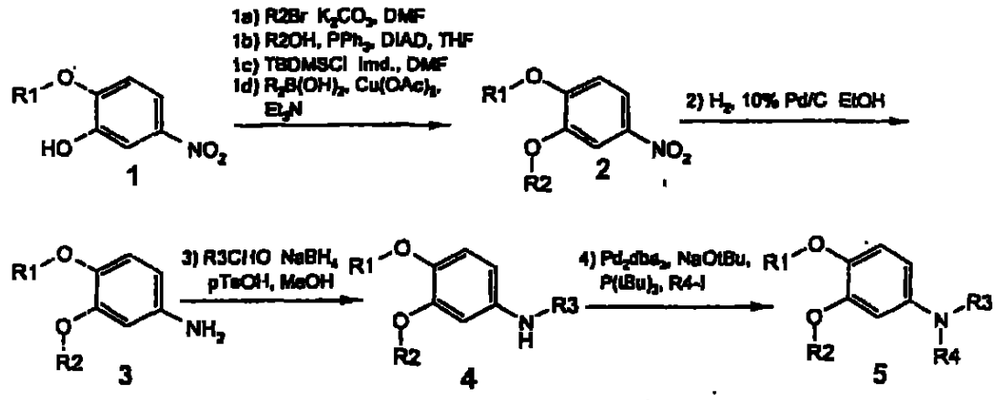
When R^4 is aryl substituted by R^5-SO_2-NH-alkylene-O- it is preferably a substituted phenyl. In such cases, R^5 is preferably methyl, ethyl, propyl or phenyl and alkylene is preferably -CH_2-, -CH_2CH_2- or -$CH_2CH_2CH_2$-

When R^4 is aryl substituted by R^5-L- it is preferably substituted phenyl. In such cases, preferred R^5 groups include benzyl, tetrazolyl, oxazinyl, piperazinyl, methylpiperazinyl, pyridyl, methylpyridyl, pyrrolinyl, methylpyrrolinyl, piperadinyl, or methylpiperadinyl, and L is preferably a single bond, -O-, -CO-, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -CH_2-O-, -CH_2CH_2-O-, -$CH_2CH_2CH_2$-O-, -CH_2-NH-CH_2CH_2-O-, -CO-NH-, -NH-CO-, -SO_2-NR^6-, -NHR^6-SO_2-, -SO_2-, or -$CONHSO_2$-.

Preferred aspects include pharmaceutical compositions comprising a compound of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier and, optionally, another active agent as discussed below; a method of inhibiting a PDE4 enzyme, especially an isoenzyme, e g., as determined by a conventional assay or one described herein, either in vitro or in vivo (in an animal, e.g , in an animal model, or in a mammal or in a human); a method of treating neurological syndrome, e.g , loss of memory, especially long-term memory, cognitive impairment or decline, memory impairment, etc. a method of treating a disease state modulated by PDE4 activity, in a mammal, e.g , a human, e.g., those mentioned herein.

The compounds of the present invention may be prepared conventionally Some of the processes which can be used are described below. All starting materials are known or can be conventionally prepared from known starting materials

SCHEME 1



Starting nitrophenols of the type 1 are either commercially available (e.g., R1 = CH3) or prepared by published procedures (e.g., R1 = CHF2 or both R1 and R2 = CHF2, see Mueller, Klaus-Helmut. Eur Pat. Appl (1994), 8 pp CODEN: EPXXDW EP 626361A1; Touma, Toshihiko; Asai, Tomoyuki. Jpn. Kokai Tokyo Koho (1999), 6 pp. CODEN: JKXXAF JP 11071319 A2; Platonov, Andrew; Seavakov, Andrew; Maiyorova, Helen; Chistokletov, Victor Int. Symp. Wood. Pulping Chem., 1995, 8th, 3, 295-299; Christensen, Siegfried Benjamin; Dubbs, Steven; Karpinski, Joseph M PCT Int. Appl. (1996), 12 pp CODEN: PIXXD2 WO 9623754 A1 19960808). Aniline intermediates 3 are produced in two steps; first, an addition reaction provides intermediate 2, followed by reduction of the nitro group. Intermediate nitro compounds 2 can be prepared by numerous published procedures, such as by Mitsunobu reactions or standard alkylation reactions. Compounds where R2 is aryl or heteroaryl can be prepared by copper catalyzed reactions with aryl or heteroaryl iodides under Ullman conditions or by coupling aryl-, vinyl-, or heteroaryl- boronic acids with phenol 2 in the presence of a

copper catalyst (e.g., Cu(OAc)2) and base such as TEA. Mitsunobu reaction between an appropriately substituted nitrophenol and a primary or secondary alcohol using an azodicarboxylate (e.g , DEAD, DIAD), and a suitable phosphine (e.g., Ph3P, Bu3P) provides alkylated nitrophenols 2 Mitsunobu reactions are general performed in aprotic solvents such as dichloromethane or THF. Alternatively, alkylation can be achieved by the reaction between an appropriately substituted nitrophenol and an alkyl halide in the presence of a base (e g., K2CO3 or NaH) in a polar aprotic solvent (e.g., DMF or CH3CN).

Nitrocatechols 2 are subsequently reduced to the corresponding anilines 3 by methods standard in the art such as by hydrogenation using a suitable catalyst (e.g., Pd on carbon) in a polar protic solvent (e g., MeOH or EtOH) under an atmosphere of hydrogen. Alternatively, nitrocatechols 3 can be reduced by using a hydride source (e.g., NaBH4) and a transition metal catalyst (e g , NiCl2, Pd on carbon) or by using metals (e.g , Zn, Sn, Fe) in mineral acid solutions (e.g , HCl) to produce the corresponding anilines. Generally polar protic solvents such as ethanol or methanol are used in these reactions.

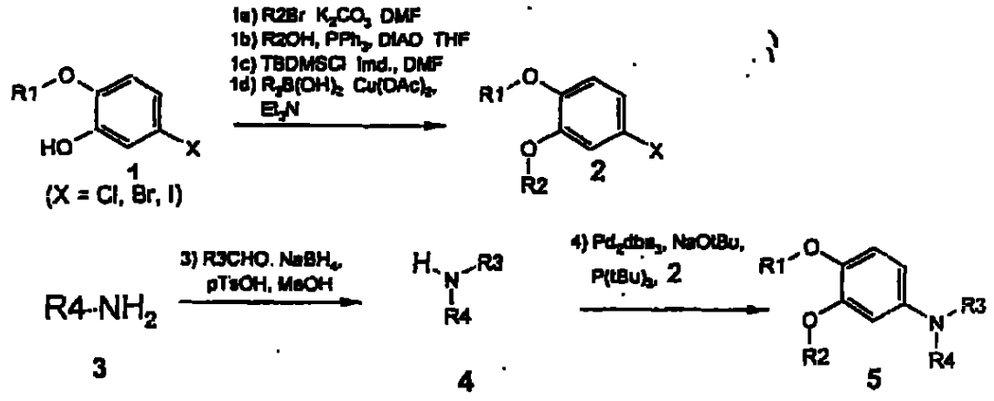
N-Arylalkylanilines 4 are synthesized by standard methods in the art such as by reductive amination reaction, alkylation reaction, or by reduction of corresponding amides. For example, the reductive amination reaction of an aryl or arylalkyl aldehyde with appropriately substituted anilines in the presence of a borohydride reducing agent such as NaBH4 or NaBH3CN with an acid catalyst such as acetic acid or pTsOH provides desired N-arylalkylanilines. These reactions generally take place in polar protic solvents such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol and the like.

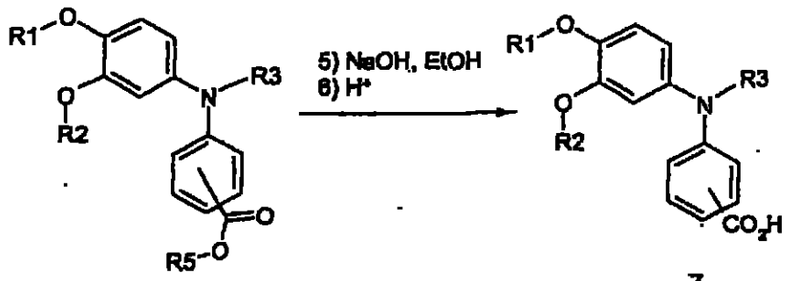
N-Arylalkylanilines 4 readily undergo N-arylation by methods standard to the art including Ullman coupling reaction, metal-catalyzed coupling, or aromatic nucleophilic

substitution reaction For example, the metal catalyzed reaction between an N-benzylaniline and an aryl halide using a palladium catalyst, (e.g., Pd2dba3), a bulky electron rich phosphine ligand (e g., tributylphosphine), and suitable base (e.g , NaOtBu) provides N-Arylalkyldiphenylamines. Nickel and copper catalysts have been employed as well Solvents useful in this reaction include non-polar aprotic solvents such as toluene, benzene, xylenes, tetrahydrofuran, and ether. When synthesizing compounds of the type 5 wherein R4 is an alkoxycarbonylphenyl, it is advantageous that amine 4 is coupled with 1 1 equivalents of tert-butyl 3-iodobenzene and that 22 mol % of (tBu)3P, 5.5 mol % of Pd2(dba)3 and 1 3 equivalents of tBuONa are used.

Alternatively, targets of general formulae I, represented as structure 5 in the following scheme can be prepared by N-arylation reaction between catechol ether halides of general structure 2 and N-substituted anilines of general structure 4 under conditions standard to the art (see previous scheme). Intermediates 2 and 4 can be synthesized by numerous methods standard in the art, or as represented in the scheme

SCHEME 2

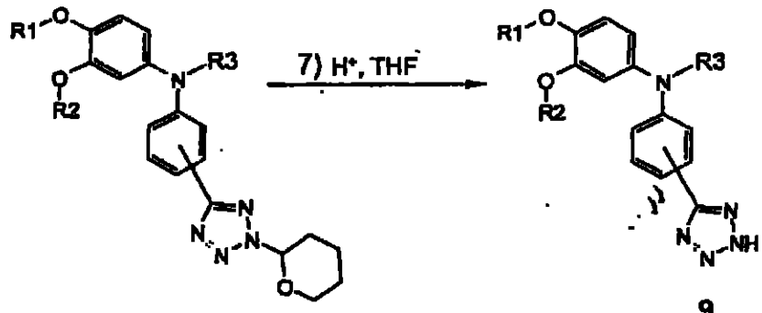




6 7

Carboxylic ester intermediates 6 can be hydrolyzed under acidic or basic conditions to give the corresponding carboxylic acids 7. For example, an ethyl ester (R5 = Et) can be hydrolyzed using a mixture of aqueous base (e g., NaOH, KOH) and a water miscible solvent (e.g , EtOH, THF). While *t*-Butyl esters (R5 = *t*-butyl) can be hydrolyzed using an aqueous acid (e.g., HCl, formic acid, TFA) in a water miscible organic solvent, if necessary

SCHEME 3



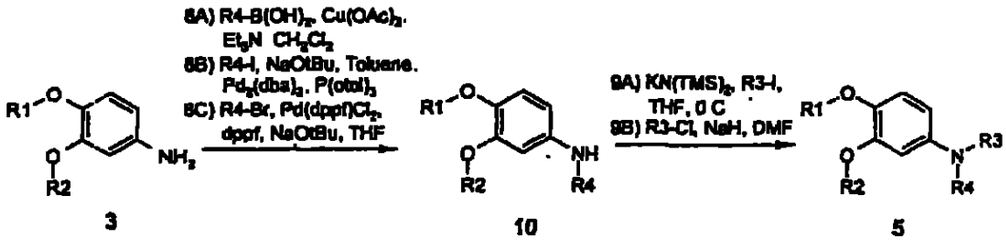
8 9

Coupling of protected tetrazole bromo or iodobenzenes (e.g., 5-(3-iodophenyl)-2-(2-tetrahydropyranyl)tetrazole) with *N*-substituted aniline derivatives 4 produce THP-protected tetrazoles 8. Hydrolysis of THP-protected tetrazoles 8 can be accomplished by using an aqueous acid, such as HCl in water and a miscible solvent such as THF or EtOH to provide tetrazoles 9 Further, THP tetrazoles 8 can also be oxidatively cleaved using reagents such as CAN and DDQ

in halogenated hydrocarbon solvents such as dichloromethane, chloroform, dichloroethane and the like to yield tetrazoles 9.

Alternatively, tetrazole analogs 9 can be prepared from the corresponding nitriles by treatment with azide ion (e g , KN3, NaN3, etc.) and a proton source (e.g , NH4Cl) in a polar aprotic solvent such as DMF. They also may be prepared by treatment with an azide ion and a Lewis acid (e.g., ZnBr2) in water, using a water miscible co-solvent such as isopropanol if necessary. Another method of preparation is by treatment of a nitrile with tin or silicon azides (e g., Me3SiN3, Bu3SnN3) in an aprotic organic solvent such as benzene, toluene, dichloromethane, dichloroethane, ether, THF, and the like

SCHEME 4

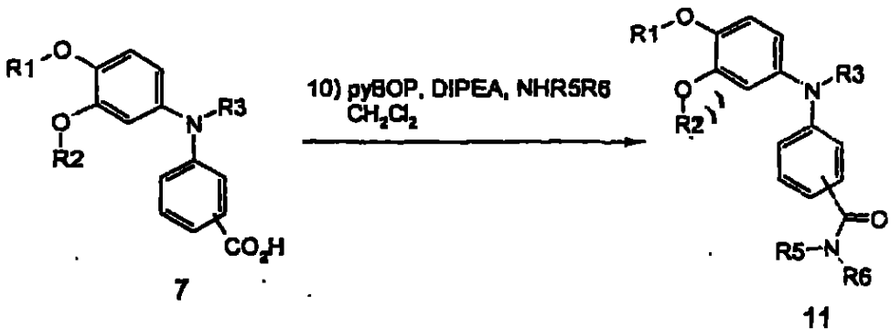


Diphenylamines 10 can be prepared by coupling appropriately substituted anilines 3, such as 3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline, with arylboronic acids in the presence of a base such as triethylamine and a copper catalyst such as copper acetate (as described by Chan et al, *Tetrahedron Lett*, 39, 2933-2936 (1998)) In general, halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform, dichloroethane, and the like as well as nonpolar aprotic solvents such as benzene, toluene, or xylene are utilized. Such diphenylamines (e g., 10) can more preferably be synthesized by metal catalyzed amination reactions. For example, reaction of an appropriately substituted aniline 3 with an arylhalide in the presence of a base (e g., K_3PO_4,

$CsCO_3$, or NaOtBu) and a palladium or nickel catalyst, for example $Pd(dppf)Cl_2$, a ligand (e.g., dppf) and a base (e.g., NaOtBu) (*JACS*. 1996, *118*, 7217) or with Pd_2dba_3, a bulky electron rich phosphine such as $P(tBu)_3$, and a base (e.g., NaOtBu) (*J Org Chem*. 1999, *64*, 5575) provides the desired diphenylamines 10. Solvents most commonly utilized in this type of reaction include non-polar aprotic solvents such as benzene, toluene, tetrahydrofuran, ether, and the like.

Diphenylamines 10 can then be alkylated with various alkyl halides or arylalkyl halides such as, but not limited to iodomethane, ethylbromide, benzylchloride, 3-(chloromethyl)pyridine, 4-(chloromethyl)-2,6-dichloropyridine, and 4-(bromomethyl)-benzoic acid, or salts thereof, in the presence of a non-nucleophilic base such as sodium hydride, potassium hexamethyldisilazide or potassium diisopropylamide to provide *N*-substituted diphenylamines 5. Solvents useful in this reaction include aprotic solvents such as benzene, toluene, tetrahydrofuran, ether, DMF, and the like.

SCHEME 5



7 11

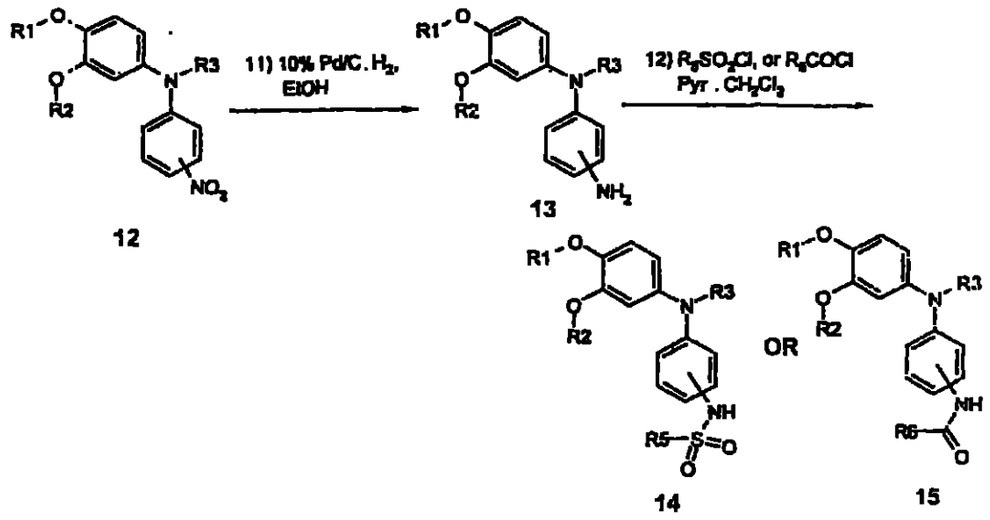
Carboxylic acids 7 can be further manipulated to form carboxamides 11 using methods standard in the art. For example, a carboxylic acid can be treated with a suitable primary or secondary amine, in the presence of a suitable coupling reagent such as BOP, pyBOP or DCC,

and a base such as Et_3N or DIEA to yield a carboxamide. These reactions generally take place in non-polar aprotic solvents such as dichloromethane, chloroform, or dichloroethane

Carboxylic esters 6 or acids 7 can be reduced using methods standard in the art to give the corresponding carboxaldehyde or hydroxymethyl analogs. For example, an aryl ethyl ester (e.g., structure 6, R5 = ethyl) can be treated with an appropriate reducing agent (e g , LAH, DIBAL, etc) in an aprotic solvent such as ether or THF, to produce the corresponding carboxaldehydes or hydroxymethyl analogs Such aldehydes and alcohols can be further derivatised by methods standard in the art

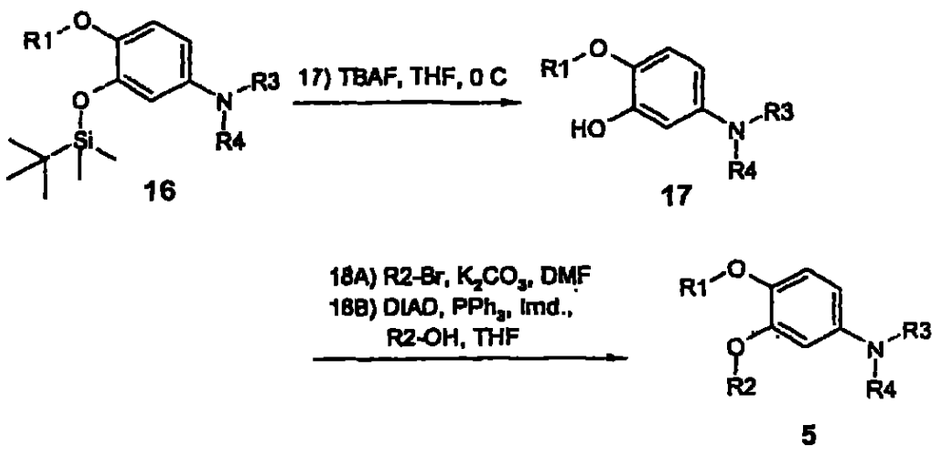
Similarly carboxamides (e g., structure 11) and nitriles can be reduced using methods standard in the art to provide the corresponding substituted amines or aminomethyl analogs. For example, an aryl carboxamide 11 can be reduced with an appropriate reducing agent (e g., LAH) in an aprotic solvent (e.g , benzene, toluene, ether, THF, etc.) to give the corresponding substituted aminomethyl analog. Whereas reduction of an aryl nitrile yields the corresponding primary aminomethyl analog

SCHEME 6



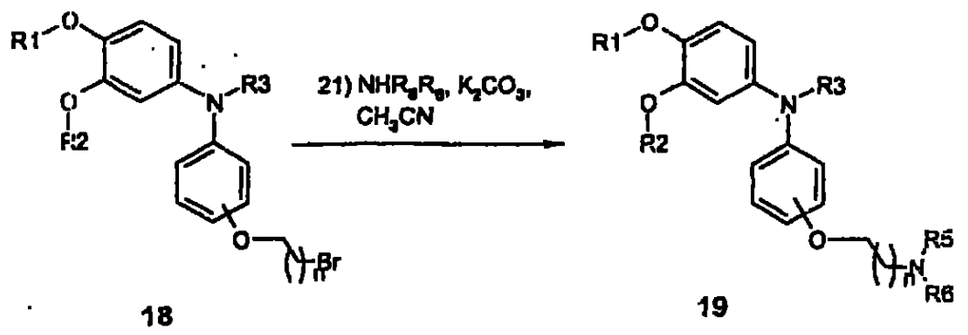
Nitrobenzene compounds 12 can be reduced to the corresponding anilines 13 by methods standard in the art such as hydrogenation using a suitable catalyst (e.g., Pd on carbon) in a polar protic solvent (e.g., EtOH, MeOH, etc.). Nitrobenzenes 12 can also be reduced using a hydride source (e.g , $NaBH_4$) and a transition metal catalyst (e g., $NiCl_2$, Pd on carbon) in polar protic solvents such as EtOH, to produce the corresponding anilines 13. These anilines can then be further substituted by methods standard in the art. For example, anilines of the type 13 can be alkylated, acylated, or sulfonylated to give the corresponding *N*-alkyl amines, carboxamides (e.g., structure 15) or sulfonamides (e.g., structure 14) respectively. For example, a sulfonamide can be prepared from an aniline and an appropriate sulfonyl halide or sulfonic anhydride (e.g , $MeSO_2Cl$, $EtSO_2Cl$, $BnSO_2Cl$, $PhSO_2Cl$, etc.) in the presence of a base (e.g., Et_3N, pyridine, DIEA, etc.) Suitable solvents for this reaction include non-polar aprotic solvents such as dichloromethane, chloroform, ether, and the like

SCHEME 7



Trialkylsilylethers of the type 16 are prepared as described in Scheme 1. The *tert*-butyldimethylsilyl protected catechol intermediates 16 are readily deprotected by numerous literature methods (see Greene, T.W and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, pp 273-276) such as by using a fluoride ion source (e.g., Bu_4NF) in an aprotic solvent such as ether or THF; or under acidic conditions (e.g., KF, 48% HBr, DMF). The resultant phenol 17, which is a very useful synthetic intermediate, can then be alkylated by methods standard in the art and in a similar manner as described for the alkylation of nitrophenol 2 in Scheme 1 For example, by the Mitsunobu reaction, by reaction with an alkyl halide in the presence of a base, or by Ullman type aryl coupling or by reaction with vinyl-, aryl- or heteroaryl- boronic acids in the presence of a copper catalyst.

SCHEME 8



Haloalkoxy intermediates 18, prepared by alkylation of the corresponding phenol, can be alkylated by reactions with substituted amines, alcohols, or thiols in the presence of a base to provide analogs such as 19. For example, an alkyl halide can be aminated with an appropriate primary or secondary amine and a base such as K_2CO_3, in a polar aprotic solvent such as THF, DMF, or CH_3CN.

Many of these synthetic procedures are described more fully in the examples below.

One of ordinary skill in the art will recognize that some of the compounds of Formula (I) and the specific compounds listed above can exist in different geometrical isomeric forms. In addition, some of the compounds of the present invention possess one or more asymmetric carbon atoms and are thus capable of existing in the form of optical isomers, as well as in the form of racemic or nonracemic mixtures thereof, and in the form of diastereomers and diastereomeric mixtures *inter alia*. All of these compounds, including cis isomers, trans isomers, diastereomic mixtures, racemates, nonracemic mixtures of enantiomers, and substantially pure and pure enantiomers, are within the scope of the present invention. Substantially pure enantiomers contain no more than 5% w/w of the corresponding opposite enantiomer, preferably no more than 2%, most preferably no more than 1%.

The optical isomers can be obtained by resolution of the racemic mixtures according to conventional processes, for example, by the formation of diastereoisomeric salts using an optically active acid or base or formation of covalent diastereomers. Examples of appropriate acids are tartaric, diacetyltartaric, dibenzoyltartaric, ditoluoyltartaric and camphorsulfonic acid. Mixtures of diastereoisomers can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical and/or chemical differences by methods known to those skilled in the art, for example, by chromatography or fractional crystallization. The optically active bases or acids are then liberated from the separated diastereomeric salts A different process for separation of optical isomers involves the use of chiral chromatography (e g., chiral HPLC columns), with or without conventional derivation, optimally chosen to maximize the separation of the enantiomers Suitable chiral HPLC columns are manufactured by Diacel, e.g., Chiracel OD and Chiracel OJ among many others, all routinely selectable. Enzymatic separations, with or without derivitization, are also useful. The optically active compounds of Formula I and the specific compounds listed above can likewise be obtained by chiral syntheses utilizing optically active starting materials.

In addition, one of ordinary skill in the art will recognize that the compounds can be used in different enriched isotopic forms, e.g , enriched in the content of 2H, 3H, 11C and/or 14C

The present invention also relates to useful forms of the compounds as disclosed herein, such as pharmaceutically acceptable salts and prodrugs of all the compounds of the present invention. Pharmaceutically acceptable salts include those obtained by reacting the main compound, functioning as a base, with an inorganic or organic acid to form a salt, for example, salts of hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methane sulfonic acid, camphor sulfonic acid, oxalic acid, maleic acid, succinic acid and citric acid. Pharmaceutically acceptable

salts also include those in which the main compound functions as an acid and is reacted with an appropriate base to form, e g , sodium, potassium, calcium, mangnesium, ammonium, and choline salts Those skilled in the art will further recognize that acid addition salts of the claimed compounds may be prepared by reaction of the compounds with the appropriate inorganic or organic acid via any of a number of known methods. Alternatively, alkali and alkaline earth metal salts are prepared by reacting the compounds of the invention with the appropriate base via a variety of known methods.

The following are further examples of acid salts that can be obtained by reaction with inorganic or organic acids: acetates, adipates, alginates, citrates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, butyrates, camphorates, digluconates, cyclopentanepropionates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, fumarates, hydrobromides, hydroiodides, 2-hydroxy-ethanesulfonates, lactates, maleates, methanesulfonates, nicotinates, 2-naphthalenesulfonates, oxalates, palmoates, pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, picrates, pivalates, propionates, succinates, tartrates, thiocyanates, tosylates, mesylates and undecanoates.

Preferably, the salts formed are pharmaceutically acceptable for administration to mammals. However, pharmaceutically unacceptable salts of the compounds are suitable as intermediates, for example, for isolating the compound as a salt and then converting the salt back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent The free base can then, if desired, be converted to a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

The compounds of the invention can be administered alone or as an active ingredient of a formulation. Thus, the present invention also includes pharmaceutical compositions of

compounds of Formulae I or the compounds specifically mentioned above containing, for example, one or more pharmaceutically acceptable carriers

Numerous standard references are available that describe procedures for preparing various formulations suitable for administering the compounds according to the invention. Examples of potential formulations and preparations are contained, for example, in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc., as well as Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition)

In view of their high degree of PDE4 inhibition, the compounds of the present invention can be administered to anyone requiring or desiring PDE4 inhibition, and/or enhancement of cognition. Administration may be accomplished according to patient needs, for example, orally, nasally, parenterally (subcutaneously, intravenously, intramuscularly, intrasternally and by infusion), by inhalation, rectally, vaginally, topically, locally, transdermally, and by ocular administration.

Various solid oral dosage forms can be used for administering compounds of the invention including such solid forms as tablets, gelcaps, capsules, caplets, granules, lozenges and bulk powders. The compounds of the present invention can be administered alone or combined with various pharmaceutically acceptable carriers, diluents (such as sucrose, mannitol, lactose, starches) and excipients known in the art, including but not limited to suspending agents, solubilizers, buffering agents, binders, disintegrants, preservatives, colorants, flavorants, lubricants and the like Time release capsules, tablets and gels are also advantageous in administering the compounds of the present invention.

Various liquid oral dosage forms can also be used for administering compounds of the invention, including aqueous and non-aqueous solutions, emulsions, suspensions, syrups, and elixirs. Such dosage forms can also contain suitable inert diluents known in the art such as water and suitable excipients known in the art such as preservatives, wetting agents, sweeteners, flavorants, as well as agents for emulsifying and/or suspending the compounds of the invention. The compounds of the present invention may be injected, for example, intravenously, in the form of an isotonic sterile solution. Other preparations are also possible.

Suppositories for rectal administration of the compounds of the present invention can be prepared by mixing the compound with a suitable excipient such as cocoa butter, salicylates and polyethylene glycols. Formulations for vaginal administration can be in the form of a pessary, tampon, cream, gel, paste, foam, or spray formula containing, in addition to the active ingredient, such suitable carriers as are known in the art.

For topical administration the pharmaceutical composition can be in the form of creams, ointments, liniments, lotions, emulsions, suspensions, gels, solutions, pastes, powders, sprays, and drops suitable for administration to the skin, eye, ear or nose. Topical administration may also involve transdermal administration via means such as transdermal patches.

Aerosol formulations suitable for administering via inhalation also can be made. For example, for treatment of disorders of the respiratory tract, the compounds according to the invention can be administered by inhalation in the form of a powder (e.g., micronized) or in the form of atomized solutions or suspensions. The aerosol formulation can be placed into a pressurized acceptable propellant.

The compounds can be administered as the sole active agent or in combination with other pharmaceutical agents such as other agents used in the treatment of cognitive impairment and/or

in the treatment of psychosis, e g , other PDE4 inhibitors, calcium channel blockers, cholinergic drugs, adenosine receptor modulators, ampakines NMDA-R modulators, mGluR modulators, and cholinesterase inhibitors (e g , donepezil, rivastigimine, and glanthanamine) In such combinations, each active ingredient can be administered either in accordance with their usual dosage range or a dose below its usual dosage range.

The present invention further includes methods of treatment that involve inhibition of PDE4 enzymes. Thus, the present invention includes methods of selective inhibition of PDE4 enzymes in animals, e.g., mammals, especially humans, wherein such inhibition has a therapeutic effect, such as where such inhibition may relieve conditions involving neurological syndromes, such as the loss of memory, especially long-term memory. Such methods comprise administering to an animal in need thereof, especially a mammal, most especially a human, an inhibitory amount of a compound, alone or as part of a formulation, as disclosed herein.

The condition of memory impairment is manifested by impairment of the ability to learn new information and/or the inability to recall previously learned information. Memory impairment is a primary symptom of dementia and can also be a symptom associated with such diseases as Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, HIV, cardiovascular disease, and head trauma as well as age-related cognitive decline.

Dementias are diseases that include memory loss and additional intellectual impairment separate from memory. The present invention includes methods for treating patients suffering from memory impairment in all forms of dementia. Dementias are classified according to their cause and include: neurodegenerative dementias (e.g., Alzheimer's, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease), vascular (e.g , infarcts, hemorrhage, cardiac disorders),

mixed vascular and Alzheimer's, bacterial meningitis, Creutzfeld-Jacob Disease, multiple sclerosis, traumatic (e.g., subdural hematoma or traumatic brain injury), infectious (e.g , HIV), genetic (down syndrome), toxic (e.g , heavy metals, alcohol, some medications), metabolic (e g., vitamin B12 or folate deficiency), CNS hypoxia, Cushing's disease, psychiatric (e.g., depression and schizophrenia), and hydrocephalus.

The present invention includes methods for dealing with memory loss separate from dementia, including mild cognitive impairment (MCI) and age-related cognitive decline The present invention includes methods of treatment for memory impairment as a result of disease. In another application, the invention includes methods for dealing with memory loss resulting from the use of general anesthetics, chemotherapy, radiation treatment, post-surgical trauma, and therapeutic intervention.

The compounds may be used to treat psychiatric conditions including schizophrenia, bipolar or manic depression, major depression, and drug addiction and morphine dependence These compounds may enhance wakefulness PDE4-inhibitors can be used to raise cAMP levels and prevent neurons from undergoing apoptosis. PDE4 inhibitors are also known to be anti-inflammatory The combination of anti-apoptotic and anti-inflammatory properties make these compounds useful to treat neurodegeneration resulting from any disease or injury, including stroke, spinal cord injury, neurogenesis, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, amylolateroscleiosis (ALS), and multiple systems atrophy (MSA).

Thus, in accordance with a preferred embodiment, the present invention includes methods of treating patients suffering from memory impairment due to, for example, Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility,

multiinfarct dementia and other neurological conditions including acute neuronal diseases, as well as HIV and cardiovascular diseases, comprising administering an effective amount of a compound according to Formula (I), or of the compounds listed above, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of the present invention can also be used in a method of treating patients suffering from disease states characterized by decreased NMDA function, such as schizophrenia. The compounds can also be used to treat psychosis characterized by elevated levels of PDE 4, for example, various forms of depression, such as manic depression, major depression, and depression associated with psychiatric and neurological disorders.

As mentioned, the compounds of the invention also exhibit anti-inflammatory activity As a result, the inventive compounds are useful in the treatment of a variety of allergic and inflammatory diseases, particularly disease states characterized by decreased cyclic AMP levels and/or elevated phosphodiesterase 4 levels. Thus, in accordance with a further embodiment of the invention, there is provided a method of treating allergic and inflammatory disease states, comprising administering an effective amount of a compound according to Formula (I), or of the compounds listed above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Such disease states include: asthma, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), atopic dermatitis, urticaria, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, vernal conjunctivitis, eosniophilic granuloma, psoriasis, inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, septic shock, ulcerative colitis, Crohn's disease, reperfusion injury of the myocardium and brain, chronic glomerulonephritis, endotoxic shock, adult respiratory distress syndrome, cystic fibrosis, arterial restenosis, artherosclerosis, keratosis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, pyresis, diabetes mellitus, pneumoconiosis, chronic obstructive airways disease, chronic obstructive pulmonary disease,

toxic and allergic contact eczema, atopic eczema, seborrheic eczema, lichen simplex, sunburn, pruritis in the anogenital area, alopecia areata, hypertrophic scars, discoid lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, follicular and wide-area pyodermias, endogenous and exogenous acne, acne rosacea, Beghet's disease, anaphylactoid purpura nephritis, inflammatory bowel disease, leukemia, multiple sclerosis; gastrointestinal diseases, autoimmune diseases and the like.

PDE4 inhibitors for treating asthma, chronic bronchitis, psoriasis, allergic rhinitis, and other inflammatory diseases, and for inhibiting tumor necrosis factor are known within the art. See, e.g., WO 98/58901, JP11-18957, JP 10-072415, WO 93/25517, WO 94/14742, US 5,814,651, and US 5,935,978. These references also describe assays for determining PDE4 inhibition activity, and methods for synthesizing such compounds. The entire disclosures of these documents are hereby incorporated by reference.

PDE4 inhibitors may be used to prevent or ameliorate osteoporosis, as an antibiotic, for treatment of cardiovascular disease by mobilizing cholesterol from atherosclerotic lesions, to treat rheumatoid arthritis (RA), for long-term inhibition of mesenchymal-cell proliferation after transplantation, for treatment of urinary obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia, for suppression of chemotaxis and reduction of invasion of colon cancer cells, for treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL), for inhibition of uterine contractions, to attenuate pulmonary vascular ischemia-reperfusion injury (IRI) , for corneal hydration , for inhibition of IL-2R expression and thereby abolishing HIV-1 DNA nuclear import into memory T cells, for augmentation of glucose-induced insulin secretion, in both the prevention and treatment of colitis, and to inhibit mast cell degranulation.

The compounds of the present invention can be administered as the sole active agent or in combination with other pharmaceutical agents such as other agents used in the treatment of

cognitive impairment and/or in the treatment of psychosis, e.g., other PDE4 inhibitors, calcium channel blockers, cholinergic drugs, adenosine receptor modulators, amphakines NMDA-R modulators, mGluR modulators, and cholinesterase inhibitors (e g , donepezil, rivastigimine, and glanthanamine). In such combinations, each active ingredient can be administered either in accordance with their usual dosage range or a dose below their usual dosage range.

The dosages of the compounds of the present invention depend upon a variety of factors including the particular syndrome to be treated, the severity of the symptoms, the route of administration, the frequency of the dosage interval, the particular compound utilized, the efficacy, toxicology profile, pharmacokinetic profile of the compound, and the presence of any deleterious side-effects, among other considerations.

The compounds of the invention are typically administered at dosage levels and in a manmal customary for PDE4 inhibitors such as those known compounds mentioned above. For example, the compounds can be administered, in single or multiple doses, by oral administration at a dosage level of, for example, 0 01-100 mg/kg/day, preferably 0.1-70 mg/kg/day, especially 0.5-10 mg/kg/day Unit dosage forms can contain, for example, 0.1-50 mg of active compound. For intravenous administration, the compounds can be administered, in single or multiple dosages, at a dosage level of, for example, 0.001-50 mg/kg/day, preferably 0.001-10 mg/kg/day, especially 0.01-1 mg/kg/day. Unit dosage forms can contain, for example, 0.1-10 mg of active compound

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

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

The present invention will now be further described by way of the following non-limiting examples. In applying the disclosure of these examples, it should be kept clearly in mind that other and different embodiments of the methods disclosed according to the present invention will no doubt suggest themselves to those of skill in the relevant art

In the foregoing and in the following examples, all temperatures are set forth uncorrected in degrees Celsius; and, unless otherwise indicated, all parts and percentages are by weight.

The entire disclosures of all applications, patents and publications, cited above and below, are hereby incorporated by reference.

EXAMPLE 1A

1-Cyclopentyloxy-2-methoxy-5-nitrobenzene

To a suspension of 2-methoxy-5-nitrophenol (525g, 3.104 mol) and potassium carbonate (643.5g, 4.66 mol) in dimethylformamide (1 L), under N_2 protection, was added cyclopentyl bromide (499.2 mL, 4.66 mol). The suspension was heated to 100°C for 6h. Potassium carbonate (85.8g, 0.62 mol) and cyclopentyl bromide (50 mL, 0.46 mol) were added. The suspension was heated to 100°C for 4h. TLC indicated the reaction was complete (9:1 DCM:MeOH). The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with water (3L) and ether (3L). The layers were separated and the aqueous layer was re-extracted with ether (2L). The combined organic layers were washed with 1N NaOH (2L), water (2L), and brine

(2L) The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated. The resulting solid was azeotroped with toluene (2 x 300 mL) to obtain 736.7g (99.6% yield) as a yellow solid

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 1-Cyclopropylmethoxy-2-methoxy-5-nitrobenzene

b) 1-Cyclopentoxy-2-difluoromethoxy-5-nitrobenzene

c) 1-Cyclopropylmethoxy-2-difluoromethoxy-5-nitrobenzene

EXAMPLE 1B

2-Methoxy-5-nitro-1-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)benzene

To a mixture of 2-Methoxy-5-nitrophenol (1 69 g, 10 mmol), triphenylphosphine (5.24 g, 20 mmol) and 3-(R)-hydroxytetrahydrofuran (1 80 g, 20 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (40 mL) was added drop-wise, with stirring, diisopropylazodicarboxylate (4.0 mL, 20 mmol) and the mixture was allowed to stir at room temperature for 16 h. The mixture was diluted with ether (150 mL) and washed with 2N NaOH (3 x 50 mL) and brine (50 mL), ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (Biotage Flash 40M) eluting with 20% ethyl acetate in hexanes to give 1 05 g of product

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 2-Methoxy-5-nitro-1-(3-tetrahydrofuryloxy)benzene

b) 2-Methoxy-5-nitro-1-((3*S*)-tetrahydrofuryloxy)benzene

c) 2-Difluoromethoxy-5-nitro-1-(3-tetrahydrofuryloxy)benzene

d) 2-Difluoromethoxy-5-nitro-1-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)benzene

e) 2-Difluoromethoxy-5-nitro-1-((3*S*)-tetrahydrofuryloxy)benzene

f) 2-Methoxy-5-nitro-1-(3-phenpropyloxy)benzene

g) 1-(2-Indanyloxy)-4-methoxy-5-nitrobenzene

EXAMPLE 1C

1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-2-methoxy-5-nitrobenzene

To a mixture of 2-methoxy-5-nitrophenol (1.53 g, 9.0 mmol) and imidazole (1.08 g, 15.9 mmol) in anhydrous DMF (40 mL) was added, with stirring, *tert*-butyldimethylsilyl chloride (2.05 g, 13.6 mmol) and the mixture was allowed to stir at room temperature for 16 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in 40 mL of 50% ethyl acetate in hexanes and filtered through 10 g of silica gel. The silica gel was washed with an additional 200 mL of 50% ethyl acetate in hexanes and the filtrates were combined and concentrated *in vacuo* to give 2.01 g of product as a tan crystalline solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 2.8 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 9.0), 3.90 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

EXAMPLE 2

3-Cyclopentyloxy-4-methoxyaniline

To a suspension of 10% Pd on activated carbon (25g) in ethanol (4L), under N_2 protection, was added 1-cyclopentyloxy-2-methoxy-5-nitrobenzene (250g, 1.054 mol). The reaction mixture was degassed under vacuum three times. The reaction mixture was stirred vigorously while hydrogen gas was allowed to flow over the reaction mixture. After 4h the reaction was complete by TLC (5:1 hex:EA). The reaction mixture was filtered through a pad of celite and the celite was rinsed with additional ethanol. The solvent was removed in-vacuo to obtain 208.38g (95% yield) of 3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline as a red liquid. ^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 5.85 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.19 (dd, J = 2.8, 8.4, 1H), 4.69 (p, J = 4.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (bs, 2H), 1.90-1.81 (m, 6H), 1.61-1.55 (m, 2H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyaniline

b) 3-Cyclopropylmethoxy-2-methoxyaniline

c) 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyaniline

d) 4-Methoxy-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)aniline

e) 4-Methoxy-3-(tetrahydrofuryloxy)aniline

f) 4-Methoxy-3-((3*S*)-tetrahydrofuryloxy)aniline

g) 4-Difluoromethoxy-3-(3-tetrahydrofuryloxy)aniline

h) 4-Difluoromethoxy-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)aniline

i) 4-Difluoromethoxy-3-((3*S*)-tetrahydrofuryloxy)aniline

j) 3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-4-methoxyaniline

k) 4-Methoxy-3-(3-phenpropyloxy)aniline

l) 3-(2-Indanyloxy)-4-methoxyaniline

EXAMPLE 3

3-Cyclopentyl-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)aniline

To a mixture of 3-pyridinecarboxaldehyde (106.55g, 0.995 mol) in methanol (5L) was added 3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline (208.38g, 1.005 mol) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (200 mg). The reaction mixture was stirred for 4h. The flask was then cooled to 0°C and sodium borohydride (37.64g, 2.3 mol) was added portionwise over 4h. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 16h with stirring. TLC indicated the reaction was complete (1:3 hex:EA). The solvent was evaporated until approximately 0.5L of

slurry remained. The slurry was diluted with water (1L) and extracted with ethyl acetate (2 x 2L). The combined organic layers were washed with brine (500 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated to yield 300g (100% yield) of the desired product as a brown viscous liquid. 1H NMR (CDCl3) δ 8 61-8.48 (m, 2H), 7 69-7.67 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6 72 (d J = 8 4 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.13 (dd, J = 2 6, 8.6, 1H), 4 65 (bs, 1H), 4.27 (s, 2H), 4 0 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.88-1.70 (m, 6H), 1 65-1 45 (m, 2H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-thienylmethyl)aniline

b) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(4-pyridylmethyl)aniline

c) 3-Cyclopentyloxy-*N*-(2,6-dichloro-4-pyridylmethyl)- 4-methoxyaniline

d) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-quinolinylmethyl)aniline

e) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-quinolinylmethyl)aniline

f) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(4-quinolinylmethyl)aniline

g) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-pyrazinylmethyl)aniline

h) 4-Methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-(3-tetrahydrofuryloxy)aniline

i) 4-Methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)aniline

j) 4-Methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*S*)-tetrahydrofuryloxy)aniline

k) 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)aniline

l) 3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)aniline

m) 4-Difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-(3-tetrahydrofuryloxy)aniline

n) 4-Difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)aniline

o) 3,4-Bis(difluoromethoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)aniline

p) 3-tert-Butyldimethylsilyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)aniline

q) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-pyridylmethyl)aniline

r) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-[1-(2-phenethyl)]aniline

s) *N*-Benzyl-3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline

t) *N*-[(Cyclohex-1-en-1-yl)methyl]-3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline

u) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3,4,5-trimethoxybenzyl)aniline

v) *N*-[(Cyclohex-3-en-1-yl)methyl]-3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline

w) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2,4,6-trimethylbenzyl)aniline

x) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-methylbenzyl)aniline

y) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-trifluoromethylbenzyl)aniline

z) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-((3,4-methylenedioxy)benzyl)aniline

aa) 3-Cyclopentyloxy-*N*-(2-hydroxy-3-methoxylbenzyl)-4-methoxyaniline

bb) 3-Cyclopentyloxy-*N*-(3-furylmethyl)-4-methoxyaniline

cc) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-methylbenzyl)aniline

dd) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-methoxybenzyl)aniline

ee) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-chlorobenzyl)aniline

ff) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-methoxybenzyl)aniline

gg) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-chlorobenzyl)aniline

hh) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-methylbenzyl)aniline

ii) 4-Methoxy-3-(3-phenpropyloxy)-*N*-(4-pyridylmethyl)aniline

jj) *N*-(2,6-Dichloro-4-pyridylmethyl)-3-(2-indanyloxy)-4-methoxyaniline

kk) 4-Methoxy-3-(3-phenpropyloxy)-*N*-(2-pyridylmethyl)aniline

ll) *N*-(2,6-Dichloro-4-pyridylmethyl)-4-methoxy-3-(3-phenpropyloxy)aniline

mm) 4-Methoxy-3-(3-phenpropyloxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)aniline

nn) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-thienylmethyl)aniline

oo) 3-(2-Indanyloxy)-4-methoxy-*N*-(3-thienylmethyl)aniline

pp) 4-Methoxy-3-(3-phenpropyloxy)-*N*-(3-thienylmethyl)aniline

qq) 3-(2-Indanyloxy)-4-methoxy-*N*-(2-pyridylmethyl)aniline

rr) 3-(2-Indanyloxy)-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)aniline

ss) 3-(2-Indanyloxy)-4-methoxy-*N*-(4-pyridylmethyl)aniline

tt) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-piperidinemethyl)aniline

uu) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-(1-*tert*-butyloxycarbonyl)piperidinemethyl)aniline

vv) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(6-methyl-2-pyridylmethyl)aniline

ww) *N*-(2-Chloro-3-pyridylmethyl)-3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline

xx) *N*-(2-Chloro-5-pyridylmethyl)-3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline

yy) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-thiazolylmethyl)aniline

zz) 4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxy-N-(5-(1,3-dimethylpyrazolylmethyl)aniline

aaa) 4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxy-N-[4-(2,6-dichloropyridyl)]aniline

bbb) 3-Cyclopentoxy-4-methoxy-N-(2,6-difluorobenzyl)aniline

ccc) 3-Cyclopentoxy-4-methoxy-N-[4-(3,5-dimethylisoxazolyl)]aniline

ddd) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-cyclohexylaniline (MW 289 416)

EXAMPLE 4

4-(N-piperidinylmethyl)iodobenzene

To a mixture of 0 31 g of piperidine (3 6 mmol) and 0 47 g of N,N-diisopropylethylamine 3 6 mmol) in 10 mL of dichloromethane was added 0.90 g of 4-iodobenzylbromide (3 mmol). The mixture was allowed to stir for 16 h and partitioned between 50 mL of EtOAc and 50 mL of water. The layers were separated and the EtOAc was washed with 25 mL of brine, dried

($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give 0.90 g of 4-(N-piperidinylmethyl)iodobenzene The product was used without further purification.

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

4-(N-morpholinomethyl)iodobenzene

4-(N,N-diethylaminomethyl)iodobenzene

EXAMPLE 5

5-Fluoro-3-pyridinecarboxaldehyde

To a mixture of 3.5 g of ethyl 5-fluoronicotinate (21 mmol) in 80 mL of dry toluene at -78°C under nitrogen was added 42 mL of 1.0M DIBAL in toluene dropwise with stirring The mixture was stirred at -78°C for 3h and the excess DIBAL was quenched by adding 0.5 mL of EtOAc. The mixture was allowed to warm to room temperature and 100 mL of water was added. The mixture was filtered through celite and the filter cake washed with 3 X 10 mL of toluene The layers were separated and the organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and loaded onto a column (silica gel) The product was purified by eluting with 20%-35% EtOAc in hexanes to give 700 mg of 5-fluoro-3-pyridinecarboxaldehyde and 2.0 g of un-reacted starting material.

EXAMPLE 6

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

To a 100 mL oven dried, argon flushed flask was added in the following order 0.59 g (6.10 mmol) of NaOtBu, 360 mg of Pd2dba3, 20 mL of toluene, 0 14 mL of P(tBu)3, and a 20 mL solution of 1.3 g (4.36 mmol) of N-(3-pyridylmethyl)-3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline in toluene. With stirring, 3 1 g (15 mmol) of iodobenzene was added dropwise and the mixture

was stirred for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed twice with H2O and extracted with 3 x 15 mL of 3N HCl. The combined acid extracts were washed with 15 mL of EtOAc and then carefully neutralized with 6N NaOH to pH greater than 12. The basic solution was extracted with 2 x 15 mL of EtOAc and the combined organic fractions were subsequently washed with 15 mL of H2O and brine, dried (MgSO4), and concentrated The residue was purified by chromatography over silica gel (Biotage Flash 40M) eluting with 25% EtOAc in hexanes. The material was further purified by crystallization from hexanes to give 550 mg of a white solid. 1H NMR (CDCl3) δ 8.61 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.67 (d, 1H, 7.9 Hz), 7.30-7.10 (m, 3H), 6.90-6.80 (m, 4H), 6.80-6.60 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.64 (p, 1H, J = 4.1 Hz),3.84 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-2'-methyl-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

b) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-methyl-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

c) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-methyl-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

d) 3-Cyclopentyloxy-4'-ethyl-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

e) 3'-Chloro-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

f) 4'-Chloro-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

g) 3-Cyclopentyloxy-2',4-dimethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

h) 3-Cyclopentyloxy-3',4-dimethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

i) 3-Cyclopentyloxy-4,4'-dimethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

j) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3'-trifluoromethyldiphenylamine

k) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-4'-trifluoromethyldiphenylamine

l) 3-Cyclopentyloxy-3'-fluoro-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

m) 3-Cyclopentyloxy-4'-fluoro-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

n) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-phenyl-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

o) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-phenyl-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

p) 3'-Cyano-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

q) 4'-Cyano-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

r) Ethyl *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

s) Ethyl *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

t) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-nitro-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

u) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-nitro-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

v) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-1-naphthylamine

w) 3-Cyclopentyloxy-2',3'-dimethyl-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

x) 3-Cyclopentyloxy-2',4'-dimethyl-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

y) 3-Cyclopentyloxy-2',5'-dimethyl-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

z) 3-Cyclopentyloxy-3',4'-dimethyl-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

aa) 3-Cyclopentyloxy-2',3'-dichloro-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

bb) 3-Cyclopentyloxy-3',4'-dichloro-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

cc) 3-Cyclopentyloxy-3',5'-dichloro-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

dd) 3'-Chloro-3-cyclopentyloxy-4'-fluoro-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

ee) 4'-Chloro-3-cyclopentyloxy-3'-fluoro-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

ff) 4'-Chloro-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3'-trifluoromethyldiphenylamine

gg) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-thienylmethyl)diphenylamine

hh) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-thienylmethyl)-1-naphthylamine

ii) 3-Cyclopentyloxy-2',3'-dichloro-4-methoxy-*N*-(3-thienylmethyl)diphenylamine

jj) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-methyl-*N*-(4-pyridylmethyl)diphenylamine

kk) 3-Cyclopentyloxy-*N*-(2,6-dichloro-4-pyridylmethyl)-4-methoxy-3'-methyldiphenylamine

ll) 2'-Chloro-3-cyclopentyloxy-*N*-(2,6-dichloro-4-pyridylmethyl)-4-methoxydiphenylamine

mm) 3-Cyclopentyloxy-*N*-(2,6-dichloro-4-pyridylmethyl)-4-methoxydiphenylamine

nn) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(6-methyl-2-pyridylmethyl)diphenylamine

oo) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-quinolinylmethyl)diphenylamine

pp) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(4-quinolinylmethyl)diphenylamine

qq) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-pyrazinylmethyl)diphenylamine

rr) 4-Methoxy-3'-methyl-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-(3-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

ss) 4-Methoxy-4'-methyl-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-(3-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

tt) 4,4'-Dimethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-(3-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

uu) 3'-Chloro-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-(3-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

vv) 4-Methoxy-4'-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-(3-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

ww) 3'-Cyano-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

xx) 3'-Cyano-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

yy) 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

zz) 3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

aaa) 4-Difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-(3-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

bbb) 3,4-Bis(difluoromethoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

ccc) 4-Difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

ddd) 3'-Cyano-4-difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

eee) 3'-Chloro-4-difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

fff) Ethyl *N*-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

ggg) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

hhh) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

iii) 3'-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

jjj) 4'-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

kkk) *tert*-Butyl *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

lll) Ethyl *N*-(3-cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

mmm) Ethyl *N*-(4-difluoromethoxy-3-(3-tetrahydrofuryloxy)phenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

nnn) Ethyl *N*-(3,4-Bis(difluoromethoxy)phenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

ooo) Ethyl *N*-(4-methoxy-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)phenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)- -3-aminobenzoate

ppp) Ethyl *N*-(3-cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

qqq) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-(2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

rrr) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-(2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

sss) 4-Methoxy-4'-(2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

ttt) 3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxy-4'-(2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

uuu) 4-Difluoromethoxy-4'-(2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

vvv) 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-4'-(2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

www) 3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxy-4'-(2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

xxx) 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-3'-(2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

yyy) Bis-(3,4-difluoromethoxy)-3'-(2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

zzz) 3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

aaaa) 3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3'-chloro-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

bbbb) Ethyl *N*-(3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

cccc) 3-Cyclopentyloxy-2'-chloro-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

dddd) 3-(2-indanyloxy)-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

eeee) tert-Butyl N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-amino-2-chlorobenzoate

ffff) Ethyl N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-2-aminoisonicotinate

gggg) tert-Butyl N-(3,4-Bis-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

hhhh) Methyl N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

iiii) *N*-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-bromoaniline (MW 455 35; ESMS *m/z* 455, 457 $(M+H)^+$)

jjjj) tert-Butyl N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-6-methylbenzoate

kkkk) tert-Butyl N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

llll) *N*-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-chloro-4-[2-(2-tetrahydropyranyl)-2H-tetrazol-5-yl]aniline

mmmm) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-chloro-4-[2-(2-tetrahydropyranyl)-2H-tetrazol-5-yl]aniline

nnnn) N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N-piperidinylmethyl)aniline (MW 473.613; ESMS *m/z* 474 $(M+H)^+$)

oooo) N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N-morpholinomethyl)aniline (MW 475.586; ESMS *m/z* 476 $(M+H)^+$)

pppp) N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N,N-diethyl)aminomethyl)aniline (MW 461.603; ESMS *m/z* 462 $(M+H)^+$)

qqqq) tert-Butyl N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

rrrr) tert-Butyl N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-(1,3-dimethylpyrazolylmethyl)-3-aminobenzoate

ssss) tert-Butyl N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-5-trifluoromethyl-3-aminobenzoate

tttt) N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridyl)methyl)-4-[2-(2-tetrahydropyranyl)-2H-tetrazol-5-yl]aniline

uuuu) tert-Butyl N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-6-trifluoromethyl-3-aminobenzoate

vvvv) tert-Butyl N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

wwww) N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylthioaniline (MW 422.546; ESMS *m/z* 423 $(M+H)^+$)

xxxx) N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylthioaniline (MW 422.546; ESMS *m/z* 423 $(M+H)^+$)

yyyy) tert-Butyl N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

zzzz) tert-Butyl N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

aaaaa) tert-Butyl N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

bbbbb) tert-Butyl N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-3-aminobenzoate

ccccc) tert-Butyl N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl))-3-aminobenzoate

ddddd) tert-Butyl N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoate

eeeee) tert-Butyl N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoate

fffff) tert-Butyl N-(3,4-Bis-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoate

ggggg) tert-butyl N-(3,4-bis-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

hhhhh) 3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(4-pyrrol-1-ylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aniline (MW 457.425)

iiiii) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-(1,1-dimethylethoxy)carbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 474.598)

jjjjj) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-pyridyl)-N-(4-(3-chloropyridylmethyl))aniline (MW 409 915)

kkkkk) 4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxy-N-(3-pyridyl)-N-(4-pyridylmethyl)aniline (MW 377.442)

llllll) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-(N',N'-bis(2,4-dimethoxybenzyl)aminosulfonylphenyl))-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 753.912)

mmmmmm) 3 4-Bis(difluoromethoxy)-N-(4-chloro-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aniline

nnnnnn) 4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxy-N-(4-chloro-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

ooooo) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(4-(3-chloropyridylmethyl))aniline

ppppp) 4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxy-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(4-pyridylmethyl)aniline

qqqqq) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(4-pyridylmethyl)aniline

rrrrr) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-chloro-4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

sssss) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-3-methylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

ttttt) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-3-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

uuuuu) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-chloro-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

vvvvv) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

wwwww) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline

xxxxx) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline

yyyyy) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(4-(3-chloropyridylmethyl))aniline

zzzzz) 4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuryloxy-N-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline

aaaaaa) 4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuryloxy-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline

bbbbbb) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

cccccc) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-methylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

dddddd) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-nitrophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

eeeeee) tert-Butyl N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate.

ffffff) tert-Butyl N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-chloro-3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

gggggg) tert-Butyl N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-fluorobenzyl)-4-aminobenzoate

hhhhhh) tert-Butyl N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline	MW 536.693	ESMS m/z 537.1 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-morpholinyl)sulfonylaniline	MW 523.651	ESMS m/z 524.1 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline	MW 536.693	ESMS m/z 537.1 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-morpholinyl)sulfonylaniline	MW 523.651	ESMS m/z 524.1 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline	MW 538.666	ESMS m/z 539 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline	MW 538.666	ESMS m/z 539 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-morpholinyl)sulfonylaniline	MW 525.623	ESMS m/z 526 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-morpholinyl)sulfonylaniline	MW 525.623	ESMS m/z 526 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-ethylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline	MW 552.692	ESMS m/z 553 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline	MW 606.784	ESMS m/z 607.1 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,5-dimethylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline	MW 552.692	ESMS m/z 553 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl)sulfonylaniline	MW 601.724	ESMS m/z 602 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)sulfonylaniline	MW 618.727	ESMS m/z 619 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)sulfonylaniline	MW 533.646	ESMS m/z 534 (M+H)+.

EXAMPLE 7

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

A solution of 6.5 g of ethyl *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate in 50 mL of EtOH was treated with 10 mL of 6N NaOH. The mixture was allowed to stand for 6 hours, concentrated, and diluted with 50 mL of H_2O. The aqueous mixture was extracted with 2 x 50 mL of ether, acidified with AcOH to pH 3, and extracted with 2 x 50 mL of EtOAc. The combined EtOAc fractions were washed with 25 mL of H_2O and 25 mL of brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated. The residue was purified by chromatography over SiO_2 (35 g RediSep® column) using a linear gradient of EtOAc and hexanes as eluant (50% EtOAc to 70% EtOAc over 20 minutes) to provide 4.8 g of a yellow solid product after drying in vacuo for 12 h at 60°C. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 11.15 (bs, 1H), 8.70-8.55 (m, 2H), 7.77-6.71 (m, 9H), 4.99 (s, 2H), 4.65 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H)

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid

b) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

c) *N*-[4-Difluoromethoxy-3-(3-tetrahydrofuryloxy)phenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

d) *N*-3,4-Bis(difluoromethoxy)phenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

e) *N*-[4-Methoxy-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)phenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

f) *N*-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid

g) *N*-(3-Cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

h) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-aminobenzoic acid

i) *N*-[3-(4-Chlorophenyl)prop-1-yloxy-4-methoxyphenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

j) *N*-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

k) *N*-[3-(2-Indanyloxy)-4-methoxyphenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

l) *N*-[4-Methoxy-3-(3-tetrahydrofuryloxy)phenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

m) *N*-[4-Methoxy-3-((3R)-tetrahydrofuryloxy)phenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

n) *N*-[3-(2-Methoxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

o) *N*-[4-Methoxy-3-(2-(2-pyridyl)ethyl)oxyphenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

p) N-(3-(2-Hydroxy)cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 434.489; ESMS *m/z* 433.5 $(M-H)^-$)

q) N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-2-aminoisonicotinic acid (MW 419.478; ESMS *m/z* (420 $M+H)^+$)

EXAMPLE 8

N-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic Acid

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (10.0 g, 23.9 mmol) was dissolved in DCM and 22.3 g (167 mmol) of $AlCl_3$ was added. The dark brown solution stirred at room temperature overnight under N_2. The reaction mixture was diluted with 100 mL of DCM and 100 mL of H_2O and the pH of the aqueous phase adjusted to 5.5. The aqueous phase was extracted with 500 mL of EtOAc and the combined organic fractions were concentrated to dryness giving the desired compound.

EXAMPLE 9

Methyl N-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

N-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (7.0 g, 20.0 mmol) was dissolved in 210 mL of MeOH and 2.8 g (36.0 mmol) of acetyl chloride was added. The material was warmed to reflux with stirring overnight. The solution was concentrated in vacuo and then diluted with 200 mL of DCM and washed with saturated NaHCO3, brine, dried (Na2SO4), and concentrated to give 6.85 g (84% yield) of the desired target.

EXAMPLE 10

Methyl N-(3-(2-Hydroxy)cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

Methyl N-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate (1.2 g, 5.3 mmol), was dissolved in 12 mL of DMF followed by the addition of 1.44 mL (16.5 mmol) of cyclopentyl epoxide and 2.7 g (8.2 mmol) of Cs_2CO_3. The reaction was warmed with stirring to 150°C for 14 hours, cooled to room temperature and 3.5 g of Cs_2CO_3, 0.9 mL of iodomethane and 120 mL of DMF was added to the reaction mixture and stirring continued at 65°C for 12 hours. The mixture was concentrated and purified over SiO_2 using 1.5% MeOH in DCM as eluant.

EXAMPLE 11

N-[3-(3-Hydroxy)cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl]-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic Acid

1 N NaOH (10 mL) was added to a solution of 700 mg (1.56 mmol) of methyl N-(3-(3-hydroxy)cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate in 10 mL of MeOH and stirred at room temperature for 2 hour Solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in water, washed with 2 x 10 mL of ethyl acetate, acidified by 1 N HCl to pH 5-6, concentrated down to ~ 10 mL, and back extracted with 3 x 30 mL of MeOH:CH_2Cl_2 (10: 90) three times. The combined organic phase was washed with brine and dried over Na_2SO_4. The filtrate was concentrated in vacuo to dryness leaving the desired compound as an off-white solid foam (650 mg, 96%). [MW 434 489; ESMS *m/z* 433.3 (M-H)]

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

t-Butyl N-(2-(3-pyridyl)ethy)l-3-aminobenzoate

EXAMPLE 12

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-2-aminobenzoic acid

Tert-Butyl *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-2-aminobenzoate (60 mg, 0.13 mmol) was taken up in 2 mL 98% formic acid and heated at 40°C for 4 h. The formic acid was removed *in vacuo* and the residue was loaded onto a column of silica gel (RediSep, 4.2 g) The product was eluted with a linear gradient from 40% EtOAc in hexanes to 60% EtOAc in hexanes over 15 min to yield 16 mg of product as a brown solid. ^1H NMR ($CDCl_3$) □ 8.47 (d, 1H, *J* = 4 9), 8.43 (s, 1H), 8 10 (d, 1H, *J* = 7.8), 7.67 (d, 1H, J = 7 8 Hz), 7 56 (m, 1H), 7 40-7.20 (m, 3H), 6.75 (d, 1H, *J* = 8.7), 6.57 (d, 1H, J = 8 7), 6.47 (s, 1H), 4 72 (s, 2H), 4.54 (p, 1H, *J* = 4.3), 3.77 (s, 3H), 1 80-1 60 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H)

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

b) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-6-aminonicotinic acid

c) *N*-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-amino-2-chlorobenzoic acid (MW 454.908; ESMS *m/z* (453.5 M-H)$^-$)

d) N-3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

EXAMPLE 13

N-(3,4-Bis-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic Acid

A solution consisting of 1.75 g (3.44 mmol) of tert-butyl N-(3,4-bis-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate, 33.5 mL of dichloromethane and 8.4 mL of trifluoroacetic acid was stirred at room temperature for 5 hours. The solution was washed with 50 mL of H_2O. Then 50 mL of H_2O was added and the pH adjusted to 6 by the addition of 10% aqueous NaOH. The combined aqueous layers were extracted with 2 x 50 mL of dichloromethane. The combined dichloromethane extracts were evaporated and the remaining material was purified by flash chromatography over SiO_2 using 10% MeOH in CH_2Cl_2 as eluant. The material was triturated with CH_3CN to yield 1.09 g (73% yield) of the title compound as a white crystalline powder. [MW 436.359; ESMS *m/z* (M+H)$^+$]

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-6-methylbenzoic acid (MW 434.489; ESMS *m/z* 435 (M+H)$^+$)

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 420.463; ESMS *m/z* 421.1 (M+H)$^+$)

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 438.453; ESMS *m/z* 439 $(M+H)^+$)

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-(1,3-dimethylpyrazolylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 437.493; ESMS *m/z* 438 $(M+H)^+$)

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-5-trifluoromethyl-3-aminobenzoic acid (MW 488.46; ESMS *m/z* 489 $(M+H)^+$)

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-6-trifluoromethyl-3-aminobenzoic acid (MW 488.46; ESMS *m/z* 487.5 $(M-H)^-$)

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 456.443; ESMS *m/z* 455.3 $(M-H)^-$)

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 436.48; ESMS *m/z* 437 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 436.48; ESMS *m/z* 437 $(M+H)^+$)

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 456.443; ESMS *m/z* 457.4 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 404.464; ESMS *m/z* 405 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclohexyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 432.517; ESMS *m/z* 433 $(M+H)^+$)

N-(3-Cycloheptyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 446.544; ESMS *m/z* 447 $(M+H)^+$)

N-(4-Methoxy-3-(4-pyranyloxy)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 434.489; ESMS *m/z* 435 $(M+H)^+$)

N-(3-[2.2.2-Bicyclooctanyl]oxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 444.528; ESMS *m/z* 445 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-3-aminobenzoic acid (MW 453.483; ESMS *m/z* 454 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl))-3-aminobenzoic acid (MW 436.505; ESMS *m/z* 437 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoic acid (MW 436.48; ESMS *m/z* 437 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoic acid (MW 472.461; ESMS *m/z* 473 $(M+H)^+$)

N-(3,4-Bis-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoic acid (MW 454.349; ESMS *m/z* 455 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 404.464; ESMS *m/z* 405 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclohexyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 432.517; ESMS *m/z* 433 $(M+H)^+$)

N-(4-Methoxy-3-(2-(2-Pyridylethoxy))phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 455.512; ESMS *m/z* 456 $(M+H)^+$)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 364.399; ESMS *m/z* 365.2 $(M+H)^+$)

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 378.426; ESMS *m/z* 379.2 $(M+H)^+$)

N-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 392.453; ESMS *m/z* 393.2 $(M+H)^+$)

3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-carboxyphenyl)-N-(5-(2-chloropyridylmethyl))aniline (MW 470.805)

3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-(2-chloropyridylmethyl))aniline (MW 470.805)

3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)aniline (MW 454.374)

3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-(4-chloropyridylmethyl))aniline (MW 470.805)

3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-carboxy-4-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aniline (MW 470.805)

3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-(4-methoxypyridylmethyl))aniline (MW 466.385)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(3-(4-chloropyridylmethyl))aniline (MW 452.935)

3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline (MW 505.25)

3-Cyclopentyloxy-4-hydroxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 404.464)

4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxy-N-(3-carboxy-4-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 454.908)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3-chloropyridylmethyl))aniline (MW 452.935)

4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-pyridylmethyl)aniline (MW 420 463)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-pyridylmethyl)aniline (MW 418 49)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxy-3-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 452.935)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxy-3-methylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 432 517)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxy-3-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 436 48)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 452.935)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 436.48)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline (MW 487 381)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline (MW 487.381)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-(3-chloropyridylmethyl))aniline (MW 452 935)

4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuryloxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline (MW 489.353)

4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuryloxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline (MW 489.353)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 448.516)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-methylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 432.517)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-nitrophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 463.487)

N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 404.464; ESMS, m/z 405.2 (M+H)+)

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-chloro-3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 454.908; ESMS, m/z 455, 457 $(M+H)^+$)

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-fluorobenzyl)-4-aminobenzoic acid (MW 437.465; ESMS, m/z 438.1 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (MW 454.471; ESMS, m/z 455.1 $(M+H)^+$)

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 364.399; ESMS, m/z 365.2 $(M+H)^+$)

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 378.426; ESMS, m/z 379.2 $(M+H)^+$)

N-[4-Methoxy-3-(1-propyl)oxyphenyl]-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 392.453; ESMS, m/z 393.2 $(M+H)^+$)

N-[4-Methoxy-3-(2-propyl)oxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 392.453; ESMS, m/z 393 2 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclopropylethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 418 49; ESMS, m/z 419.2 $(M+H)^+$)

N-(3-Cyclobutylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (MW 418.49; ESMS, m/z 419.2 $(M+H)^+$)

EXAMPLE 14A

3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)cyclopentanol

Sodium Hydride (3.77 g, 0 094 mol, 60 % in mineral oil) was added to a solution of 1,3-cyclopentanediol (9.62 g, 0.094 mol) in 100 mL of THF. A slight generation of gas was observed After stirring at room temperature for 1 h, tert-butyldimethylsilyl chloride (14.2 g, 0.094 mol) was added and the mixture was stirred at room temperature over night The reaction mixture was diluted with 500 mL of ethyl acetate and washed with 125 mL of 10% K_2CO_3, brine, and dried over Na_2SO_4 The solution was concentrated and dried in vacuo to give 20.3 g of crude product as a colorless oil. Further purification over SiO_2 using a gradient elution 5% EtOAc/hexanes to 10% EtOAc/hexanes provided the desired compound as a colorless oil (7.1 g, 35 % yield)

EXAMPLE 14B

3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(4-toluenesulfonyloxy)cyclopentane

3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)cyclopentanol (4.8 g, 0 022mol) and 4 22 g (0.022 mol) of tosyl chloride were mixed with 45 mL of pyridine and stirred at room temperature over night. TLC revealed the completion of the reaction. The pyridine was removed in vacuo and the residue

was dissolved in ethyl acetate, washed with 1 N HCl and brine, and dried over Na_2SO_4. The filtrate was concentrated under vacuum to dryness to obtain 8.0 g of crude desired product as a light pink residue. The crude product was purified over SiO_2 using 3% EtOAc in hexanes as eluant to give two lots material. The first lot contained 2.50 g of product approximately 90 % pure. The second lot contained 2.66 g of desired product with greater than 98% purity. The combined yield was approximately 60 %.

EXAMPLE 14C

Methyl N-(3-(3-tert-butyldimethylsilyloxy)cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(4-toluenesulfonyloxy)cyclopentane (2.33 g, 6.28 mmol) was added to a solution of 1.76 g (4.83 mmol) of methyl N-(3-(3-hydroxy)cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate in 20 mL of N,N dimethylformamide. NaH (0.231 g, 5.80 mmol, 60 % in mineral oil) was added to the reaction mixture and then warmed to 75°C under nitrogen over night with stirring. TLC revealed the completion of the reaction. The DMF was removed in vacuo and the residue was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated NH_4Cl and brine, dried over Na_2SO_4. The filtrate was concentrated under vacuum to dryness to obtain 4.3 g crude desired product as a residue. The crude product was purified by flash silica gel chromatography using a gradient elution from 15% EtCAc in hexanes to 20% EtOAc in hexanes. The desired compound was obtained as a dark orange oil (1.3 g, 48 % yield).

EXAMPLE 14D

Methyl N-(3-(3-Hydroxy)cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

2 N HCl (3 mL) was added to a solution of 1.3 g (2.3 mmol) of methyl N-(3-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate in 60 mL of MeOH and stirred at room temperature for 2 hour. The solvent was concentrated in vacuo and the residue dissolved in ethyl acetate, washed with saturated NH_4Cl, saturated $NaHCO_3$ and brine, and dried over Na_2SO_4. The filtrate was concentrated under vacuum to dryness to obtain 1.0 g crude desired product as a light brown foaming solid. The crude product was purified by flash silica gel chromatography (2M NH_3 in MeOH: CH_2Cl_2 = 1.5: 98.5), the desired compound was obtained as pale yellow foaming solid (695 mg, 67 %) which was confirmed by ^1H NMR and Mass.

EXAMPLE 15A

t-Butyl N-(2-(3-pyridyl)ethyl)-3-aminobenzoate

To a mixture of 244 mg of 3-(2-aminoethyl)pyridine (2.0 mmol) and 604 mg of *t*-butyl 3-iodobenzoate (2.0 mmol) in 10 mL of toluene was added 250 mg of sodium *t*-butoxide (2.5 mmol), 30 mg of tri-*t*-butylphosphonium tetrafluoroborate (0.1 mmol) and 50 mg of tris(dibenzylidineacetone)dipalladium(0) (0.055 mmol). The mixtue was stirred for 16 h and filtered through celite. The celite was washed with 3 X 5 mL of toluene and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography using 35%-45% EtOAc in hexanes as eluant to give 103 mg of *t*-butyl N-(2-(3-pyridyl)ethyl)-3-aminobenzoate as a bright yellow oil (17% yield)

EXAMPLE 15B

t-Butyl N-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(2-(3-pyridyl)ethyl)-3-aminobenzoate

To a mixture of 103 mg of *t*-butyl N-(2-(3-pyridyl)ethyl)-3-aminobenzoate (0.35 mmol) and 200 mg of 3-cyclopentyloxy-4-methoxyiodobenzene (0.63 mmol) in 5 mL of toluene was added 100 mg of sodium *t*-butoxide (1.0 mmol), 15 mg of tri-*t*-butylphosphonium tetrafluoroborate (0.05 mmol) and 25 mg of tris(dibenzylidineacetone)dipalladium(0) (0.028 mmol). The mixture was stirred for 16 h and filtered through celite. The celite was washed with 3 X 5 mL of toluene and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography using 30%-40% EtOAc in hexanes as eluant to give 48 mg of *t*-butyl N-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(2-(3-pyridyl)ethyl)-3-aminobenzoate

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(2-(3-pyridylethyl))-3-aminobenzoic acid (MW 432.517; ESMS *m/z* 433 $(M+H)^+$)

EXAMPLE 16

3-Cyclopropylmethyloxy-4-difluoromethoxy-N-(3-pyridylmethyl)-4'-(2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

3-Cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-4'-[2-(2-tetrahydropyranyl)-2H-tetrazol-5-yl]diphenylamine (1.5 g, 0.26 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and 3 mL of 1*N* HCl was added. After 6 h at room temperature, the mixture was neutralized to pH = 5 with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The EtOAc extracts were combined, washed with brine (50 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The crude residue was loaded onto a RediSep column (10 g, silica gel) and the product was eluted using a linear gradient from 0% MeOH in EtOAc to 5% MeOH in EtOAc over 20 min to give 0.96 g of product as a white powder. ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.55 (s,

1H), 8.43 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.65 (d, 1H, 8.0 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, 8.0 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.10-6.90 (m, 3H), 6.87 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.5 Hz), 6.75 (t, 1H, J = 75.5 Hz), 5.14 (s, 2H), 3.82 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 1.23 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.33 (m, 2H)

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-4'-(2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

b) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3'-(2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

c) 4-Methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)-4'-(2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

d) 3-Cyclopropylmethyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-4'-(2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

e) 4-Difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-((3*R*)-tetrahydrofuryloxy)-4'-(2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

f) 3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-4'-(2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

g) 3-Cyclopropylmethyloxy-4-difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3'-(2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

h) Bis-3,4-difluoromethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-4'-(2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

i) N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-chloro-4-(5-(2H)-tetrazolyl)aniline (MW 478.938; ESMS *m/z* 479.0, 481.0 $(M+H)^+$)

j) N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-chloro-4-(5-(2H)-tetrazolyl)aniline (MW 476.966; ESMS *m/z* 477.0, 478.9 $(M+H)^+$)

k) N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridyl)methyl)-4-(5-(2H)-tetrazolyl)aniline (MW 513.383; ESMS *m/z* 513, 515, 517 $(M+H)^+$), and

l) N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-piperidinyl)sulfonylaniline, (MW 523 651; ESMS m/z 524 (M+H)+)

EXAMPLE 17 (Method A)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine

Method A. (Ref. Chan, D.M.T.; Monaco, K.L.; Wang, R.P.; Winters, M.P., *Tetrahedron Lett.*, 1998, *39*, 2933-2936.). A slurry of 207 mg of 4-methoxy-3-cyclopentyloxyaniline, 280 mg of phenylboronic acid, 182 mg of $Cu(OAc)_2$, 280 µL of Et_3N and 4.0 mL of CH_2Cl_2 was stirred for 20 h at room temp. The black mixture was filtered through silica eluting with CH_2Cl_2, concentrated, and purified by chromatography over SiO_2 using EtOAc/Hexanes (15/85) as eluant to provide 75 mg of the desired product ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.26-7.20 (m, 2H), 6.94-6.63 (m, 6H), 5.50 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.89-1.54 (m, 8H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-Cyclopentyloxy-3',4-dimethoxydiphenylamine

b) 3'-Chloro-3-cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine

c) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-methyldiphenylamine

d) 3-Cyclopentyloxy-4'-fluoro-4-methoxydiphenylamine

e) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-vinyldiphenylamine

f) 3'-Cyano-3-cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine

g) 4'-Chloro-3-cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine

h) 3-Cyclopentyloxy-4,4'-dimethoxydiphenylamine

i) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-2'-methyldiphenylamine

j) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-methyldiphenylamine

k) 2'-Chloro-3-cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine

l) 3-Cyclopentyloxy-2',4-dimethoxydiphenylamine

m) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-trifluoromethyldiphenylamine

n) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-trifluoromethyldiphenylamine

o) 3-Cyclopentyloxy-2',5'-dimethyl-4-methoxydiphenylamine

EXAMPLE 17 (Method B)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine

Method B (*Angew Chem. Int. Ed.*, 1995, *34*(17), 1348-1351.) A mixture of 207 mg of 3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline, 204 mg of iodobenzene, 115 mg of NaOtBu, 9 mg of $Pd_2(dba)_3$, 12 mg of P(*o*-tol)$_3$ and 7 mL of toluene was combined and warmed with stirring to 100°C for 4h. The mixture was cooled to room temp, diluted with 25 mL of EtOAc and washed with 10 mL of H_2O, 10 mL of brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified by chromatography over SiO_2 using EtOAc/hexanes (5/95) as eluant to provide 84 mg of the desired product.

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-2',4'-dimethyldiphenylamine

b) 3-Cyclopentyloxy-2',5'-dimethyl-4-methoxydiphenylamine

c) 3-Cyclopentyloxy-2',3'-dimethyl-4-methoxydiphenylamine

d) 3-Cyclopentyloxy-3',4'-dimethyl-4-methoxydiphenylamine

e) 3-Cyclopentyloxy-3',4'-methylenedioxydiphenylamine

f) 4'-*tert*-Butyl-3-cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine

g) 3-Cyclopentyloxy-3',4'-dichloro-4-methoxydiphenylamine

h) 3-Cyclopentyloxy-2',3'-dichloro-4-methoxydiphenylamine

EXAMPLE 17 (Method C)

3-Cyclopentyloxy-2',4,5'-trimethoxydiphenylamine

Method C. To a mixture of $Pd(dppf)Cl_2$ (0 025 mmol, 5mol%), dppf (0 075 mmol, 3dppf/Pd) and NaOtBu (0.70 mmol, 1.4 equivalents) and 1.0 mL THF was added 1-bromo-2,5-dimethoxybenzene (0.55 mmol, 1.1 equivalents) followed by 1.0 mL of a 0.5*M* solution of 3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline in THF The mixture was heated to 60°C for 3 hours and diluted with ether and washed with H_2O and brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated. The crude residue was purified by chromatography over silica gel (Biotage Flash 12) eluting with 15% EtOAc in hexanes.

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-pyridylamine

b) 3-Cyclopentyloxy-2',4',4-trimethoxydiphenylamine

c) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyridylamine

d) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-8-quinolinylamine

e) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-naphthylamine

f) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-naphthylamine

g) 3-Cyclopentyloxy-4'-ethyl-4-methoxydiphenylamine

h) 3-Cyclopentyloxy-2'-fluoro-4-methoxy-5'-methyldiphenylamine

i) 3-Cyclopentyloxy-3'-fluoro-4-methoxy-4'-methyldiphenylamine

j) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrimidinylamine

k) 3-Cyclopentyloxy-3',5'-dichloro-4-methoxydiphenylamine

l) 3-Cyclopentyloxy-2'-ethyl-4-methoxydiphenylamine

m) 4'-Chloro-3-cyclopentyloxy-3'-fluoro-4-methoxydiphenylamine

n) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-isoquinolinylamine

o) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrazinylamine

p) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-pyrimidinylamine

q) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-isoquinolinylamine

r) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-quinolinylamine

s) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-pyridylamine

t) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-3-pyridylamine

u) *N*-(3-Cyclopropylmethyloxy-4-methoxyphenyl)-3-pyridylamine

v) *N*-(3-Cyclopropylmethyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-3-pyridylamine

w) *N*-(4-Methoxy-3-(3*R*)-tetrahydrofuryloxyphenyl)-3-pyridylamine

x) *N*-(4-Difluoromethoxy-3-(3*R*)-tetrahydrofuryloxyphenyl)-3-pyridylamine

y) Ethyl *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-aminobenzoate

z) 3-Cyclopentyloxy-4'-(*N*,*N*-dimethylamino)-4-methoxydiphenylamine

aa) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-(6-methoxypyridyl)amine

bb) Methyl *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-aminonicotinate

cc) *tert*-Butyl *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-6-aminonicotinate

dd) 2'-Amino-3-cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine

ee) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-(1-phthalimido)diphenylamine

ff) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-[2-(2-tetrahydropyranyl)-2H-tetrazol-5-yl]diphenylamine

EXAMPLE 18 (Method A)

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy- *N*-methyldiphenylamine

To a solution of 3-cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine (70 mg, 0.25 mmol) in 3 mL of THF at 0°C was added 0.55 mL of 0.5 M $KN(TMS)_2$ in toluene. The solution was stirred at 0°C for 0.5 h and 2.0 equivalents of iodomethane was added and the reaction mixture was warmed to room temperature. Upon reaction completion as indicated by TLC, 10 mL of EtOAc was added and the mixture was washed with 3 mL of H_2O, 3 mL of brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The crude residue was purified by column chromatography (Biotage flash 12) using 5% EtOAc in hexanes as eluant.

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-Cyclopentyloxy-*N*-ethyl-4-methoxydiphenylamine

b) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(1-propyl)diphenylamine

c) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-[1-(3-phenpropyl)]diphenylamine

d) *N*-Benzyl-3-cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine

e) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(4-pyridylmethyl)diphenylamine

f) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-pyridylmethyl)diphenylamine

g) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

102

h) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-[3-(3-pyridyl)-1-propyl]diphenylamine

i) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-ethyl-4-isoquinolinylamine

j) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-benzyl-4-isoquinolinylamine

k) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-methyl-4-isoquinolinylamine

l) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-propyl-4-isoquinolinylamine

m) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(4-isoquinolinyl)-*N*-(4-pyridylmethyl)amine

n) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(4-isoquinolinyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)amine

o) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-*N*-(5-pyrimidinyl)amine

p) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(2-pyrazinyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)amine

q) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(2-pyridyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)amine

r) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)amine

s) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(4-pyridyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)amine

t) *tert*-Butyl *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-6-aminonicotinate

u) *N*-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)amine

v) *N*-(4-Methoxy-3-(3*R*)-tetrahydrofuryloxyphenyl)-*N*-(3-pyridyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)amine

w) *N*-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-*N*-(3-pyridyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)amine

x) *N*-(3-Cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)-*N*-(3-pyridyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)amine

y) *N*-(4-Difluoromethoxy-3-(3*R*)-tetrahydrofuryloxyphenyl)-*N*-(3-pyridyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)amine

z) *N*-(4-Chloro-3-pyridylmethyl)-*N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(2-pyridyl)amine

aa) *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(4-methyl-3-pyridylmethyl)-*N*-(2-pyridyl)amine

bb) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(2-thiazolylmethyl)diphenylamine

cc) *N*-(2-Chloro-3-pyridylmethyl)-3-cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine

dd) *N*-(6-Chloro-3-pyridylmethyl)-3-cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine

EXAMPLE 18 (Method B)

***N*-4-Chloro-3-pyridylmethyl)-*N*-(3-cyclopentyl-4-methoxyphenyl)-*N*-(2-pyridyl)amine**

To a solution of (3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyridylamine (30 mg, 0.10 mmol) and 4-chloropicolyl chloride hydrochloride (50 mg, 0.25 mmol) was dissolved in DMF (1 mL) and sodium hydride (50 mg of a 60% mineral oil dispersion, 1 3 mmol) was added in small portions. After stirring for 1h at room temperature, the mixture was poured into 25 mL ice water. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 15 mL) and the EtOAc extracts were combined, washed with brine (15 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The crude residue was loaded onto a RediSep column (4.2 g, silica gel) and the product was eluted with 15% EtOAc in hexanes to give 20 mg of product as a yellow crystalline solid. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8 61 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz), 8.17 (d, 1H, 5.0 Hz), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6 83 (d, 1H, *J* = 8.5), 6.75 (d, 1H, *J* = 8.5), 6.71 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 6 42 (d, 1H, *J* = 8 6), 5.31 (s, 2H), 4 63 (p, 1H, *J* = 4.12 Hz), 3.83 (s, 3H), 1 86-1 70 (m, 6H), 1.65-1 45 (m, 2H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3,4-Bis(difluoromethoxy)-*N*-(4-chloro-3-pyridylmethyl)-3'-(2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

b) 3,4-Bis(difluoromethoxy)-*N*-(4-methyl-3-pyridylmethyl)-3'-(2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

c) 3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(5-(2-chloropyridylmethyl))aniline

d) 3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-(2-chloropyridylmethyl))aniline

e) 3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)methyl)aniline

f) 3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-(4-chloropyridylmethyl))aniline

g) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-(4-chloropyridylmethyl))aniline

h) 3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline.

EXAMPLE 19

3-Cyclopentyloxy-4-methoxyanilino-*N*-(3-pyridylmethyl)-*N*-3-(4-pyridyl)benzamide

To a solution of *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid (20 mg, 0.05 mmol) and pyBOP (40 mg, 0.08 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at room temperature was added diisopropylethylamine (20 µL, 0.11 mmol). After stirring for 15 min, 4-aminopyridine (15 mg, 0.15 mmol) was added and the mixture was allowed to stir 16 h. The mixture was diluted with EtOAc (25 mL) and washed with water (2 x 15 mL) and brine (15 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The crude residue was loaded onto a RediSep column (4.2 g, silica gel) and the product was eluted with a linear gradient from 40% EtOAc in hexanes to 60% EtOAc in hexanes over 15 min to give 22 mg of product. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.76-8.40 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, 9.0 Hz), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.88

(d, 2H, J = 8.5), 6.80-6.65 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.66 (p, 1H, J = 4.1 Hz), 3.86 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H)

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyanilino)-*N*-(3-pyridylmethyl)-*N*-3-[3-(*N*,*N*-dimethylamino)prop-1-yl]benzamide

b) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

c) 3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxy-4'-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

d) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-(3-tetrahydrofuranyloxy)-diphenylamine

EXAMPLE 20

The following compounds were prepared in a similar fashion as described in Example 2:

a) 4'-Amino-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

b) 3'-Amino-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

c) 3'-Amino-3-cyclopropylmethoxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

d) 3'-Amino-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-[(3*R*)-tetrahydrofuryloxy]diphenylamine

EXAMPLE 21

3-Cyclopentyloxy-4'-methanesulfonylamino-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-diphenylamine

To a solution of 4'-amino-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-diphenylamine (47 mg, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at room temperature was added pyridine (20 microliters, 0.24 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (15 microliters, 0.18 mmol) and the mixture was allowed to stand at room temperature for 16 h. The mixture was diluted with ether (50 mL) and washed with water (25 mL) and brine (25 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated. The crude residue was purified by flash column chromatography (4.2 g RediSep column, silica gel) eluting with a linear gradient from 45% EtOAc in hexanes to 60% EtOAc in hexanes over 20 min to yield 41 mg of product. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.56 (d, 1H, 7.9 Hz), 7.16 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.80-6.60 (m, 6H), 4.82 (s, 2H), 4.56 (p, 1H, J = 4.0 Hz), 3.75 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H)

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-Cyclopentyloxy-3'-ethanesulfonylamino-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

b) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-(1-propanesulfonylamino)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

c) 3'-(1-Butanesulfonylamino)-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

d) 3'-Benzylsulfonylamino-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

e) 3'-Acetamido-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

f) 3-Cyclopentyloxy-4'-ethanesulfonylamino-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

g) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-(1-propanesulfonylamino)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

h) 3-Cyclopropylmethoxy-3'-ethanesulfonylamino-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

i) 4-Difluoromethoxy-3'-ethanesulfonylamino-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-[(3R)-tetrahydrofuryloxy]diphenylamine

EXAMPLE 22

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-hydroxymethyl-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

To a solution of Ethyl *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate (50 mg, 0 11 mmol) in THF (5 mL) at 0 ^{0}C was added drop-wise, with stirring, 2.5M diisobutylaluminum hydride in toluene (0.4 mL, 1.00 mmol). The mixture was stirred at 0°C for 1 h and the excess diisobutylaluminum hydride was quenched by adding 5 drops of EtOAc to the mixture. The mixture was concentrated and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 (50 mL) and water (50 mL) The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). The organic extracts were combined and washed with brine (50 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated. The crude residue was purified by flash column chromatography (4 2 g RediSep column, silica gel) eluting with 300 mL 50% EtOAc in hexanes then 100% EtOAc to give 15 mg of product. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 8 40 (br, 1H), 7.58 (d, 1H, 7 9 Hz), 7.25-7.05 (m, 3H), 6.80-6.60 (m, 5H), 4.85 (s, 2H), 4.56 (p, 1H, *J* = 4 1 Hz), 4.50 (s, 2H), 3 76 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 7H), 1.65-1.45 (m, 2H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-hydroxymethyl-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

EXAMPLE 23

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-4'-(2H-tetrazol-5-yl)diphenylamine

To a solution of *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzonitrile (100 mg, 0.25 mmol) in DMF (3 mL) was added NaN_3 (163 mg, 2.5 mmol) and NH_4Cl (135 mg, 2.5 mmol) and the mixture was stirred at 120 °C for 6 h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with water (50 mL) and extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The EtOAc extracts were combined, washed with water (25 mL) and brine (25 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was loaded onto a RediSep column (4.2 g, silica gel) and eluted with a linear gradient from 50% to 75% EtOAc in hexanes to yield 12 mg of product. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.50 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (br, 1H), 7.86 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.75 (d, 1H, 7.8 Hz), 7.36 (m, 1H), 6.80-6.60 (m, 5H), 4.99 (s, 2H), 4.66 (p, 1H, J = 4.1 Hz), 3.84 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 7H), 1.65-1.45 (m, 2H).

EXAMPLE 24

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

To a solution of 3-cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)diphenylamine (100 mg, 0.20 mmol) in THF (5 mL) was carefully added, with stirring, lithium aluminum hydride (50 mg, 1.3 mmol). The mixture was stirred for 15 min and a few drops of EtOAc was carefully added to quench the excess hydride. Water (50 mL) and CH_2Cl_2 (50 mL) were added and the mixtures were filtered through Celite. The CH_2Cl_2 layer was separated, washed with brine (25 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified on an ISCO RediSep column (4.2 g, silica) eluting with a gradient from 5% MeOH in EtOAc to 15% MeOH in EtOAc to yield 60 mg of product as a light yellow oil. ^1H

NMR ($CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8 47 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7 65 (d, 1H, 7 9 Hz), 7 21 (dd, 1H, J = 4 8 Hz, 7.9 Hz), 7 11 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.82-6 73 (m, 3H), 6.70-6.65 (m, 2H), 4 91 (s, 2H), 4 62 (p, 1H, J = 4.12 Hz), 3.82 (s, 3H), 3 41 (s, 2H), 2.75-2.20 (m, 8H), 2 27 (s, 3H), 1 86-1.70 (m, 6H), 1.65-1 45 (m, 2H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

EXAMPLE 25

3'-Aminomethyl-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

To a solution of *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzonitrile (50 mg, 0 12 mmol) in THF (5 mL) was carefully added, with stirring, lithium aluminum hydride (20 mg, 0.52 mmol). The mixture was stirred for 4 h and a few drops of water were carefully added to quench the excess hydride. Water (50 mL) and CH_2Cl_2 (50 mL) were added and the mixtures were filtered through Celite. The CH_2Cl_2 layer was separated, washed with brine (25 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo* The crude residue was purified on an ISCO RediSep column (4.2 g, silica) eluting with 10% MeOH in EtOAc to yield 20 mg of product ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.47 (br, 1H), 7.65 (d, 1H, 7.8 Hz), 7 26-7 10 (m, 2H), 6 90-6.65 (m, 6H), 4.94 (s, 2H), 4 63 (p, 1H, J = 4 1 Hz), 3 83 (s, 3H), 3 75 (m, 2H), 2.29 (br, 2H), 1.85-1 70 (m, 6H), 1 65-1.45 (m, 2H)

EXAMPLE 26

3-Hydroxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

To a solution of 3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)-4-methoxydiphenylamine (1.20 g, 2.85 mmol) in THF (40 mL) at 0°C, was added 1.0M tetrabutylammonium fluoride in THF (10 mL, 10 mmol). The mixture was stirred at 0°C for 30 min. Water (50 mL) was added and the mixture was extracted with ether (3 x 25 mL). The ether extracts were combined and washed with water (3 x 25 mL) and brine (25 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with hexanes and collected by vacuum filtration to give 0.85 g of product. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (br, 1H), 7.67 (d, 1H, 7.8 Hz), 7.26-7.10 (m, 3H), 6.90-6.65 (m, 5H), 6.64 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.6 Hz), 6.53 (br, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3'-Chloro-3-hydroxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

b) Ethyl *N*-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

c) tert-Butyl N-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

d) tert-Butyl N-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

e) 3-Cyclopentyloxy-4-hydroxy-N-(3-(1,1-dimethylethoxy)carbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 460.571)

EXAMPLE 27 (Method B)

The following compounds were prepared in a similar manner as described in Example 1B

a) 3-[3-(4-Chlorophenyl)prop-1-yloxy]-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

b) 3-[2-(4-Chlorophenyl)ethoxy]-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

c) 4-Methoxy-3-(4-phenoxybut-1-yl)oxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

d) 4-Methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-(3-tetrahydrofuryloxy)diphenylamine

e) 4-Methoxy-3-[3-(4-methoxyphenyl)prop-1-yl]oxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

f) 4-Methoxy-3-[3-(4-pyridyl)prop-1-yl]oxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

g) 4-Methoxy-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

h) 4-Methoxy-3-(4-phenylbut-1-yl)oxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

i) 4-Methoxy-3-[4-(4-methoxyphenyl)but-1-yl]oxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

j) 4-Methoxy-3-[4-(4-nitrophenyl)but-1-yl]oxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

k) 4-Methoxy-3-[2-(2-pyridyl)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

l) 4-Methoxy-3-[2-(4-pyridyl)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

m) 4-Methoxy-3-[3-(2-pyridyl)prop-1-yl]oxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

n) 4-Methoxy-3-(2-methoxyethoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

o) 3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

p) 4-Methoxy-3-(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

q) 4-Methoxy-3-(1-methylpiperidin-4-yl)oxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

r) 4-Methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-[(3*S*)-tetrahydrofuryloxy]diphenylamine

s) 4-Methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-[(3*R*)-tetrahydrofuryloxy]diphenylamine

t) 3'-Chloro-4-methoxy-3-[2-(2-pyridyl)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

u) 3'-Chloro-4-methoxy-3-[2-(4-pyridyl)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

v) 3'-Chloro-4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

w) 3'-Chloro-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-[(3*R*)-tetrahydrofuryloxy]diphenylamine

x) 3-Cyclohexyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

y) 3-Cycloheptyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

z) 3-(2-Cyclopropylethoxy)-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

aa) 3-Cyclopentylmethoxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

bb) Ethyl *N*-[3-(4-chlorophenyl)prop-1-yloxy-4-methoxyphenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

cc) Ethyl *N*-(3-cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

dd) Ethyl *N*-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

ee) Ethyl *N*-[3-(2-indanyloxy)-4-methoxyphenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

ff) Ethyl *N*-[4-methoxy-3-(3-tetrahydrofuryloxy)phenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

gg) Ethyl *N*-[4-methoxy-3-((3R)-tetrahydrofuryloxy)phenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

hh) Ethyl *N*-[3-(2-methoxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

ii) Ethyl *N*-[4-methoxy-3-(2-(2-pyridyl)ethyl)oxyphenyl]-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

jj) tert-Butyl N-(3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

kk) tert-Butyl N-(3-Cyclohexyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

ll) tert-Butyl N-(3-Cycloheptyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

mm) tert-Butyl N-(4-Methoxy-3-(4-pyranyloxy)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

nn) tert-Butyl N-(3-[2.2.2-Bicyclooctanyl]oxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

oo) tert-Butyl N-(3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

pp) tert-Butyl N-(3-Cyclohexyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

qq) tert-Butyl N-(4-Methoxy-3-(2-(2-Pyridylethoxy))phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

rr) tert-Butyl N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

ss) tert-Butyl N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

tt) tert-Butyl N-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoate

uu) tert-Butyl N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

vv) tert-Butyl N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

ww) tert-Butyl N-[4-Methoxy-3-(1-propyl)oxyphenyl]-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

xx) tert-Butyl N-[4-Methoxy-3-(2-propyl)oxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

yy) tert-Butyl N-(3-Cyclopropylethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate

zz) tert-Butyl N-(3-Cyclobutylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate.

EXAMPLE 27 (Method C)

The following compounds were prepared in a similar manner as described in Example 17A by coupling a phenol with a boronic acid rather than coupling an aniline with a boronic acid:

a) 4-Methoxy-3-(4-methoxyphenoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

b) 4-Methoxy-3-phenoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

c) 4-Methoxy-3-(4-methylphenoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

d) 3-(4-Chlorophenoxy)-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

e) 3-[2-(4-Chlorophenyl)ethenyloxy]-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

EXAMPLE 28

The following compounds were prepared in a similar manner as described in Example 26:

a) 3-Cyclopentyloxy-3'-hydroxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

b) 3-Cyclopentyloxy-4'-hydroxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

c) 3-Cyclopropylmethoxy-4'-hydroxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

EXAMPLE 29 (Method A)

The following compounds were prepared in a similar manner as described in Example 1A:

a) 3'-(2-Bromoethoxy)-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

EXAMPLE 29 (Method B)

The following compounds were prepared in a similar manner as described in Example 1B:

a) 3-Cyclopentyloxy-4'-(2-methoxyethoxy)-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

b) 3-Cyclopentyloxy-4'-(3-methyl-1-butoxy)-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

c) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-4'-[(3*S*)-tetrahydrofuranyloxy]-diphenylamine

d) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)-4'-[(3*R*)-tetrahydrofuranyloxy]-diphenylamine

e) 3-Cyclopentyloxy-4'-cyclopropylmethoxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

f) 4'-Cyclohexylethoxy-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

g) 4'-Cyclopentylethoxy-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

h) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

i) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

j) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

k) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(1-pyrrolidinylethoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

l) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(6-methylpyridyl)methoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

m) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[3-(1-methylpiperidinyl)methoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

n) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(1-methylpiperidinyl)methoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

o) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(5-oxopyrrolidinyl)methoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

p) 4'-[1-(3-Bromopropyl)oxy]-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

q) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(*N*-phthalimido)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

EXAMPLE 30

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

To a solution of 3'-(2-bromoethoxy)-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine (17 mg, 0.03 mmol) in acetonitrile (1 mL) was added potassium carbonate (25 mg, 0.18 mmol) and piperidine (5 µL, 0.05 mmol) and the mixture was stirred at

i) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

j) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

k) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(1-pyrrolidinylethoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

l) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(6-methylpyridyl)methoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

m) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[3-(1-methylpiperidinyl)methoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

n) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(1-methylpiperidinyl)methoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

o) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(5-oxopyrrolidinyl)methoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

p) 4'-[1-(3-Bromopropyl)oxy]-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

q) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(*N*-phthalimido)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

EXAMPLE 30

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

To a solution of 3'-(2-bromoethoxy)-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine (17 mg, 0.03 mmol) in acetonitrile (1 mL) was added potassium carbonate (25 mg, 0.18 mmol) and piperidine (5 µL, 0.05 mmol) and the mixture was stirred at

60°C for 4 h. The mixture was partitioned between water (50 mL) and EtOAc (50 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with water (25 mL) and brine (25 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was loaded on an ISCO RediSep column (4.2g, silica) and the column was eluted with a linear gradient from 5% MeOH in EtOAc to 15% MeOH in EtOAc to give 11 mg of product. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 4.7), 7.64 (d, 1H, 8.2 Hz), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.06 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.75-6.68 (m, 2H), 6.45-6.35 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 4.64 (p, 1H, J = 4.1 Hz), 4.00 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.84 (s, 3H), 2.71 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 1.47 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 6H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

a) 3-Cyclopentyloxy-3'-[2-(1-imidazolyl)ethoxy]-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

b) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-3'-[2-(1-methylpiperazin-4-yl)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

c) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[3-(2-methylpiperazin-4-yl)propoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

d) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[3-(1-methylpiperazin-4-yl)propoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

e) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[3-(2-morpholin-4-ylethylamino)propoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

f) 4-Methoxy-3-(2-phenoxyethoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

g) 3-[2-(4-Chlorophenoxy)ethoxy)-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

h) 4-Methoxy-3-(2-pyrrolidin-1-yl)ethoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

i) 4-Methoxy-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

j) 3-[2-(4-Chlorophenylamino)ethoxy]-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

EXAMPLE 31

4'-Aminoethoxy-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

To a solution of *N*-(3-pyridylmethyl)-3'-[2-(2-phthalimido)ethoxy]-3-cyclopentyloxy-4-methoxydiphenylamine (0.39 g, 0.69 mmol) in MeOH (5 mL) was added hydrazine hydrate (1.0 mL, 20 mmol) After 6 h at room temperature, EtOAc was added (50 mL) and the precipitate was filtered off. The filtrate was washed with water (25 mL) and brine (25 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was loaded on an ISCO RediSep column (10 g, silica). The column was washed with 10% MeOH in EtOAc (200 mL) and the product was eluted with 50% MeOH in EtOAc to yield 0.21 g ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8 55 (s, 1H), 8 42 (d, 1H, J = 3 8 Hz), 7 62 (d, 1H, 7 7 Hz), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.91 (d, 2H, J = 9 0 Hz), 6.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6 70 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.50-6 35 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.54 (p, 1H, J = 4.1 Hz), 3 90 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 3 74 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 1 86-1.70 (m, 8H), 1 65-1.45 (m, 2H)

EXAMPLE 32

The following compounds were prepared in a similar manner as described in Example 21:

a) 3-Cyclopentyloxy-4'-(2-methanesulfonylamino)ethoxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

b) 3-Cyclopentyloxy-4'-(2-ethanesulfonylamino)ethoxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

c) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(2-propanesulfonylamino)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

d) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4'-[2-(1-propanesulfonylamino)ethoxy]-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

e) 4'-[2-(1-Butanesulfonylamino)ethoxy]-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine

EXAMPLE 33

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-morpholinyl)aniline

To a mixture of 100 mg N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-bromoaniline (0.22 mmol) and 57 mg of morpholine (0.66 mmol) in 5 mL of toluene was added 66 mg of sodium *t*-butoxide (0.66 mmol) and a mixture of 12 mg of tri-*t*-butylphosphonium tetrafluoroborate and 18 mg of tris(dibenzylidineacetone)dipalladium(0) The mixture was stirred for 16 h and filtered through celite. The celite was washed with 3 X 5 mL of toluene and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography eluting with 85%-90% EtOAc in hexanes to give 21 mg of N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-morpholinyl)anilin. [MW 461.559; ESMS *m/z* 462 $(M+H)^+$]

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-N-methyl-1-piperazinyl)aniline [MW 474.602; ESMS *m/z* 475 $(M+H)^+$]

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(1-piperazinyl)aniline [MW 460.575; ESMS *m/z* 461.1 $(M+H)^+$]

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N,N-diethylamino)aniline [MW 447.576; ESMS *m/z* 448 $(M+H)^+$]

EXAMPLE 33A.

N-methylpiperazine N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(1-piperazinyl)aniline

To a mixture of 100 mg of N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-bromoaniline (0.22 mmol) and 90 mg of 1-t-butoxycarbonylpiperazine (0.50 mmol) in 5 mL of toluene was added 50 mg of sodium t-butoxide (0.5 mmol), 15 mg of tri-t-butylphosphonium tetrafluoroborate (0.05 mmol) and 25 mg of tris(dibenzylidineacetone)dipalladium(0) (0.028 mmol). The mixture was stirred for 16 h and filtered through celite. The celite was washed with 3 X 5 mL of toluene and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography eluting with 75% EtOAc in hexanes. The purified residue was taken up in 20% TFA in dichloromethane and allowed to stand overnight and the solvent was removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and water and the aqueous layer was adjusted to pH = 7 with saturated sodium bicarbonate solution. The EtOAc layer was separated, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography eluting with 5%-15% MeOH in EtOAc to give 10 mg of product as a brown foam.

EXAMPLE 34

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methanesulfonylaniline

To a mixture of 350 mg of mCPBA and 60 µL of TFA in 10 mL of dichloromethane at 0°C, was added a solution of 300 mg of N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminothioanisole in 5 mL of dichloromethane. The mixture was allowed to warm to room temperature over 30 min and partitioned between dichloromethane and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was separated, washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography eluting with 85%-95% EtOAc in hexanes to yield 25 mg of N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methanesulfonylaniline as a brown solid. [MW 454.544; ESMS *m/z* 455 $(M+H)^+$]

The following compounds were prepared in a similar manner as described above:
N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylsulfonylaniline as a brown solid. [MW 454.544; ESMS m/z 455 (M+H)+]

EXAMPLE 35

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline

To a solution of N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid (140 mg, 0.33 mmol), methanesulfonamide (38 mg, 0.40 mmol), and DMAP (49 mg, 0.40 mmol) in dichloromethane (2 mL) at room temperature was added EDCI (77 mg, 0.40 mmol) in one portion and the mixture was stirred at room temperature

for 16h. The mixture was partitioned between water (25 mL) and EtOAc (25 mL) and the pH was adjusted to 5-6 with 1.0N HCl The EtOAc was separated, washed with brine (25 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with a linear gradient from 0% to 10% MeOH in EtOAc to give N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline (84 mg, 50% yield).) ^{1}H NMR (300 MHz) δ 8.54 (br,1H), 8.46 (br,1H), 7.70 (d,J=8.9 Hz, 2H), 7.60 (d,J=7.8 Hz, 1H), 7.3-7.2 (m,1H), 6.9-6.8 (m,2H), 6.7-6.6 (m,3H), 4.94 (s,2H), 4.84 (m,1H), 4.0-3.8 (m,7H), 3.34 (s,3H), 2.08 (m,2H).

Analogously prepared are:

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 495.597	ESMS m/z 496.2 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(2-methylphenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 571.695	ESMS m/z 572.2 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-phenylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 557.668	ESMS m/z 558.3 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 557.668	ESMS m/z 558.3 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 495.597	ESMS m/z 496.3 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 577.63	ESMS m/z 578 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 628.53	ESMS m/z 628, 629 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 566.459	ESMS m/z 567.9 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-ethylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 511.596	ESMS m/z 512.2 (M+H)+

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 577.63	ESMS m/z 578.2 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 589.666	
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 594.085	ESMS m/z 594.2 596.2 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 533.549	
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 595.62	
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 559.64	ESMS m/z 559.9 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-3-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 593.648	ESMS m/z 594.1 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 533.549	
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-phenylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 595.62	
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 630.065	ESMS m/z 629.9 632.0 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 613.61	ESMS m/z 614.1 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 631.601	ESMS m/z 632.1 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 631.601	ESMS m/z 632.1 (M+H)+

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(1,1-dimethylethyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 575.63	ESMS m/z 576.1 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(5-chloro-2-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 636.094	ESMS m/z 636.0 638.0 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 601.648	ESMS m/z 602 (M+H)+
N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 593.527	ESMS m/z 594.1 (M+H)+
N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 593.527	ESMS m/z 594.1 (M+H)+
N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 609.982	ESMS m/z 610.2 612.0 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-cyanophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 620.63	ESMS m/z 621.1 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 613.61	ESMS m/z 614.1 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 601.648	ESMS m/z 602 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 613.61	ESMS m/z 614 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-cyanophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 584.65	ESMS m/z 585.1 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 612.622	
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 577.63	ESMS m/z 578.2 (M+H)+

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 595.62	ESMS m/z 596.1 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 595.62	ESMS m/z 596.1 (M+H)+
N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 578.086	ESMS m/z 578.1 580.1 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-fluorobenzyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 594.632	ESMS m/z 595.1 (M+H)+
N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 561.631	ESMS m/z 562.1 (M+H)+
N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 561.631	ESMS m/z 562.1 (M+H)+
N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-ethylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 547.576	ESMS m/z 548.1 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-cyanophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 618.658	ESMS m/z 619.1 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 611.638	ESMS m/z 612.2 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 611.638	ESMS m/z 612.1 (M+H)+
N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 628.093	ESMS m/z 628.2 630.1 (M+H)+
N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 553.583	ESMS m/z 554.1 (M+H)+
N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 513.466	ESMS m/z 514 (M+H)+
N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-ethylsulfonylaminocarbonylaniline	MW 495.597	
N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 535.593	

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 552.048	ESMS m/z 552.0 554.1 (M+H)+
N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 553.583	ESMS m/z 554.1 (M+H)+
N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline	MW 523.631	ESMS m/z 524.1 (M+H)+

EXAMPLE 36

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(aminosulfonyl)aniline

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)sulfonylaniline (0.533g, 1.0 mmol) was taken up in TFA (90 mL) and water (30 mL). The mixture was refluxed for 2h and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between EtOAc (100 mL) and sat. aq. $NaHCO_3$ (100 mL). The EtOAc layer was separated, washed with brine (50 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with a linear gradient of 0-10% MeOH in EtOAc to yield N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(aminosulfonyl)aniline (0.29 g, 64% yield). ^1H NMR (300 MHz) δ 8.56 (br,1H), 8.52 (br,1H), 7.66 (d,J=9.0 Hz, 2H), 7.70-7.55 (m,1H), 7.30-7.25(m,1H), 6.95-6.80 (m,2H), 6.7-6.6 (m,3H), 4.95 (s,2H), 4.93 (s,2H), 4.85 (m,1H), 4.0-3.8 (m,7H), 2.11 (m,2H).

EXAMPLE 37

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylcarbonylaminosulfonylaniline

To a solution of N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(aminosulfonyl)aniline (45 mg, 0.1 mmol), acetic acid (12 mg, 0.2 mmol), and DMAP (26 mg, 0.2 mmol) in dichloromethane (2 mL) at room temperature was added EDCI (40 mg, 0.2 mmol) in one portion and the mixture was stirred at room temperature for 16h. The mixture was partitioned between water (25 mL) and EtOAc (25 mL) and the pH was adjusted to 5-6 with 1.0N HCl. The EtOAc was separated, washed with brine (25 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with a linear gradient from 0% to 10% MeOH in EtOAc to give N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylcarbonylaminosulfonylaniline (19 mg, 39% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (br,1H), 8.47 (br,1H), 7.72 (d,J=7.5 Hz,1H), 7.60 (d,J=9.0 Hz,2H), 7.4-7.3 (m,1H), 7.01 (d,J=9.3 Hz,1H), 6.9-6.8 (m,2H), 6.73 (d,J=9.0 Hz,2H), 4.95 (s,2H), 4.80 (m,1H), 3.9-3.7 (m,7H), 2.08 (m,2H), 1.86 (s,3H).

Analogously prepared are:

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-cyclopentylmethylcarbonylaminosulfonylaniline	MW 565.688	ESMS m/z 566.1 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)carbonylaminosulfonylaniline	MW 577.63	ESMS m/z 578 (M+H)+
N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(1-ethyl-5-methylpyrazol-4-yl)carbonylaminosulfonylaniline	MW 591.686	ESMS m/z 592 (M+H)+

EXAMPLE 38

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-hydroxymethylaniline

Into a flask containing 38 mg (0.090 mmol) of N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid was added 2 mL of dry THF. This mixture was placed under argon and 50 µL of BH_3-SMe_2 was added. This mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. Then, 0.1 mL of water was added and most of the solvent was removed followed by the addition of 5 mL of ethyl acetate. The resulting white solid was filtered and the solvent was removed to give N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-hydroxymethylaniline (23 mg, 0.057 mmol) as a clear oil

Analogously prepared are:

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-hydroxymethylaniline (MW 442.46; ESMS, m/z 443.1 (M+H)+),

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-hydroxymethylaniline (MW 406.479; ESMS, m/z 407.2 (M+H)+).

Example 39

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-aminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

To a solution of 3-cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (50 mg, 0.125 mmol) in 1 mL of DMF at room temperature was added 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ) (50 mg, 0.20 mmol). The mixture was warmed slightly until everything was in solution, then cooled to room temperature and stirred for 1h. 5 drops of ammonium hydroxide (28-30%) was added and the mixture was stirred for an additional hour. The mixture was partitioned between water (25 mL) and EtOAc (25 mL). The EtOAc fraction was separated, washed with brine (25 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in*

vacuo. The residue was purified by column chromatography eluting with a linear gradient from 0% to 10% MeOH in EtOAc to give 3-cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-aminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (28 mg, 54% yield) as a white solid. EIMS (*m/z*) = 418 $(M+H)^+$

Analogously prepared are:

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-methylaminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 431.533),

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-(2-hydroxyethyl)aminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (MW 461.559).

Example 10

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-(4-methoxypyridylmethyl))aniline

To a solution of 3,4-bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-(4-chloropyridylmethyl))aniline (20 mg, 0.042 mmol) in N-methylpyrrolidinone (1 mL) was added methanol (1 mL) and sodium methoxide (25 mg, 0.46 mmol). The mixture was heated at 120 °C in a sealed tube for 16h. The mixture was partitioned between water (25 mL) and EtOAc (25 mL). The EtOAc fraction was separated, washed with brine (25 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with a linear gradient from 0% to 10% MeOH in EtOAc to give 3,4-bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-(4-methoxypyridylmethyl))aniline (5 mg, 26% yield) as a brown solid. EIMS (*m/z*) = 467 $(M+H)^+$

Analgously prepared is:

3,4-Bis(difluoromethoxy)-N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-(4-methoxypyridylmethyl))aniline.

Example 41

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-phenyl-N-(3-(2-ethoxypyridylmethyl))aniline

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-phenyl-N-(3-(2-chloropyridylmethyl))aniline (30 mg, 0.074 mmol) was dissolved in 2M ethanolic KOH (2 mL) and heated at 120 °C in a sealed tube for 16h. The mixture was partitioned between water (25 mL) and EtOAc (25 mL). The EtOAc was separated, washed with brine (25 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with 15% EtOAc in hexanes to give 3-cyclopentyloxy-4-methoxy-N-phenyl-N-(3-(2-ethoxypyridylmethyl))aniline (32 mg, 100% yield) as a pale yellow solid. EIMS (*m/z*) = 419 $(M+H)^+$; (MW 418.534)

Example 42

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-amino-3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

A solution of 3-cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-nitrophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (200 mg, 0.43 mmol) in 20 mL of EtOAc and 5 mL of EtOH was hydrogenated at atmospheric pressure over 20 mg of PtO_2 with stirring for 16 hours. The catalyst was removed by filtration and the solution concentrated. The residue was chromatographed over SiO_2 using MeOH/DCM (1/10) as eluant. The oily residue was further purified by trituration with 1 mL of CH_3CN to give 52 mg (28% yield) of the target compound.

Example 43

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-acetamido-3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline

A solution of 3-cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-nitrophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline (200 mg, 0.43 mmol) in 35 mL of EtOAc and 0.1 mL (1.08 mmol) of acetic anhydride was hydrogenated at atmospheric pressure over 20 mg of PtO_2 with stirring for 16 hours. The catalyst was removed by filtration and the solution concentrated. The residue was partitioned between 50 mL of DCM and 100 mL of brine. The organic layer was separated, dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was chromatographed over SiO_2 using MeOH/DCM (1/20) as eluant to give 105 mg (51% yield) of the target compound.

EXAMPLE 44

In Vitro Measurement of Type 4 Phosphodiesterase Inhibition Activity

Human PDE4 was obtained from baculovirus-infected Sf9 cells that expressed the recombinant enzyme. The cDNA encoding hPDE-4D 6 was subcloned into a baculovirus vector.

Insect cells (Sf9) were infected with the baculovirus and cells were cultured until protein was expressed. The baculovirus-infected cells were lysed and the lysate was used as source of hPDE-4D6 enzyme. The enzyme was partially purified using a DEAE ion exchange chromatography. This procedure can be repeated using cDNA encoding other PDE-4 enzymes.

Assay:

Type 4 phosphodiesterases convert cyclic adenosine monophosphate (cAMP) to 5'-adenosine monophosphate (5'-AMP). Nucleotidase converts 5'-AMP to adenosine. Therefore the combined activity of PDE4 and nucleotidase converts cAMP to adenosine. Adenosine is readily separated from cAMP by neutral alumina columns. Phosphodiesterase inhibitors block the conversion of cAMP to adenosine in this assay; consequently, PDE4 inhibitors cause a decrease in adenosine.

Cell lysates (40 ul) expressing hPDE-4D6 were combined with 50 ul of assay mix and 10 µl of inhibitors and incubated for 12 min at room temperature. Final concentrations of assay components were: 0.4 ug enzyme, 10mM Tris-HCl (pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 3 uM cAMP, 0.002 U 5'-nucleotidase, and 3×10^4 cpm of [3H]cAMP. The reaction was stopped by adding 100 µl of boiling 5mN HCl. An aliquot of 75 µl of reaction mixture was transferred from each well to alumina columns (Multiplate; Millipore). Labeled adenosine was eluted into an OptiPlate by spinning at 2000 rpm for 2 min; 150 µl per well of scintillation fluid was added to the OptiPlate. The plate was sealed, shaken for about 30 min, and cpm of [^{3}H]adenosine was determined using a Wallac Triflux®.

All test compounds are dissolved in 100% DMSO and diluted into the assay such that the final concentration of DMSO is 0.1%. DMSO does not affect enzyme activity at this concentration.

A decrease in adenosine concentration is indicative of inhibition of PDE activity pIC_{50} values were determined by screening 6 to 12 concentrations of compound ranging from 0.1 nM to 10,000 nM and then plotting drug concentration versus ^{3}H-adenosine concentration. Nonlinear regression software (Assay Explorer®) was used to estimate pIC_{50} values

EXAMPLE 45 (Method A)

Passive Avoidance in Rats, an in vivo Test for Learning and Memory

The test was performed as previously described (Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorainaj, N.R., Chandler, L.J., and O'Donnell, J.M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, *23*, 198-204). The apparatus (Model E10-16SC, Coulbourn Instruments, Allentown, PA) consisted of a two-compartment chamber with an illuminated compartment connected to a darkened compartment by a guillotine door. The floor of the darkened compartment consisted of stainless steel rods through which an electric foot-shock could be delivered from a constant current source. All experimental groups were first habituated to the apparatus the day before the start of the experiment. During the training, the rat (Male Sprague-Dawley (Harlan) weighing 250 to 350 g) was placed in the illuminated compartment facing away from the closed guillotine door for 1 minute before the door was raised. The latency for entering the darkened compartment was recorded. After the rat entered the darkened compartment, the door was closed and a 0.5 mA electric shock was administered for 3 seconds. Twenty-four hours later, the rat was administered 0.1 mg/kg MK-801 or saline, 30 minutes prior to the injection of saline or test compound (dosed from 0.1 to 2.5 mg/kg, i.p.), which was 30 minutes before the retention test started. The rat was again placed in the illuminated compartment with the guillotine door open. The latency for entering the darkened compartment was recorded for up to 180 seconds, at which time the trial was terminated.

All data were analyzed by analyses of variance (ANOVA); individual comparisons were made using Newman-Keuls tests. Naïve rats required less than 30 seconds, on average, to cross from the illuminated compartment to the darkened compartment. However, 24 hours after the electric shock exposure, most rats pretreated with vehicle did not re-enter the darkened compartment; the average latency was increased up to 175 seconds ($p < 0.001$). Pretreatment with MK-801 (0.1 mg/kg) markedly reduced this latency when compared to the vehicle ($p<0.001$). This amnesic effect of MK-801 is reversed in a statistically significant manner by actual test compounds in a dose-dependent fashion (e.g., 3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl) diphenylamine, Effective dose range = 0.5 to 2.5 mg/kg, i.p.; and *N*-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid, effective dose range = 0.1 to 2.5 mg/kg, ip).

EXAMPLE 45 (Method B)

Radial arm maze task in Rats, an in vivo Test for Learning and Memory

The test was performed as previously described (Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J., and O'Donnell, J.M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, *23*, 198-204.). Five days after initial housing, rats (male Sprague-Dawley (Harlan) weighing 250 to 350 g) were placed in the eight-arm radial maze (each arm was 60x10x12 cm high; the maze was elevated 70 cm above the floor) for acclimation for two days. Rats were then placed individually in the center of the maze for 5 minutes with food pellets placed close to the food wells, and then, the next day, in the wells at the end of the arms; 2 sessions a day were conducted. Next, four randomly selected arms were then baited with one pellet of food each. The rat was restricted to the center platform (26 cm in diameter) for 15 seconds and then allowed to move freely throughout the maze until it collected all pellets of food or 10 minutes passed, whichever came

first. Four parameters were recorded: 1) working memory errors, i.e., entries into baited arms that had already been visited during the same trial; 2) reference memory errors, i.e., entries into unbaited arms; 3) total arm entries; and 4) the test duration (seconds), i.e., the time spent in the collection of all the pellets in the maze. If the working memory error was zero and the average reference memory error was less than one in five successive trials, the rats began the drug tests. MK-801 or saline was injected 15 minutes prior to vehicle or test agent, which was given 45 minutes before the test. Experiments were performed in a lighted room, which contained several extra-maze visual cues.

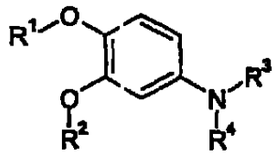
All data were analyzed by analyses of variance (ANOVA); individual comparisons were made using Newman-Keuls tests. Compared to control, MK-801 (0.1 mg/kg, i.p.) increased the frequencies of both working and reference memory errors ($p<0.01$). This amnesic effect of MK-801 on working memory is reversed in a statistically significant manner by the administration of actual test compounds in a dose-dependent fashion (e.g., 3-cyclopentyloxy-4-methoxy-*N*-(3-pyridylmethyl)diphenylamine, Effective dose = 2.5 mg/kg, i.p.; $p<0.01$)

The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

While the invention has been illustrated with respect to the production and of particular compounds, it is apparent that variations and modifications of the invention can be made without departing from the spirit or scope of the invention.

Claims:

1 A compound according to Formula I:



wherein

R^1 is H;

R^2 is alkyl having 1 to 12 carbon atoms which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}-alkoxy, oxo or combinations thereof, and wherein optionally one or more $-CH_2CH_2-$ groups is replaced in each case by -CH=CH- or -C≡C-,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, cyano, or combinations thereof,

arylalkyl in which the aryl portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, which the arylalkyl radical is unsubstituted or is substituted in the aryl portion one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, cyano, methylenedioxy, ethylenedioxy, or combinations thereof, and wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocyclic group having 5 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, OCF_3, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, wherein in the

alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof;

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, cyano, C_{1-4}-alkoxy, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion which is branched or unbranched has 1 to 5 carbon atoms, and which is unsubstituted or substituted in the carbocyclic portion one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof, and the alkyl portion is optionally substituted by halogen, C_{1-4}-alkoxy, cyano or combinations thereof,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl, or

heteroarylalkyl group, wherein the heteroaryl portion may be partially or fully saturated and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, the heteroarylalkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heteroaryl portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

R^4 is H,

cycloalkyl having 3 to 10, preferably 3 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, OCF_3, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, pyrrolyl, tetrazole-5-yl, 2(-heterocycle)tetrazole-5-yl tetrazole-5-yl), hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R^5-L-, or combinations thereof, or

heteroaryl having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a heteroatom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl,

hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R^5-L-, or combinations thereof;

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof,

alkylamino or dialkylamino wherein each alkyl portion has independently 1 to 8 carbon atoms,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion has 1 to 5 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted, preferably in the carbocyclic portion, one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxy, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, ,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion which is branched or unbranched and

has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O-, -S-, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, -CO-, $-NR^6CO-$, $-CONR^6-$, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, or -NHCSNH-; and

R^6 is H,

alkyl having 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof;

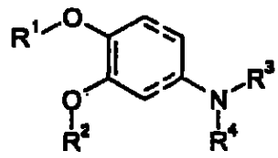
arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl;

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl (eg, hydroxymethyl), hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,

wherein at least one of R^3 and R^4 is other than H; and

pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound according to Formula I:



wherein

R^1 is H or alkyl having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen;

R^2 is alkyl having 1 to 12 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}-alkoxy, oxo or combinations thereof, and wherein optionally one or more $-CH_2CH_2-$ groups is replaced in each case by -CH=CH- or -C≡C-,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, cyano, or combinations thereof,

arylalkyl in which the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, which the arylalkyl radical is unsubstituted or is substituted in the aryl portion one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, cyano, methylenedioxy, ethylenedioxy, or combinations thereof, and wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or $-NH_2-$ and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocyclic group having 5 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, OCF_3, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof;

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, cyano, C_{1-4}-alkoxy, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion which is branched or unbranched has 1 to 5 carbon atoms, and which is unsubstituted or substituted in the carbocyclic

portion one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof, and the alkyl portion is optionally substituted by halogen, C_{1-4}-alkoxy, cyano or combinations thereof,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl, or

heteroarylalkyl group, wherein the heteroaryl portion may be partially or fully saturated and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, the heteroarylalkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heteroaryl portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo; amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

R^4 is cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms; alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

R^5 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof,

alkylamino or dialkylamino wherein each alkyl portion has independently 1 to 8 carbon atoms,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion has 1 to 5 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted, preferably in the carbocyclic portion, one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxy, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion which is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3C, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O-, -S-, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, -CO-, $-NR^6CO-$, $-CONR^6-$, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SiCONH-, -SCSNH-, or -NHCSNH-; and

R^6 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof;

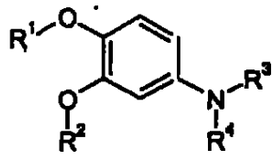
arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl;

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl (eg., hydroxymethyl), hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,

wherein at least one of R^3 and R^4 is other than H; and

pharmaceutically acceptable salts thereof

3. A compound according to Formula I:



wherein

R^1 is H or alkyl having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen;

R^2 is alkyl having 1 to 12 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}-alkoxy, oxo or combinations thereof, and wherein optionally one or more $-CH_2CH_2-$ groups is replaced in each case by -CH=CH- or -C≡C-,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, cyano, or combinations thereof,

arylalkyl in which the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, which the arylalkyl radical is unsubstituted or is substituted in the aryl portion one or more times by halogen, CF_3 OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, cyano, methylenedioxy, ethylenedioxy, or combinations thereof, and wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocyclic group having 5 to 14 carbon atoms,

which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, OCF_3, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof;

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, cyano, C_{1-4}-alkoxy, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion which is branched or unbranched has 1 to 5 carbon atoms, and which is unsubstituted or substituted in the carbocyclic portion one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof, and the alkyl portion is optionally substituted by halogen, C_{1-4}-alkoxy, cyano or combinations thereof,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl, or

heteroarylalkyl group, wherein the heteroaryl portion may be partially or fully saturated and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, the heteroarylalkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heteroaryl portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

R^4 is

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, OCF_3, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl (eg., hydroxymethyl), hydroxamic acid, pyrrolyl, tetrazole-5-yl, 2(-heterocycle)tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R^5-L-, or combinations thereof, or

heteroaryl having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a heteroatom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R^5-L-, or combinations thereof;

R^5 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof,

alkylamino or dialkylamino wherein each alkyl portion has independently 1 to 8 carbon atoms,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion has 1 to 5 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted, preferably in the carbocyclic portion, one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxy, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof;

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl. phenoxy, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion which is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O-, -S-, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, -CO-, $-NR^6CO-$, $-CONR^6-$, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, or -NHCSNH-; and

R^6 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof;

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy,

alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl;

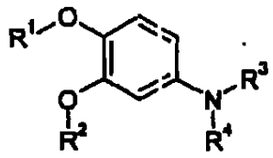
aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,

wherein at least one of R^3 and R^4 is other than H; and

pharmaceutically acceptable salts thereof

with the proviso that R^4 is at least monosubstituted by R^5-L in which L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein at least one $-CH_2-$ group is replaced by $-SO_2NR^6-$ or $-NR^6SO_2-$.

4. A compound according to Formula I:



wherein

R^1 is H or alkyl having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen (e.g., CH_3, CHF_2, CF_3, etc.);

R^2 is alkyl having 1 to 12 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}-alkoxy, oxo or combinations thereof, and wherein optionally one or more $-CH_2CH_2-$ groups is replaced in each case by -CH=CH- or -C≡C-,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, cyano, or combinations thereof,

arylalkyl in which the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, which the arylalkyl radical is unsubstituted or is substituted in the aryl portion one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, cyano, methylenedioxy, ethylenedioxy, or combinations thereof, and wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the

alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocyclic group having 5 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, OCF_3, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof;

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, cyano, C_{1-4}-alkoxy, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion which is branched or unbranched has 1 to 5 carbon atoms, and which is unsubstituted or substituted in the carbocyclic portion one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof, and the alkyl portion is optionally substituted by halogen, C_{1-4}-alkoxy, cyano or combinations thereof,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or subetituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl, or

heteroarylalkyl group, wherein the heteroaryl portion may be partially or fully saturated and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, the heteroarylalkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heteroaryl portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or

substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

R^4 is H,

cycloalkyl having 3 to 10, preferably 3 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, OCF_3, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, pyrrolyl, tetrazole-5-yl, 2(-heterocycle)tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R^5-L-, or combinations thereof, or

heteroaryl having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a heteroatom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R^5-L-, or combinations thereof;

R^5 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof,

alkylamino or dialkylamino wherein each alkyl portion has independently 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion has 1 to 5 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted, preferably in the carbocyclic portion, one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxy, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid,

tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion which is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo, amino, alkylamino,

dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O-, -S-, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, -CO-, $-NR^6CO-$, $-CONR^6-$, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, or -NHCSNH-; and

R^6 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl;

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid,

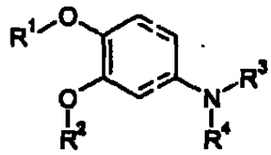
tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,

wherein at least one of R^3 and R^4 is other than H; and

pharmaceutically acceptable salts thereof,

with the proviso that R^4 is at least monosubstituted by R^5-L in which L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein at least one $-CH_2-$ group is replaced by $-NR^6-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, $-NR^6CC-$, or $-CONR^6-$ and R^6 is aryl or arylalkyl which in each case is substituted or unsubstituted.

5. A compound according to Formula I:



wherein

R^1 is H or alkyl having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen;

R^2 is alkyl having 1 to 12 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}-alkoxy, oxo or combinations thereof, and wherein optionally one or more $-CH_2CH_2-$ groups is replaced in each case by $-CH=CH-$ or $-C\equiv C-$,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof;

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy or combinations thereof;

aryl having 6 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, cyano, or combinations thereof;

arylalkyl in which the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, which the arylalkyl radical is unsubstituted or is substituted in the aryl portion one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, cyano, methylenedioxy, ethylenedioxy, or combinations thereof, and wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof;

a partially unsaturated carbocyclic group having 5 to 14 carbon atoms,

which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least one ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, OCF_3, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof;

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, cyano, C_{1-4}-alkoxy, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion which is branched or unbranched has 1 to 5 carbon atoms, and which is unsubstituted or substituted in the carbocyclic portion one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof, and the alkyl portion is optionally substituted by halogen, C_{1-4}-alkoxy, cyano or combinations thereof,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl, or

heteroarylalkyl group, wherein the heteroaryl portion may be partially or fully saturated and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, the heteroarylalkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heteroaryl portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

R^4 is

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, OCF_3, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl (eg., hydroxymethyl), hydroxamic acid, pyrrolyl, tetrazole-5-yl, 2(-heterocycle)tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R^5-L-, or combinations thereof, or

heteroaryl having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a heteroatom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R^5-L-, or combinations thereof;

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof,

alkylamino or dialkylamino wherein each alkyl portion has independently 1 to 8 carbon atoms,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion has 1 to 5 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted, preferably in the carbocyclic portion, one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxy, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, amino,

alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl phenoxy, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion which is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, -CO-, $-NR^6CO-$, $-CONR^6-$, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, or -NHCSNH-; and

R^4 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof;

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl;

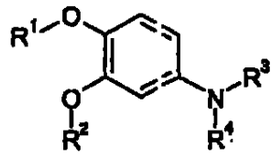
aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,

wherein at least one of R^3 and R^4 is other than H; and

pharmaceutically acceptable salts thereof

with the proviso that R^4 is at least monosubstituted by R^5-L in which R^5 is aryl or a heterocyclic group each being substituted by cycloalkyl, aryl or heteroaryl.

6. A compound according to Formula I:



wherein

R^1 is H or alkyl having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen;

R^2 is alkyl having 1 to 12 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}-alkoxy, oxo or combinations thereof, and wherein optionally one or more $-CH_2CH_2-$ groups is replaced in each case by -CH=CH- or -C≡C-,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, cyano, or combinations thereof,

arylalkyl in which the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, which the arylalkyl radical is unsubstituted or is substituted in the aryl portion one or more times by halogen, CF_3, OCF_3, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, cyano, methylenedioxy, ethylenedioxy, or combinations thereof, and wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocyclic group having 5 to 14 carbon atoms,

which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, OCF_3, hydroxy, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, or combinations thereof, wherein in the alkyl portion one or more $-CH_2CH_2-$ groups are each optionally replaced by -CH=CH- or -C≡C-, and one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O- or -NH- and/or the alkyl portion is optionally substituted by halogen, oxo, hydroxy, cyano, or combinations thereof;

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, cyano, C_{1-4}-alkoxy, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion which is branched or unbranched has 1 to 5 carbon atoms, and which is unsubstituted or substituted in the carbocyclic portion one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof, and the alkyl portion is optionally substituted by halogen, C_{1-4}-alkoxy, cyano or combinations thereof,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl, or

heteroarylalkyl group, wherein the heteroaryl portion may be partially or fully saturated and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, the heteroarylalkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heteroaryl portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

R^4 is

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, OCF_3, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl (eg., hydroxymethyl), hydroxamic acid, pyrrolyl, tetrazole-5-yl, 2(-heterocycle)tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R^5-L-, or combinations thereof, or

heteroaryl having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a heteroatom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R^5-L-, or combinations thereof;

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof,

alkylamino or dialkylamino wherein each alkyl portion has independently 1 to 8 carbon atoms,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion has 1 to 5 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted, preferably in the carbocyclic portion, one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxy, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl,

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl,

alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion which is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein one or more $-CH_2-$ groups are each optionally replaced by -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, -CO-, $-NR^6CO-$, $-CONR^6-$, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, or -NHCSNH-; and

R^6 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, oxo, or combinations thereof

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon

atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl;

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,

wherein at least one of R^3 and R^4 is other than H; and

pharmaceutically acceptable salts thereof

with the proviso that R^4 is at least monosubstituted by R^5-L in which L is a single bond or a divalent aliphatic radical having 1 to 8 carbon atoms wherein at least one $-CH_2-$ group is replaced by -SO- or $-SO_2-$

7 A compound selected from:

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-(2-chloropyridylmethyl))aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-(2-chloropyridylmethyl))aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-(3,5-dimethylisoxazolylmethyl))-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-aminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-(4-chloropyridylmethyl))aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxy-4-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(4-(1-pyrrol-1-yl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(5-(4-methoxypyridylmethyl))aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-phenyl-N-(3-(2-ethoxypyridylmethyl))aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-methylaminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-(2-hydroxyethyl)aminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(5-(4-chloropyridylmethyl))-aniline,

3,4-Bisdifluoromethoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-cyclohexylaniline,

3-Cyclopentyloxy-4-hydroxy-N-(3-*tert*-butyloxycarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-hydroxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-*tert*-butyloxycarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))-aniline,

4-Methoxy-3-(*R*)-tetrahydrofuryloxy-N-(3-carboxy-4-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3-chloropyridylmethyl))-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-phenyl-N-(4-(3-chloropyridylmethyl)aniline,

4-Methoxy-3-(*R*)-tetrahydrofuryloxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-pyridylmethyl)aniline,

4-Methoxy-3-(*R*)-tetrahydrofuryloxy-N-(3-pyridyl)-N-(4-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxy-3-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxy-3-methylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxy-3-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-(3-chloropyridylmethyl))-aniline,

4-Methoxy-3-(*R*)-tetrahydrofuryloxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline,

4-Methoxy-3-(*R*)-tetrahydrofuryloxy-N-(3-carboxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl))aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-methylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-amino-3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(3-carboxy-4-trifluoromethylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-acetamido-3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-N-(4-(N,N-bis(2,4-dimethoxy)benzyl)-aminosulfonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aniline,

Methyl N-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoate,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-bromoaniline ,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N-piperidinylmethyl)aniline ,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N-morpholinomethyl)aniline ,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N,N-diethylamino)methyl)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylthioaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylthioaniline,

N-(3-(2-Hydroxy)cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-2-aminoisonicotinic acid,

N-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-[3-(3-Hydroxy)cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl]-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-amino-2-chlorobenzoic acid,

N-(3,4-Bis-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-6-methylbenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-(1,3-dimethylpyrazolylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-5-trifluoromethyl-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-6-trifluoromethyl-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclohexyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cycloheptyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(4-pyranyloxy)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-[2.2.2-Bicyclooctanyl]oxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-N-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl))-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoic acid,

N-(3,4-Bis-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-amino-5-fluorobenzoic acid,

N-(3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclohexyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(2-(2-Pyridylethoxy))phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(2-(3-pyridylethyl))-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-chloro-4-(5-(2H)-tetrazolyl)aniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-chloro-4-(5-(2H)-tetrazolyl)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridyl)methyl)-4-(5-(2H)-tetrazolyl)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-morpholinyl)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-N-methyl-1-piperazinyl)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(1-piperazinyl)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(N,N-diethylamino)aniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methanesulfonylaniline,

N-(4-methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylsulfonylaniline,

N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(5-chloro-3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-fluorobenzyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzoic acid,

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-[4-Methoxy-3-(1-propyl)oxyphenyl]-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-[4-Methoxy-3-(2-propyl)oxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclopropylethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(3-Cyclobutylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-hydroxymethylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-hydroxymethylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-piperidinyl)sulfonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(2-methylphenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(4-(3,5-dichloropyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-ethylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(5-fluoro-3-pyridylmethyl)-3-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-phenylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(1,1-dimethylethyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(5-chloro-2-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-cyanophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-cyanophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-fluorobenzyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Difluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-ethylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-cyanophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3,4-Bisdifluoromethoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-methylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-ethylsulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,4-difluorophenyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2-thienyl)sulfonylaminocarbonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-cyclopentylmethylcarbonylaminosulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)carbonylaminosulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(1-ethyl-5-methylpyrazol-4-yl)carbonylaminosulfonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-morpholinyl)sulfonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-morpholinyl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-morpholinyl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-(4-morpholinyl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-ethylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(3,5-dimethylpiperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)sulfonylaniline,

N-(4-Methoxy-3-(3R)-tetrahydrofuranyloxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)sulfonylaniline,

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein compounds that are optically active can be in the form of their separate enantiomers or mixtures thereof, including racemic mixtures.

8. A method for enhancing cognition in a patient in whom such enhancement is desired comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 1

9 A method according to claim 8, wherein said compound is administered in an amount of 0.01-100 mg/kg of body weight/day

10 A method according to claim 8, wherein said patient is a human.

11. A method of treating a patient suffering from cognition impairment or decline comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 1.

12. A method according to claim 11, wherein said patient is a human.

13 A method according to claim 12, wherein said patient is suffering from memory impairment

14. A method according to claim 11, wherein said compound is administered in an amount of 0.01-100 mg/kg of body weight/day.

15. A method according to claim 13, wherein said patient is suffering from memory impairment due to Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility, multiinfarct dementia, HIV or cardiovascular disease.

16. A method for treating a patient having a disease involving decreased cAMP levels comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 1.

17 A method of inhibiting PDE4 enzyme activity in a patient comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 1.

18. A method of treating a patient suffering from memory impairment due to a neurodegenerative disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 1.

19. A method of treating a patient suffering from memory impairment due to an acute neurodegenerative disorder comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 1

20. A method of treating a patient suffering from an allergic or inflammatory disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 1

21. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

22. A composition according to claim 21, wherein said composition contains 0.1-50 mg of said compound.

23. A method for enhancing cognition in a patient in whom such enhancement is desired comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 2.

24. A method according to claim 23, wherein said compound is administered in an amount of 0.01-100 mg/kg of body weight/day.

25. A method according to claim 23, wherein said patient is a human.

26. A method of treating a patient suffering from cognition impairment or decline comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 2.

27. A method according to claim 26, wherein said patient is a human.

28 A method according to claim 27, wherein said patient is suffering from memory impairment.

29. A method according to claim 28, wherein said compound is administered in an amount of 0.01-100 mg/kg of body weight/day.

30. A method according to claim 28, wherein said patient is suffering from memory impairment due to Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility, multiinfarct dementia, HIV or cardiovascular disease.

31. A method for treating a patient having a disease involving decreased cAMP levels comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 2.

32. A method of inhibiting PDE4 enzyme activity in a patient comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 2.

33 A method of treating a patient suffering from memory impairment due to a neurodegenerative disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 2.

34. A method of treating a patient suffering from memory impairment due to an acute neurodegenerative disorder comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 2.

35. A method of treating a patient suffering from an allergic or inflammatory disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 2.

36. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 2 and a pharmaceutically acceptable carrier

37 A composition according to claim 36, wherein said composition contains 0.1-50 mg of said compound.

38 A method for enhancing cognition in a patient in whom such enhancement is desired comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 3.

39. A method according to claim 38, wherein said compound is administered in an amount of 0 01-100 mg/kg of body weight/day.

40 A method according to claim 38, wherein said patient is a human

41. A method of treating a patient suffering from cognition impairment or decline comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 3.

42 A method according to claim 41, wherein said patient is a human.

43. A method according to claim 42, wherein said patient is suffering from memory impairment

44. A method according to claim 41, wherein said compound is administered in an amount of 0.01-100 mg/kg of body weight/day.

45. A method according to claim 43, wherein said patient is suffering from memory impairment due to Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility, multiinfarct dementia, HIV or cardiovascular disease.

46. A method for treating a patient having a disease involving decreased cAMP levels comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 3

47. A method of inhibiting PDE4 enzyme activity in a patient comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 3.

48. A method of treating a patient suffering from memory impairment due to a neurodegenerative disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 3

49 A method of treating a patient suffering from memory impairment due to an acute neurodegenerative disorder comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 3.

50. A method of treating a patient suffering from an allergic or inflammatory disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 3.

51. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 3 and a pharmaceutically acceptable carrier.

52. A composition according to claim 51, wherein said composition contains 0.1-50 mg of said compound.

53. A method for enhancing cognition in a patient in whom such enhancement is desired comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 4.

54. A method according to claim 53, wherein said compound is administered in an amount of 0.01-100 mg/kg of body weight/day

55. A method according to claim 53, wherein said patient is a human.

56. A method of treating a patient suffering from cognition impairment or decline comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 4

57. A method according to claim 56, wherein said patient is a human.

58 A method according to claim 57, wherein said patient is suffering from memory impairment.

59 A method according to claim 56, wherein said compound is administered in an amount of 0 01-100 mg/kg of body weight/day

60. A method according to claim 58, wherein said patient is suffering from memory impairment due to Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility, multiinfarct dementia, HIV or cardiovascular disease.

61 A method for treating a patient having a disease involving decreased cAMP levels comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 4

62 A method of inhibiting PDE4 enzyme activity in a patient comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 4

63 A method of treating a patient suffering from memory impairment due to a neurodegenerative disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 4.

64 A method of treating a patient suffering from memory impairment due to an acute neurodegenerative disorder comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 4

65 A method of treating a patient suffering from an allergic or inflammatory disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 4

66 A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 4 and a pharmaceutically acceptable carrier.

67. A composition according to claim 66, wherein said composition contains 0.1-50 mg of said compound.

68. A method for enhancing cognition in a patient in whom such enhancement is desired comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 5.

69. A method according to claim 68, wherein said compound is administered in an amount of 0.01-100 mg/kg of body weight/day.

70. A method according to claim 68, wherein said patient is a human.

71. A method of treating a patient suffering from cognition impairment or decline comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 5.

72. A method according to claim 71, wherein said patient is a human

73 A method according to claim 72, wherein said patient is suffering from memory impairment.

74 A method according to claim 71, wherein said compound is administered in an amount of 0.01-100 mg/kg of body weight/day

75. A method according to claim 73, wherein said patient is suffering from memory impairment due to Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility, multiinfarct dementia, H.V or cardiovascular disease.

76. A method for treating a patient having a disease involving decreased cAMP levels comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 5.

77. A method of inhibiting PDE4 enzyme activity in a patient comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 5.

78. A method of treating a patient suffering from memory impairment due to a neurodegenerative disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 5.

79. A method of treating a patient suffering from memory impairment due to an acute neurodegenerative disorder comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 5.

80. A method of treating a patient suffering from an allergic or inflammatory disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 5.

81. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 5 and a pharmaceutically acceptable carrier.

82 A composition according to claim 81, wherein said composition contains 0.1-50 mg of said compound.

83 A method for enhancing cognition in a patient in whom such enhancement is desired comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 6

84. A method according to claim 83, wherein said compound is administered in an amount of 0.01-100 mg/kg of body weight/day.

85. A method according to claim 83, wherein said patient is a human

86. A method of treating a patient suffering from cognition impairment or decline comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 6.

87 A method according to claim 86, wherein said patient is a human

88. A method according to claim 87, wherein said patient is suffering from memory impairment.

89. A method according to claim 86, wherein said compound is administered in an amount of 0.01-100 mg/kg of body weight/day.

90 A method according to claim 89, wherein said patient is suffering from memory impairment due to Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility, multiinfarct dementia, HIV or cardiovascular disease.

91. A method for treating a patient having a disease involving decreased cAMP levels comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 6.

92. A method of inhibiting PDE4 enzyme activity in a patient comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 6.

93. A method of treating a patient suffering from memory impairment due to a neurodegenerative disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 6.

94 A method of treating a patient suffering from memory impairment due to an acute neurodegenerative disorder comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 6

95. A method of treating a patient suffering from an allergic or inflammatory disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 6.

96. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 6 and a pharmaceutically acceptable carrier.

97. A composition according to claim 96, wherein said composition contains 0 1-50 mg of said compound.

98 A method for enhancing cognition in a patient in whom such enhancement is desired comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 7.

99. A method according to claim 98, wherein said compound is administered in an amount of 0 01-100 mg/kg of body weight/day.

100. A method according to claim 98, wherein said patient is a human.

101. A method of treating a patient suffering from cognition impairment or decline comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 7.

102 A method according to claim 101, wherein said patient is a human.

103. A method according to claim 102, wherein said patient is suffering from memory impairment

104. A method according to claim 101, wherein said compound is administered in an amount of 0 01-100 mg/kg of body weight/day

105. A method according to claim 103, wherein said patient is suffering from memory impairment due to Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility, multiinfarct dementia, HIV or cardiovascular disease.

106 A method for treating a patient having a disease involving decreased cAMP levels comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 7.

107. A method of inhibiting PDE4 enzyme activity in a patient comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 7.

108. A method of treating a patient suffering from memory impairment due to a neurodegenerative disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 7.

109 A method of treating a patient suffering from memory impairment due to an acute neurodegenerative disorder comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 7

110 A method of treating a patient suffering from an allergic or inflammatory disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 7.

111 A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 7 and a pharmaceutically acceptable carrier.

112. A composition according to claim 111, wherein said composition contains 0.1-50 mg of said compound.

113 An intermediate compound which is N-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-3-aminobenzoic acid

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/22543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D213/38 C07D261/08 C07D333/20 C07D215/14 C07D241/12
C07D277/28 C07C217/88 C07D405/12 C07D405/14 C07D401/12
A61K31/44 A61P25/00

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 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 21435 A (CAVALLA DAVID J ;EURO CELTIQUE SA (LU); CHASIN MARK (US); DOLBY LL) 18 July 1996 (1996-07-18) claims	1-113
P,X	WO 02 074726 A (BRUBAKER WILLIAM FREDERICK JR ;HESS HANS-JUERGEN ERNST (US); MEMOR) 26 September 2002 (2002-09-26) claims 1-37,41-59; examples	1-6,8-21

☐ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 November 2003	14/11/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2, NL - 2280 HV Rijswijk, Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Chouly, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. ... nal application No.
PCT/US 03/22543

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 8-20,23-50,53-65,68-95,98-110 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatic ..plication No
PCT/US 03/22543

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9621435 A	18-07-1996	US	5591776 A	07-01-1997
		AU	4756696 A	31-07-1996
		CA	2209125 A1	18-07-1996
		EP	0796093 A1	24-09-1997
		JP	2001520629 T	30-10-2001
		WO	9621435 A1	18-07-1996
		US	5889014 A	30-03-1999
		US	6153630 A	28-11-2000
WO 02074726 A	26-09-2002	CA	2435847 A1	26-09-2002
		EP	1353907 A2	22-10-2003
		NO	20033288 A	22-09-2003
		WO	02074726 A2	26-09-2002
		US	2002151566 A1	17-10-2002

INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA 4, QUE INCLUYEN ANÁLOGOS DE ANILINA y DIFENILAMINA N-SUSTITUIDOS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos Nro. . 60/396,725, presentada el 19 de julio de 2002.

Esta solicitud se relaciona con la solicitud Nro de Acta 10/051,309 y sus solicitudes provisionales Nros. . 60/262,651, presentada el 22 de enero de 2001, Acta Nro. 60/267,196, presentada el 8 de febrero de 2001, y Acta Nro. 60/306,140, presentada el 14 de julio de 2001, su contenido se incorpora a la presente en su totalidad como referencia.

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general al campo de la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Más específicamente, la presente invención se refiere a la inhibición selectiva de la PDE4 mediante compuestos novedosos, por ejemplo, análogos de anilina y difenilamina N-sustituidos, métodos para preparar dichos compuestos, composiciones que contienen dichos compuestos, y métodos para utilizar los mismos.

Antecedentes de la invención

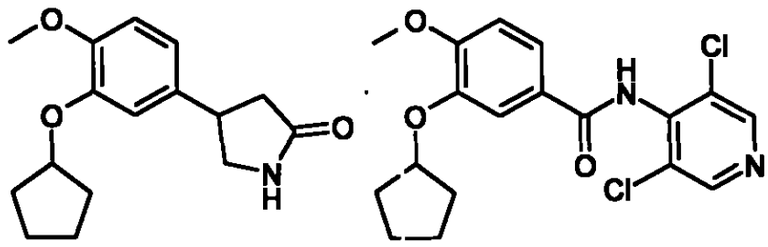
Las fosfodiesterasas específicas para nucleótidos cíclicos (PDEs) representan una familia de enzimas que catalizan la hidrólisis de diferentes nucleósido monofosfatos cíclicos (que incluyen cAMP y cGMP). Dichos nucleótidos cíclicos actúan como segundos mensajeros dentro de las células, y como mensajeros, llevan impulsos desde los receptores en la superficie celular unidos a diferentes hormonas y neurotransmisores. Las PDEs actúan regulando el nivel de nucleótidos cíclicos dentro de las células y manteniendo la homeostasis de nucleótidos cíclicos degradando dichos mononucleótidos cíclicos, causando así la terminación de su papel de mensajeros.

Las enzimas PDE se pueden agrupar en once familias de acuerdo con sus especificidad con respecto a la hidrólisis de cAMP o cGMP, su sensibilidad a la regulación por calcio, calmodulina o cGMP, y su inhibición selectiva por diferentes compuestos. Por ejemplo, la PDE1 es estimulada por Ca^{2+}/calmodulina. La PDE2 es dependiente de cGMP, y se encuentra en el corazón y las adrenales. La PDE3 es dependiente de cGMP, y la inhibición de esta enzima crea actividad inotrópica positiva. La PDE4 es cAMP específica, y su inhibición causa la relajación de las vías respiratorias, tiene actividad antiinflamatoria, y tiene actividad antidepresiva. La PDE5 parece ser importante para regular el contenido de cGMP en el músculo liso vascular, y por lo tanto los inhibidores de PDE5 pueden tener actividad cardiovascular. Como las PDEs poseen propiedades bioquímica distintivas, es probable que estén sometidas a una variedad de diferentes formas de regulación.

La PDE4 se distingue por diferentes propiedades cinéticas que incluyen una baja constante de Michaelis para el cAMP y sensibilidad a ciertas drogas. La familia de la enzima PDE4 consiste en cuatro genes, que producen 4 isoformas de la enzima PDE4 denominadas PDE4A, PDE4B, PDE4C, y PDE4D [Véase: Wang et al., Expresión, Purification, y Characterization de human cAMP-Specific Fosfodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, y D, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 234, 320-324 (1997)]. Además, se han identificado diferentes variantes de empalme de cada isoforma de la PDE4.

Las isoenzimas PDE4 se localizan en el citosol de las células no están asociadas con ninguna estructura membranosa conocida. Las isoenzimas PDE4 específicamente desactivan el cAMP, catalizando su hidrólisis a adenosina 5'-monofosfato (AMP). La regulación de la actividad de cAMP es importante en muchos procesos biológicos, que incluyen la inflamación y la memoria. Los inhibidores de isoenzimas PDE4 como por ejemplo rolipram, piclamilast, CDP-840 y ariflo son

poderosos agentes antiinflamatorios y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades donde la inflamación es problemática como por ejemplo asma o artritis. Además, el rolipram mejora el rendimiento cognitivo en paradigmas de aprendizaje en ratas y ratones.



rolipram piclamilast

Además de dichos compuestos como rolipram, los derivados de xantina como por ejemplo pentoxifilina, denbufilina, y teofilina inhiben la PDE4 y últimamente han recibido una atención considerable por sus efectos mejoradores de la cognición. cAMP y cGMP son segundos mensajeros que median las respuestas celulares a muchas hormonas y neurotransmisores diferentes. Por lo tanto, con la inhibición de la PDE se pueden obtener efectos significativos para el uso terapéutico y el aumento resultante de cAMP o cGMP intracelular en células clave, como por ejemplo aquellas localizadas en el sistema nervioso y en todo lugar del cuerpo.

El rolipram, antes en desarrollo como antidepresivo, inhibe de manera selectiva la enzima PDE4 y se ha vuelto un agente estándar en la clasificación de subtipos de enzimas PDE. Los primeros trabajos en el campo de la PDE4 se enfocaron en la depresión y la inflamación, y subsiguientemente se extendieron para incluir indicaciones como por ejemplo demencia. [Para una revisión general, véase "The PDE IV Family de Calcium-Fosfodiesterases Enzymes", John A. Lowe, III, et al., Drugs de the Future 1992, 17(9):799-807]. Otros desarrollos clínicos del rolipram y otros inhibidores de PDE4 de primera generación se dejaron de utilizar debido al perfilo de efectos secundarios de dichos compuestos. El principal efecto secundario

en primates es la emesis, mientras que los principales efectos secundarios en roedores son desgranulación testicular, debilitación del músculo liso vascular, efectos psicotrópicos, aumento de la secreción de ácido gástrico y erosión estomacal.

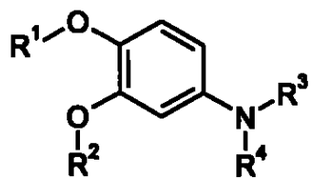
Resumen de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, por ejemplo, compuestos N-sustituidos de anilina y difenilamina novedosos, que inhiben las enzimas PDE4, y especialmente que tienen un perfilo mejorado de efectos secundarios, por ejemplo, son relativamente no eméticos, (por ejemplo, en comparación con los compuestos del arte anterior que se expusieron antes). Preferiblemente, los compuestos inhiben las enzimas PDE4 de manera selectiva. Los compuestos de la presente invención facilitan al mismo tiempo la entrada a las células, especialmente a las células del sistema nervioso.

Aún adicionalmente, la presente invención proporciona métodos para sintetizar compuestos con dicha actividad y selectividad así como métodos para tratar a un paciente (y las composiciones farmacéuticas correspondientes para hacerlo), por ejemplo, mamíferos, que incluyen humanos, que requiera inhibición de la PDE, especialmente inhibición de la PDE4, para un estado de enfermedad que incluye altos niveles intracelulares de la PDE4 o niveles disminuidos de cAMP, por ejemplo, que incluyen síndromes neurológicos, especialmente aquellas estados que se asocian con deterioro de la memoria, más especialmente deterioro de la memoria a largo plazo, como por ejemplo donde dicho deterioro de la memoria se debe en parte al catabolismo de niveles intracelulares de cAMP por las enzimas PDE4, o donde dicho deterioro de la memoria se puede disminuir inhibiendo de manera efectiva la actividad de la enzima PDE4.

En un aspecto preferido, los compuestos de la invención mejoran dichas enfermedades inhibiendo las enzimas PDE4 a dosis que no inducen la emesis.

La presente invención incluye compuestos de Fórmula I:



donde

R^1 es H o alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno (por ejemplo CH_3, CHF_2, CF_3, etc.); en una realización preferida, R^1 es H;

R^2 es alquilo con entre 1 y 12, preferentemente entre 1 y 8 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, ciano, C_{1-4}-alcoxi, oxo o sus combinaciones, y donde opcionalmente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplaza en cada caso por -CH=CH- o -C/C- (por ejemplo, CH_3, CHF_2, CF_3, metoxietilo, etc.),

cicloalquilo con entre 3 y 10, preferentemente entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones (por ejemplo, ciclopentilo),

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16, preferentemente entre 4 y 12 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi o sus combinaciones (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendiox, ciano, o sus combinaciones (por ejemplo, metilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, etc.),

arilalquilo en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, donde el radical arilalquilo está insustituido o está sustituido en la porción arilo una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, metilendioxi, etilendioxi, o sus combinaciones, y donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones (por ejemplo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, metoxifeniletilo, metoxifenilpropilo, clorofeniletilo, clorofenilpropilo, feniletenilo, fenoxietilo, fenoxibutilo, clorofenoxietilo, clorofenilaminoetilo, etc.),

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono,

que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones (por ejemplo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, indanilo, tetrahidronaphthenilo, etc.),

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o

sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones (por ejemplo, 3-tienilo, 3-tetrahidrofuranilo, 3-pirrolilo, etc.), o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo es ramificada o no ramificada y tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, OCF_3, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, donde en la porción alquilo uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos $-CH_2-$ se reemplaza cada uno opcionalmente por -O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones (por ejemplo, piridiletilo, piridilpropilo, metilpiperaziniletilo, etc.);

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, ciano, C_{1-4}-alcoxi, o sus combinaciones (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.),

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, y que está insustituido o sustituido en la porción carbocíclica una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones, y

la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, C_{1-4}-alcoxi, ciano o sus combinaciones (por ejemplo, ciclohexenilmetilo, etc.),

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo, metilbencilo, metoxibencilo, trifluorometilo, bencilo, metilendioxobencilo, etc.), o

grupo heteroarilalquilo, donde la porción heteroarilo puede estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del arillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heteroarilalquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones (por ejemplo, piridilmetilo, piridilpropilo, metilpiridilmetilo, cloropiridilmetilo, dicloropiridilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, piperidinilmetilo, furanilmetilo, imidazolilmetilo, metilimidazolilmetilo, pirrolilmetilo, etc.);

R^4 es H,

cicloalquilo con entre 3 y 10, preferentemente entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por

halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones (por ejemplo, ciclopentilo),

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo hidroximetilo), ácido hidroxámico, pirrolilo, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo (por ejemplo, 2-(2-tetrahidropiranil)tetrazol-5-ilo), hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo (por ejemplo, tert-butiloxicarbonilo, etoxicarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi (por ejemplo *tert*-butildimetilsililoxi), R^5-L-, o sus combinaciones (por ejemplo, fenilo, naftilo y bifenilo, como por ejemplo fenilo, metilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, vinilfenilo, cianofenilo, metilendioxofenilo, etilfenilo, diclorofenilo, carboxifenilo, etoxicarbonilfenilo, dimetilfenilo, hidroximetilfenilo, nitrofenilo, aminofenilo, etc.), o

heteroarilo con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un heteroátomo, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo (por ejemplo, tert-butiloxicarbonilo, etoxicarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi (por ejemplo *tert*-butildimetilsililoxi), R^5-L-, o sus combinaciones (por

ejemplo, piridilo, tienilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, etc.);

R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.),

alquilamino o dialquilamino donde cada porción alquilo tiene en forma independiente entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, etc.),

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido, preferentemente en la porción carbocíclica, una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones (por ejemplo, ciclohexenilmetilo, etc.),

cicloalquilo con entre 3 y 10, preferentemente entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxi, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones (por ejemplo, ciclopentilo),

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16, preferentemente entre 4 y 12 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi o sus combinaciones (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo (por ejemplo, tert-butiloxicarbonilo, etoxicarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o sus combinaciones (por ejemplo, fenilo y naftilo, metilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, vinilfenilo, cianofenilo, metilendioxofenilo, etilfenilo, diclorofenilo, carboxifenilo, etoxicarbonilfenilo, dimetilfenilo, hidroximetilfenilo, nitrofenilo, aminofenilo, etc.),

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo, metilbencilo, metoxibencilo, trifluorometilo, bencilo, metilendioxobencilo, etc.),

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino,

aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo (por ejemplo, tert-butiloxicarbonilo, etoxicarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o sus combinaciones (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, etc.), o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones (por ejemplo, piridilmetilo, piridilpropilo, metilpridilmetilo, etc.);

L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde uno o más grupos $-CH_2-$ se reemplaza cada uno opcionalmente por -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, -CO-, $-NR^6CO-$, $-CONR^6-$, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, o -NHCSNH- (por ejemplo, -O-, CH_2-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, $-CH_2CH_2CH_2-NH-CO-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-SO_2-NH-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-CH_2-NH-CO-$, $-CO-NH-CH_2-$, $-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-SO_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-SO_2-NH-$, $-SO_2-$, $-CONHSO_2-$, etc.); y

R^6 es H,

alquilo con entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.);

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo, metilbencilo, metoxibencilo, trifluorometilo, bencilo, metilendioxobencilo, etc.);

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo (por ejemplo, tert-butiloxicarbonilo, etoxicarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, (por ejemplo, fenilo sustituido o no sustituido y naftilo, metilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, vinilfenilo, cianofenilo, metilendioxofenilo, etilfenilo, diclorofenilo, carboxifenilo, etoxicarbonilfenilo, dimetilfenilo, hidroximetilfenilo, nitrofenilo, aminofenilo, etc.),

donde al menos uno de R^3 y R^4 es distinto de H; y

sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

En una realización alternativa, R^1 es H.

En otra realización alternativa, R^4 es cicloalquilo con entre 3 y 10, preferentemente entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

En una realización alternativa, R^4 está al menos monosustituido por R^5-L- en donde L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde al menos un grupo $-CH_2-$ se reemplaza por $-SO_2NR^6-$ o $-NR^6SO_2-$ (por ejemplo, el reemplazo puede provocar que el radical divalente no tenga átomos de carbono, es decir, cuando es un único grupo $-CH_2-$ que se reemplaza por $-SO_2NR^6-$ o $-NR^6SO_2-$).

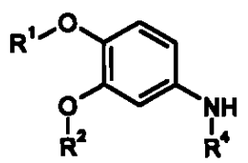
En otra realización, R^4 está al menos monosustituido por R^5-L- en donde L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde al menos un grupo $-CH_2-$ se reemplaza por $-NR^6-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, $-NR^6CO-$ o $-CONR^6-$ y R^6 es arilo o arilalquilo que están cada uno insustituido o sustituido (por ejemplo, el reemplazo puede provocar que el radical divalente no tenga átomos de carbono, como se ha descrito).

En otra realización, R^4 está al menos monosustituido por R^5-L en donde R^5 es arilo o un grupo heterocíclico cada uno sustituido por cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

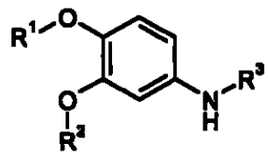
En otra realización, R^4 está al menos monosustituido por R^5-L en donde L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde al menos un grupo $-CH_2-$ se reemplaza por $-SO-$ o $-SO_2-$ (por ejemplo, el reemplazo puede provocar que el radical divalente no tenga átomos de carbono, como se ha descrito).

15

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un género de compuestos novedosos de acuerdo con las fórmulas II y III:



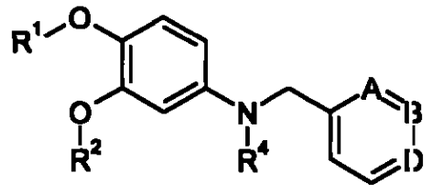
II



III

donde R^1, R^2, R^3, y R^4 son como se ha definido. Los compuestos de este subgénero de fórmula I no solo tienen actividad inhibitoria PDE4, sino que también son útiles como intermediarios para preparar compuestos de Fórmula I en donde R^3 y R^4 son ambos distintos de H.

Además, algunos compuestos preferidos de la Fórmula I son aquellos de la subfórmula IV



IV

donde R^1, R^2, y R^4 son como se define en la fórmula I y uno de A, B y D es N y los otros son C. Preferentemente, B es N. También, R^4 es preferentemente piridilo o fenilo que en cada caso está sustituido o no sustituido.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, los compuestos de Fórmula I incluyen los siguientes compuestos:

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(5-(2-cloropiridilmetil))anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(3-(2-cloropiridilmetil))anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dimetilisoxazolilmetil))-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-aminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(5-(4-cloropiridilmetil))anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxi-4-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(4-(1-pirrol-1-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(5-(4-metoxipiridilmetil))anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-fenil-N-(3-(2-etoxipiridilmetil))anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-metilaminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-(2-hidroxietil)aminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(5-(4-cloropiridilmetil))-anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-ciclohexilanilina,

3-Ciclopentiloxi-4-hidroxi-N-(3-*tert*-butiloxicarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil))-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-hidroxi-N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil))anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-*tert*-butiloxicarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil))-anilina,

4-Metoxi-3-(*R*)-tetrahidrofuriloxi-N-(3-carboxi-4-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3-cloropiridilmetil))-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-fenil-N-(4-(3-cloropiridilmetil)anilina,

4-Metoxi-3-(*R*)-tetrahidrofuriloxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-piridilmetil)anilina,

4-Metoxi-3-(*R*)-tetrahidrofuriloxi-N-(3-piridil)-N-(4-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxi-3-metilfenil)-N-(3-piridilmetil)-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxi-3-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-(3-cloropiridilmetil))-anilina,

4-Metoxi-3-(*R*)-tetrahidrofuriloxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina,

17

4-Metoxi-3-(*R*)-tetrahidrofuriloxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-metilfenil)-N-(3-piridilmetil)-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-amino-3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-trifluorometilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-acetamido-3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-(N,N-bis(2,4-dimetoxi)bencil)-aminosulfonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

N-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de metilo,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-bromoanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N-piperidinilmetil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N-morfolinometil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N,N-dietilamino)metil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metiltioanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metiltioanilina,

ácido N-(3-(2-Hidroxi)ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-2-aminoisonicotínico,

ácido N-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico ,

ácido N-[3-(3-Hidroxi)ciclopentiloxi-4-metoxifenil]-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoicol,

ácido *N*-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-amino-2-clorobenzoico,

ácido N-(3,4-Bis-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-6-metilbenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-(1,3-dimetilpirazolilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-5-trifluorometil-3-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-6-trifluorometil-3-aminobenzoico,

ácido N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclobutiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclohexiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Cicloheptiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(4-piraniloxi)fenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-[2,2,2-Biciclooctanil]oxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(2,6-difluorobencil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(4-(3,5-dimetilisoxazolil))-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoico,

ácido N-(3,4-Bis-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoico,

ácido N-(3-Ciclobutiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclohexiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(2-(2-Piridiletoxi))fenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3,4-Dimetoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3-Isopropoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(2-(3-piridiletil))-3-aminobenzoico,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-cloro-4-(5-(2H)-tetrazolil)anilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-cloro-4-(5-(2H)-tetrazolil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridil)metil)-4-(5-(2H)-tetrazolil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-morfolinil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-N-metil-1-piperazinil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(1-piperazinil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N,N-dietilamino)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metansulfonilanilina,

N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metilsulfonilanilina,

ácido N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

20

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-cloro-3-piridilmetil)-3-aminobenzoico, ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-fluorobencil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3,4-Dimetoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-[4-Metoxi-3-(1-propil)oxifenil]-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-[4-Metoxi-3-(2-propil)oxifenil]-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopropiletoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclobutilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-hidroximetilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-hidroximetilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-piperidinil)sulfonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(2-metilfenil)sulfonilaminocarbonilanilina

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

21

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilox fenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-etilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi enil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-metoxifenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi enil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofu raniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi enil)-N-(3-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-3-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofu aniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(1,1-dimetiletil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(5-cloro-2-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-cianofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-cianofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(2,6-difluorobencil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-etilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-cianofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina

N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-etilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-ciclopentilmetilcarbonilaminosulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)carbonilaminosulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(1-etil-5-metilpirazol-4-il)carbonilaminosulfonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

25

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-morfolinil)sulfonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-morfolinil)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo›ifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo› ifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-morfolinil)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilox fenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-morfolinil)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi enil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi enil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi enil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxif enil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)sulfonilanilina,

o sales aceptables para uso farmacéut co de los mismos,

donde los compuestos que son ópticamente activos pueden encontrarse en forma de sus enantiómeros individuales o mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

Los compuestos de la presente invención son efectivos para inhibir, o modular la actividad de la PDE4 en animales, por ejemplo, mamíferos, especialmente humanos. Dichos compuestos muestran actividad neurológica, especialmente donde dicha actividad afecta la cognición, incluyendo la memoria a largo plazo. Dichos compuestos también serán efectivos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la disminución de los niveles de cAMP. Las mismas incluyen pero no se limitan a enfermedades inflamatorias. Dichos compuestos también pueden funcionar como antidepresivos, o ser útiles en el tratamiento de los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia.

Los ensayos para determinar la actividad inhibidora de PDE así como la selectividad de la actividad inhibidora de PDE 4 y la selectividad de la inhibición de isoenzimas PDE 4 se conocen en el arte. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 6,136,821, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proveen compuestos útiles como intermediarios para la producción de los inhibidores de PDE4 que se describen aquí (por ejemplo, los inhibidores de PDE4 de fórmula I) y/o útiles para la síntesis de análogos radiomarcados de los inhibidores de PDE4 de la presente solicitud.

Por lo tanto, se proveen compuestos intermediarios que corresponden a compuestos de fórmula I, donde R^2, R^3, y R^4 son según se definieron antes para la Fórmula I, pero R^1 es H, *ter*-butildimetilsililo-, o un grupo protector fenólico apropiado. Los grupos protectores fenólicos apropiados se describen, por ejemplo, en Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., Protective Groups en Organic Synthesis, 3rd Edición, John

Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293. Dichos intermediarios también son útiles para la síntesis de compuestos radiomarcados, como por ejemplo donde R^1 es ^3H_3C-, $^{14}CH_3$- o $^{11}CH_3$-, por ejemplo, por eliminación del grupo protector y haciendo reaccionar el compuesto que se obtiene donde R^1 es H con reactivos radiomarcados apropiados. Dichos compuestos radiomarcados son útiles para determinar distribución del compuesto en los tejidos en animales, en estudios por imágenes de PET, y para estudios de unión en vivo, ex vivo, e in vitro.

También se proveen compuestos intermediarios que corresponden a compuestos de fórmula I, donde R^1, R^3, y R^4 son según se definieron antes para la Fórmula I, pero R^2 es H, *ter*-butildimetilsililoxi-, o un grupo protector fenólico apropiado. Los grupos protectores fenólicos apropiados se describen, por ejemplo, en Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., Protective Groups en Organic Synthesis, 3rd Edición, John Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293. Los compuestos donde R^2 es H son útiles como intermediarios, por ejemplo, como andamiaje para aplicaciones en química en paralelo o combinatoria. Además, dichos compuestos son útiles para la introducción de radio-marcadores como por ejemplo ^3H, ^{14}C, o ^{11}C.

Según se ha definido precedentemente, los compuestos de acuerdo con la fórmula II, donde R^1, R^2 y R^4 son según se ha definido precedentemente, son intermediarios útiles para la producción de compuestos de acuerdo con la fórmula I donde R^3 es diferente de H.

Además, según se ha definido precedentemente, los compuestos de acuerdo con la fórmula III, donde R^1, R^2 y R^3 son según se ha definido precedentemente, son intermediarios útiles para la producción de compuestos de acuerdo con la fórmula I donde R^4 es diferente de H.

Halógeno se refiere aquí a F, Cl, Br, y I. Los halógenos preferidos son F y Cl.

Alquilo, como un grupo o sustituyente por sí mismo o como parte de un grupo o sustituyente (por ejemplo, alquilamino, triaquilsililoxi, aminoalquilo, hidroxialquilo), significa un radical hidrocarburo alifático de cadena lineal o de cadena ramificada con entre 1 y 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 8 átomos de carbono, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo apropiados incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *ter*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo. Otros ejemplos de grupos alquilo apropiados incluyen 1-, 2- ó 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, etilmetilpropilo, trimetilpropilo, metilhexilo, dimetilpentilo, etilpentilo, etilmetilbutilo, dimetilbutilo, etcétera.

Los grupos alquilo sustituidos son grupos alquilo según se ha definido precedentemente que están sustituidos en una o más posiciones por halógenos, oxo, hidroxilo, alcoxi C1-4 y/o ciano. Los halógenos son sustituyentes preferidos, especialmente F y Cl.

Alcoxi significa grupos alquil-O- y alcoxialcoxi significa grupos alquil-O-alquil-O- donde las porciones alquilo están de acuerdo con lo que se dijo antes. Los grupos alcoxi y alcoxialcoxi apropiados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, metoximetoxi, etoximetoxi, propoximetoxi, y metoxietoxi. Los grupos alcoxi preferidos son metoxi y etoxi. De manera similar, alcoxicarbonilo significa alquilo -O-CO- donde la porción alquilo está de acuerdo con lo que se dijo antes. Los ejemplos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, y *ter*-butoxicarbonilo.

Cicloalquilo significa un radical hidrocarburo saturado no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico con entre 3 y 10 átomos de carbono, preferiblemente entre 3 y 8 átomos de carbono, especialmente entre 3 y 6 átomos de carbono. Los

grupos cicloalquilo apropiados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, 1-decalina, adamant-1-ilo, y adamant-2-ilo. Otro grupos cicloalquilo apropiados incluyen espiropentilo, biciclo[2,1,0]pentilo, biciclo[3,1,0]hexilo, espiro[2,4]heptilo, espiro[2,5]octilo, biciclo[5,1,0]octilo, espiro[2,6]nonilo, biciclo[2,2,0]hexilo, espiro[3,3]heptilo, biciclo[4,2,0]octilo, y espiro[3,5]nonilo. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido, por ejemplo, por uno o más halógenos y/o grupos alquilo.

Cicloalquilalquilo se refiere a radicales cicloalquil-alquilo donde las porciones cicloalquilo y alquilo están de acuerdo con lo que se dijo antes. Los ejemplos apropiados incluyen ciclopropilmetilo y ciclopentilmetilo.

Arilo, como un grupo o sustituyente por sí mismo o como parte de un grupo o sustituyente, se refiere a un radical carbocíclico aromático que contiene entre 6 y 14 átomos de carbono, preferiblemente entre 6 y 12 átomos de carbono, especialmente entre 6 y 10 átomos de carbono. Los grupos arilo apropiados incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Los grupos arilo sustituidos incluyen los grupos arilo que se describieron antes que están sustituidos una o más veces por ejemplo, por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, metilenodioxi, etilenodioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, y fenoxi.

Arilalquilo se refiere a un radical aril-alquilo donde las porciones arilo y alquilo están de acuerdo con las descripciones anteriores. Los ejemplos apropiados incluyen bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, fenpropilo, fenobutilo, fenopentilo, y naftilmetilo.

Heteroarilo se refiere a un grupo heterocíclico aromático con uno o dos anillos y un número total de entre 5 y 10 átomos en el anillo donde por lo menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo. Preferiblemente, el grupo heteroarilo contiene

entre 1 y 3, especialmente 1 ó 2, heteroátomos en el anillo que se seleccionan entre N, O y S. Los grupos heteroarilo apropiados incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, ditialilo, oxatialilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazinilo, isoxazinilo, oxatiazinilo, oxadiazinilo benzofuranilo, isobenzofuranilo, tionaftenilo, isotionaftenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, bencisotiazolilo, purinilo, benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, y benzoxazinilo, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, y 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo.

Heteroarilo sustituido se refiere a los grupos heteroarilo que se describieron antes que están sustituidos en uno o más sitios por ejemplo, por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, carboxi, metileno, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, y dialquilamino.

Los heterociclos incluyen grupos heteroarilo según se ha definido precedentemente así como los grupos cíclicos no aromáticos que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo, preferiblemente seleccionado entre N, S y O, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo. y pirrolidinilo.

Heterociclo-alquilo se refiere a un grupo heterociclo-alquilo donde las porciones heterocíclico y alquilo están de acuerdo con lo que se dijo antes. Los ejemplos apropiados son piridilmetilo, tienilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, e isoquinolinilmetilo.

Estructuras carbocíclicas parcialmente insaturadas son estructuras no aromáticas monocíclicas o bicíclicas que contienen entre 5 y 14 átomos de carbono, preferiblemente entre 6 y 10 átomos de carbono, donde la(s) estructura(s) del anillo

contiene(n) por lo menos una unión C=C. Los ejemplos apropiados son ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, tetrahidronaftenilo e indan-2-ilo.

Alquenilo se refiere a radicales alifáticos de cadena lineal o de cadena ramificada que contienen entre 2 y 12 átomos de carbono donde una o más estructuras $-CH_2-CH_2-$ se reemplazan cada una por -CH=CH-. Los grupos alquenilo apropiados son etenilo, 1-propenilo, 2-metiletenilo, 1-buteno, 2-buteno, 1-pentenilo, y 2-pentenilo.

Alquinilo se refiere a radicales alifáticos de cadena lineal o de cadena ramificada que contienen entre 2 y 12 átomos de carbono donde una o más estructuras $-CH_2-CH_2-$ se reemplazan cada una por -C≡C-. Los grupos alquinilo apropiados son etinilo, propinilo, 1-butinilo, y 2-butinilo.

Acilo se refiere a radicales alcanoilo con entre 1 y 13 átomos de carbono donde la porción alquilo puede estar sustituida con radicales halógeno, alquilo, arilo y/o alcoxi, o aroílo con entre 7 y 15 átomos de carbono donde la porción arilo puede estar sustituida por ejemplo, con halógeno, alquilo y/o alcoxi. Los grupos acilo apropiados incluyen formilo, acetilo, propionilo, butanoílo y benzoílo.

Los radicales sustituidos tienen preferiblemente entre 1 y 3 sustituyentes, especialmente entre 1 y 2 sustituyentes.

En los compuestos de Fórmula I, R^1 preferentemente es un grupo alquilo con preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido por halógeno, preferentemente flúor o cloro. En particular, R^1 es preferentemente metilo o difluorometilo.

R^2 es preferentemente cicloalquilo, particularmente ciclopentilo.

R^2 también es preferentemente arilo o arilalquilo, particularmente fenilo sustituido o no sustituido o fenilalquilo, como por ejemplo fenilo, metilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, fenetilo, fenpropilo, fenbutilo, feniletenilo, fenoxietilo,

fenoxipropilo, fenoxibutilo, clorofeniletilo, metoxifenilo etilo, clorofenileteniło, clorofenoxietilo, clorofenilpropilo, metoxifenpropilo, metoxifenbutilo, clorofenbutilo, nitrofenbutilo, clorofenilaminoetilo, y similares.

R^2 también es preferentemente un grupo carbocíclico parcialmente insaturado, que está insustituido o sustituido, particularmente con ciclohexenilo, ciclohexadienilo, indan-2-ilo.

R^2 también es preferentemente un grupo alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono, que está sustituido o no sustituido, por ejemplo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, y metoxietilo.

R^2 también es preferentemente un grupo heterocíclico o heterociclo-alquilo, particularmente radicales en donde el grupo heterocíclico tiene entre 5 y 6 átomos en el anillo y entre 1 y 2 hetero-átomos en el anillo seleccionados entre N, O y S, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, pirrolilo, piridilmetilo, piridiletilo, piridilpropilo, piperazinilmetilo, piperaziniletilo, metilpiperaziniletilo y similares.

Algunos R^2 preferidos son ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, CHF_2, metoxietilo, ciclopropilmetilo, fenetilo, fenpropilo, feniletenilo, fenoxietilo, fenoxibutilo, fenilaminoetilo, indan-2-ilo, piridiletilo, y piridilpropilo.

R^3 es preferentemente hidrógeno, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o n-butilo), arilalquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, y fenpropilo sustituidos o no sustituidos), o un grupo heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, pirimidinilmetilo, tiazolilmetilo, isoquinolinilmetilo y quinolinilmetilo sustituido o no sustituido). Algunos sustituyentes preferidos para las porciones arilo y heteroarilo de R^3 son F, Cl, CH_3, C_2H_5, OCH_3, y CN.

R^4 es preferentemente arilo, o heteroarilo, especialmente fenilo, naftilo, bifenilo, furanilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, y isoquinolinilo, que en

cada caso está insustituido o está sustituido uno o más veces. Algunos sustituyentes preferidos son OH, F, Cl, CF_3, alquilo (como por ejemplo metilo o etilo), alcoxi (como por ejemplo metoxi y etoxi), NH_2, $NHCOCH_3$, CN, vinilo, CH_2OH, CONHOH, $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, $CONHCH_3$, metilendioxi, COOH, COOalquilo, pirrolilo, y combinaciones de los mismos.

R^4 puede ser también preferentemente cicloalquilo, por ejemplo, ciclohexilo.

Además, cuando R^4 es arilo, especialmente, fenilo, algunos sustituyentes preferidos son R^5-L-, por ejemplo, R^5-, R^5-O-, R^5-CO-, R^5-NH-CO-, R^5-SO_2-NH-, R^5-SO_2-NR^6-, R^5-NHR^6-SO_2-, R^5-SO_2-NH-alquilen-O-, NH_2-alquil-NH-CO-, R^5-alquilen-NH-CO-, alquil-CO-NH-alquilo, así como as metilo, etilo, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, amino, nitro, $HOCH_2$ y COOH.

En R^5-SO_2-NR^6-, R^5-NHR^6-SO_2-, R^6 es preferentemente arilo o arilalquilo, por ejemplo, fenilo sustituido o no sustituido o bencilo.

Cuando R^4 es arilo sustituido por R^5-SO_2-NH- es preferentemente un grupo fenilo sustituido y R^5 es preferentemente metilo, etilo, propilo o fenilo.

Cuando R^4 es arilo sustituido por R^5-SO_2-NH-alquilen-O- es preferentemente un fenilo sustituido. En estos casos, R^5 es preferentemente metilo, etilo, propilo o fenilo y alquileno es preferentemente $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$.

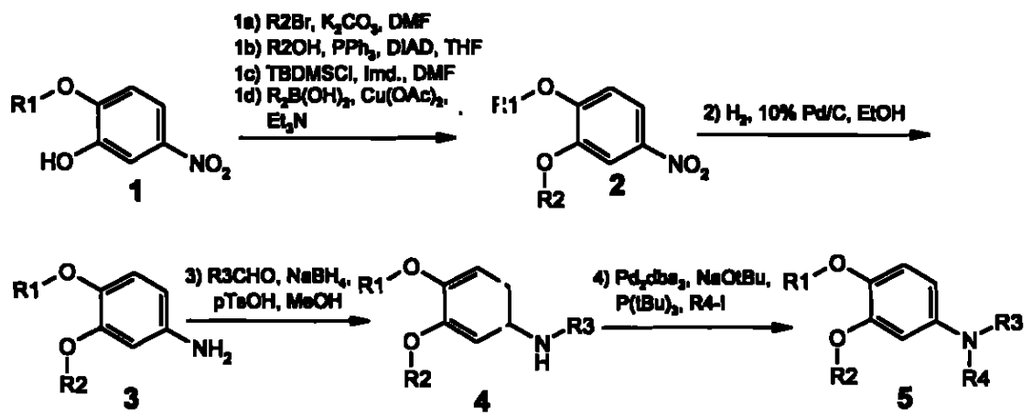
Cuando R^4 es arilo sustituido por R^5-L- es preferentemente fenilo sustituido. En estos casos, algunos grupos R^5 preferidos son bencilo, tetrazolilo, oxazinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, piridilo, metilpiridilo, pirrolinilo, metilpirrolinilo, piperadinilo, o metilpiperadinilo, y L es preferentemente un enlace simple, -O-, -CO-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2CH_2-O-$, $-CH_2CH_2CH_2-O-$, $-CH_2-NH-CH_2CH_2-O-$, -CO-NH-, -NH-CO-, $-SO_2-NR^6-$, $-NHR^6-SO_2-$, $-SO_2-$, o $-CONHSO_2-$.

Los aspectos preferidos incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable para

uso farmacéutico y, opcionalmente, otro agente activo según se expone más adelante; un método de la inhibición una enzima PDE4, especialmente una isoenzima, por ejemplo, según se puede determinar mediante un ensayo convencional o uno que se describe aquí, tanto en vitro como en vivo (en un animal, por ejemplo, en un modelo animal, o en un mamífero o en un ser humano); un método para tratar un síndrome neurológico, por ejemplo, pérdida de memoria, especialmente de la memoria a largo plazo, deterioro o declinación cognitiva, deterioro de la memoria, etc., un método para tratar un estado de enfermedad modulada por la actividad de la PDE4, en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, por ejemplo, aquellas que se mencionan aquí.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera convencional. Algunos de los procesos que pueden utilizarse se describen a continuación. Todos los materiales de partida son conocidos o pueden prepararse de manera convencional a partir de materiales de partida conocidos.

ESQUEMA 1



Los nitofenoles iniciales de tipo 1 están disponibles comercialmente (por ejemplo, R1 = CH3) o se preparar empleando procedimientos publicados (por ejemplo, R1 = CHF2 o R1 y R2 = CHF2, véanse Mueller, Klaus-Helmut. Eur. Pat. Appl. (1994), 8 pp. CODEN: EPXXDW EP 626361A1; Touma, Toshihiko; Asai, Tomoyuki. Jpn. Kokai Tokyo Koho (1999), 6 pp. CODEN: JKXXAF JP 11071319 A2;

Platonov, Andrew; Seavakov, Andrew; Maiyorova, Helen; Chistokletov, Victor. Int. Symp. Wood. Pulping Chem., 1995, 8th, 3, 295-299; Christensen, Siegfried Benjamin; Dabbs, Steven; Karpinski, Joseph M. PCT Int. Appl. (1996), 12 pp. CODEN: PIXXD2 WO 9623754 A1 19960808). Los intermediarios de anilina 3 se producen en dos pasos; primero, una reacción de adición permite obtener el intermediario 2, a lo que sigue la reducción del grupo nitro. Los compuestos de nitro intermedios 2 pueden prepararse empleando numerosos procedimientos publicados, tales como las reacciones de Mitsunobu o las reacciones de alquilación convencionales. Los compuestos donde R2 es arilo o heteroarilo pueden prepararse a través de reacciones catalizadas por cobre, con ioduros de arilo o heteroarilo bajo condiciones de Ullman, o mediante la unión de ácidos aril, vinil o heteroaril borónicos con el fenol 2, en presencia de un catalizador de cobre (por ejemplo, Cu(OAc)2) y una base, tal como TEA. La reacción de Mitsunobu entre un nitrofenol sustituido en forma apropiada y un alcohol primario o secundario usando un azodicarboxilato (por ejemplo, DEAD, DIAD) y una fosfina apropiada (por ejemplo, Ph3P, Bu3P) provee los nitrofenoles alquilados 2. Las reacciones de Mitsunobu se efectúan en general en solventes apróticos, tales como diclorometano o THF. Como alternativa, puede realizarse la alquilación a través de la reacción entre un nitrofenol sustituido apropiadamente y un haluro de alquilo, en presencia de una base (por ejemplo, K2CO3 o NaH) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, DMF o CH3CN).

Los nitrocatecoles 2 se reducen subsiguientemente para obtener las anilinas correspondientes 3, empleando métodos convencionales en la técnica, tales como hidrogenación usando un catalizador apropiado (por ejemplo, Pd en carbón) en un solvente prótico polar (por ejemplo, MeOH o EtOH) bajo una atmósfera de hidrógeno. Como alternativa, los nitrocatecoles 3 pueden reducirse usando una fuente de hidruro (por ejemplo, NaBH4) y un catalizador de metal de transición (por ejemplo,

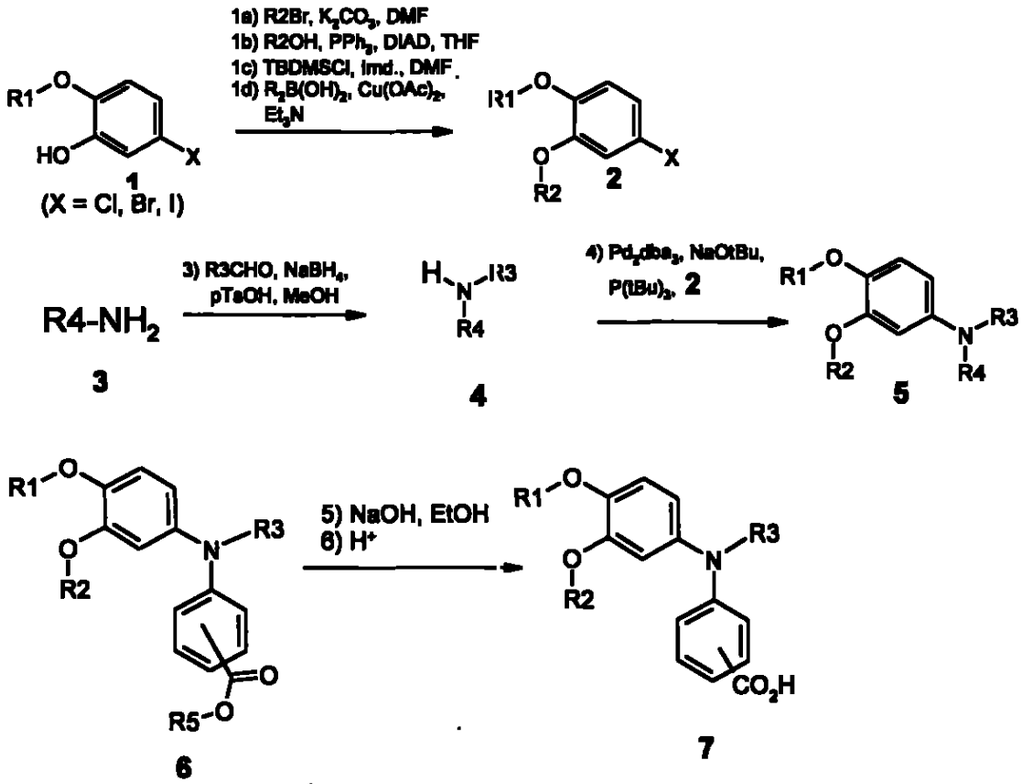
NiCl2, Pd en carbón), o usando metales (por ejemplo, Zn, Sn, Fe) en solución de ácidos minerales (por ejemplo, HCl) para producir las anilinas correspondientes. En general, se usan solventes polares próticos, tales como etanol o metanol, en estas reacciones.

Las N-arilalquilanilinas 4 se sintetizan empleando métodos convencionales en la técnica, tales como una reacción de aminación reductiva, una reacción de alquilación o una reducción de las amidas correspondientes. Por ejemplo, la reacción de aminación reductiva de un arilo o un arilalquilo aldehído con anilinas sustituidas apropiadamente, en presencia de un agente reductor de borohidruro, tal como NaBH4 o NaBH3CN, con un catalizador ácido, tal como ácido acético o pTsOH, provee las N-arilalquilanilinas deseadas. Estas reacciones generalmente tienen lugar en solventes próticos polares, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol y semejantes.

Las N-arilalquilanilinas 4 se someten fácilmente a una N-arilación, empleando métodos convencionales en la técnica, incluyendo la reacción de unión de Ullman, la unión catalizada por metales o la reacción de sustitución aromática nucleofílica. Por ejemplo, la reacción catalizada por metal entre una N-bencilanilina y un haluro de arilo usando un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd2dba3), un ligando de fosfina por lotes rico en electrones (por ejemplo, tributilfosfina) y una base apropiada (por ejemplo, NaOtBu) provee N-arilalquildifenilaminas. También se han empleado catalizadores de níquel o cobre. Los solventes útiles en esta reacción incluyen solventes no polares apróticos, tales como tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano y éter. Cuando se sintetizan compuestos de tipo 5, donde R4 es un alcoxicarbonilfenilo, resulta ventajoso que la amina 4 se una con 1,1 equivalentes de ter-butil 3-iodobenceno, y que se usen 22 mol % de (tBu)3P, 5,5 mol % de Pd2(dba)3 y 1,3 equivalentes de tBuONa.

Como alternativa, pueden prepararse los blancos de la fórmula general I, representados como la estructura 5 en el siguiente esquema, empleando una reacción de N-arilación entre los haluros de éter de catecol de la estructura general 2 y las anilinas N-sustituidas de la estructura general 4, bajo condiciones convencionales en la técnica (véase el esquema previo). Los intermediarios 2 y 4 pueden sintetizarse empleando numerosos métodos convencionales en la técnica, o como se representa en el siguiente esquema.

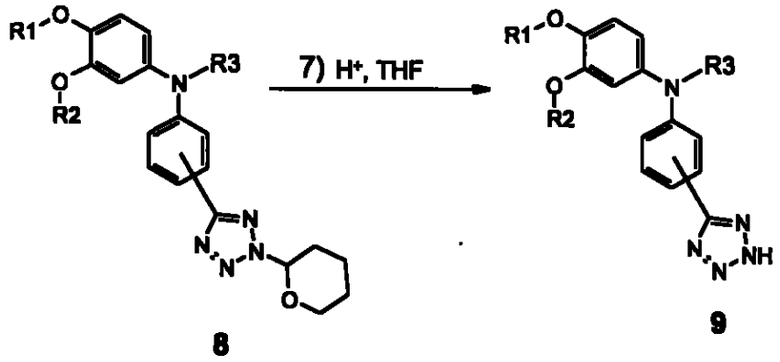
ESQUEMA 2



Los intermediarios de éster carboxílico 6 pueden hidrolizarse bajo condiciones ácidas o básicas para obtener los ácidos carboxílicos correspondientes 7. Por ejemplo, puede hidrolizarse un éster de etilo (R5 = Et) usando una mezcla de una base acuosa (por ejemplo, NaOH, KOH) y un solvente miscible en agua (por ejemplo, EtOH, THF). También pueden hidrolizarse ésteres de *t*-butilo (R5 = *t*-butilo) usando

un ácido acuoso (por ejemplo, HCl, ácido fórmico, TFA) en un solvente orgánico miscible en agua, de ser necesario.

ESQUEMA 3



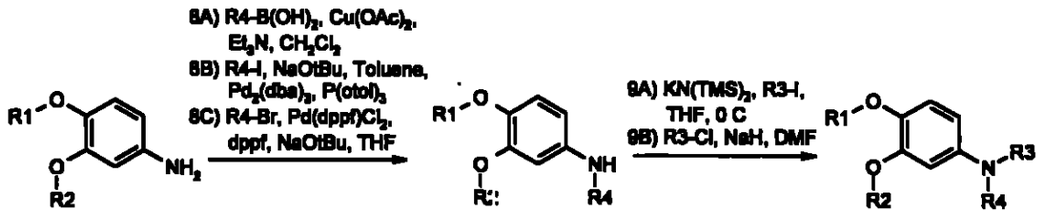
La unión de los tetrazol bromo o iodobencenos protegidos (por ejemplo, 5-(3-iodofenil)-2-(2-tetrahidropiran)tetrazol) con los derivados de anilina N-sustituidos **4** produce los tetrazoles protegidos con THP **8**. La hidrólisis de los tetrazoles protegidos con THP **8** puede lograrse usando un ácido acuoso, tal como HCl en agua y un solvente miscible, tal como THF o EtOH, para obtener los tetrazoles **9**. Además, también pueden cortarse en forma oxidativa los tetrazoles protegidos con THP **8** usando reactivos tales como CAN y DDQ,en solventes de hidrocarburos halognenados, tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y semejantes, para obtener los tetrazoles **9**.

Como alternativa, pueden prepararse análogos de los tetrazoles **9** a partir de los nitrilos correspondientes, empleando un tratamiento con ión azida (por ejemplo, KN3, NaN3, etcétera) y una fuente de protones (por ejemplo, NH4Cl) en un solvente polar aprótico, tal como DMF. También puede preparárselos efectuando un tratamiento con ión azida y un ácido de Lewis (por ejemplo, ZnBr2) en agua, usando un co-solvente miscible en agua, tal como isopropanol, de ser necesario. Otro método de preparación comprende el tratamiento de un nitrilo con azidas de estaño o

39

silicio (por ejemplo, Me3SiN3, Bu3SnN3) en un solvente orgánico aprótico, tal como benceno, tolueno, diclorometano, dicloroetano, éter, THF y semejantes.

ESQUEMA 4



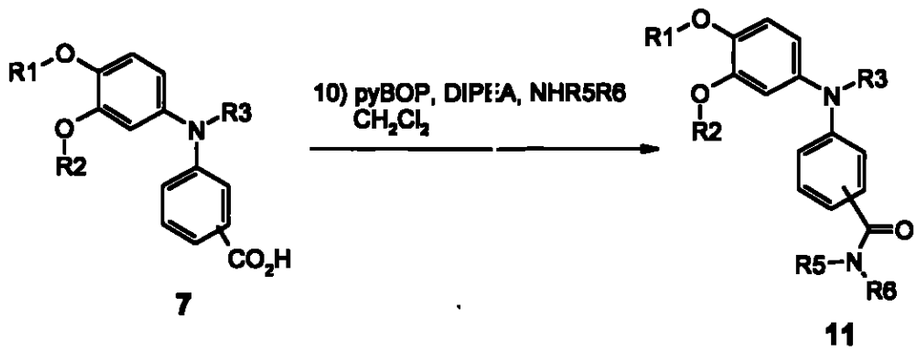
Las difenilaminas **10** pueden prepararse uniendo las anilinas sustituidas apropiadamente **3**, tales como 3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina, con ácidos arilborónicos, en presencia de una base, tal como trietilamina, y un catalizador de cobre, tal como acetato de cobre (como se describe, por ejemplo, en Chan et al, *Tetrahedron Lett.*, 39, 2933-2936 (1998)). En general, se utilizan solventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y semejantes, así como solventes no polares apróticos tales como benceno, tolueno o xileno. Estas difenilaminas (por ejemplo, **10**) pueden sintetizarse más preferiblemente empleando reacciones catalizadas por metales. Por ejemplo, la reacción de una anilina sustituida apropiadamente **3** con un anhídrido en presencia de una base (por ejemplo, K_3PO_4, $CsCO_3$ o NaOtBu) y un catalizador de paladio o níquel, por ejemplo $Pd(dppf)Cl_2$, un ligando (por ejemplo, dppf) y una base (por ejemplo, NaOtBu) (*JACS.* 1996, *118*, 7217) o con Pd_2dba_3, una fosfina por lo tes rica en electrones, tal como $P(tBu)_3$, y una base (por ejemplo, NaOtBu) (*J. Org. Chem.* 1999, *64*, 5575) provee las difenilaminas **10** deseadas. Los colventes más comúnmente utilizados en este tipo de reacción incluyen los solventes no polares apróticos, tales como benceno, tolueno, tetrahidrofurano, éter y semejantes.

Luego pueden alquilarse las difenilaminas **10** con varios haluros de alquilo o haluros de arilalquilo, tales como, sin limitaciones iodometano, bromuro de etilo,

40

cloruro de bencilo, 3-(clorometil)piridina, 4-(clorometil)-2,6-dicloropiridina y ácido 4-(bromometil)-benzoico, o sales de estos, en presencia de una base no nucleofílica, tal como hidruro de sodio, hexametildisilazida de potasio o diisopropilamida de potasio, para obtener las difenilaminas N-sustituidas 5. Los solventes útiles en esta reacción incluyen solventes apróticos, tales como benceno, tolueno, tetrahidrofurano, éter, DMF y semejantes.

ESQUEMA 5



7 11

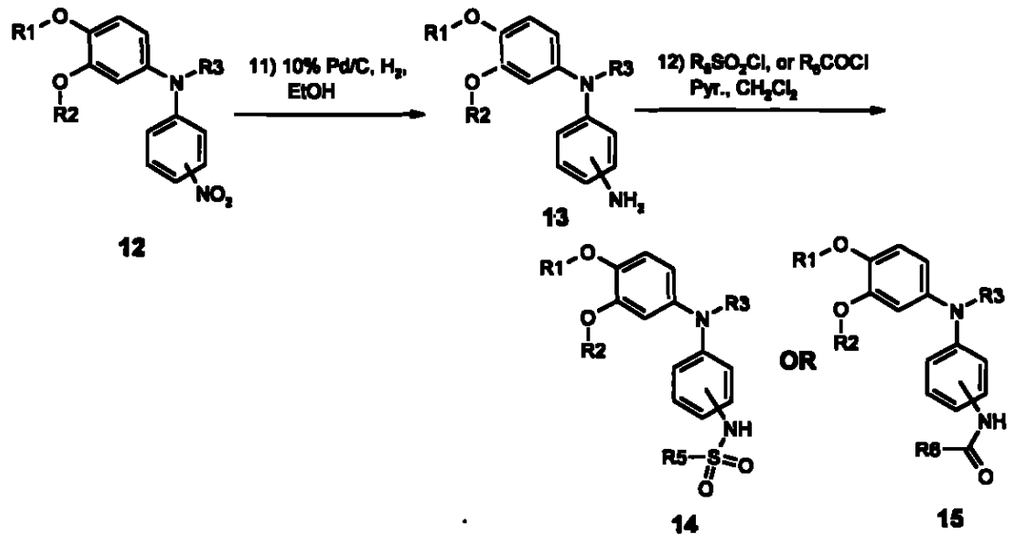
Los ácidos carboxílicos 7 pueden manipularse adicionalmente para formar las carboxamidas 11, usando métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, puede tratarse un ácido carboxílico con una amina primaria o secundaria apropiada, en presencia de un reactivo de unión apropiado, tal como BOP, pyBOP o DCC, y una base, tal como Et_3N o DIEA, para obtener una carboxamida. Estas reacciones generalmente tienen lugar en solventes no polares apróticos, tales como diclorometano, cloroformo o dicloroetano.

Los ésteres carboxílicos 6 o los ácidos 7 pueden reducirse usando métodos convencionales en la técnica para obtener los análogos correspondientes de carboxaldehído o hidroximetilo. Por ejemplo, puede tratarse un éster de aril etilo (por ejemplo, en la estructura 6, R5 = etilo) con un agente reductor apropiado (por ejemplo, LAH, DIBAL, etcétera) en un solvente aprótico, tal como éter o THF, para producir los análogos de carboxaldehído o hidroximetilo correspondientes. Dichos

aldehídos y alcoholes pueden derivatizarse adicionalmente empleando métodos convencionales en la técnica.

Del mismo modo, pueden reducirse las carboxamidas (por ejemplo, la estructura **11**) y los nitrilos usando métodos convencionales en la técnica para obtener las aminas sustituidas o los análogos de aminometilo correspondientes. Por ejemplo, puede reducirse una aril carboxamida **11** con un agente reductor apropiado (por ejemplo, LAH) en un solvente aprótico (por ejemplo, benceno, tolueno, éter, THF, etcétera) para obtener el análogo de aminometilo sustituido correspondiente. Por otro lado, la reducción de un aril nitrilo permite obtener el análogo de aminometilo primario correspondiente.

ESQUEMA 6

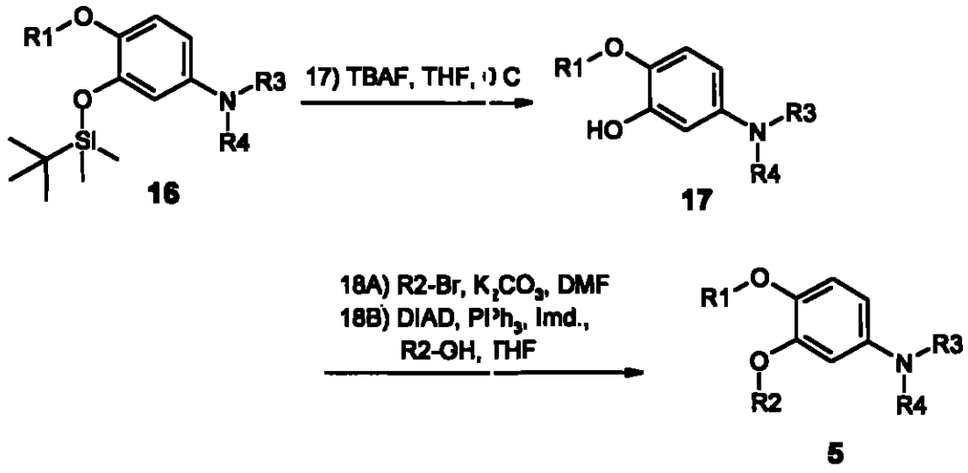


Los compuestos de nitrobenceno **12** pueden reducirse para obtener las anilinas correspondientes **13** empleando métodos convencionales en la técnica, tales como la hidrogenación con un catalizador apropiado (por ejemplo, Pd en carbón) en un solvente prótico polar (por ejemplo, EtOH, MeOH, etcétera). Los nitrobencenos **12** también pueden reducirse usando una fuente de hidruro (por ejemplo, $NaBH_4$) y un catalizador de metal de transición (por ejemplo, $NiCl_2$, Pd en carbón) en solventes próticos polares, tales como EtOH, para producir las anilinas **13** correspondientes.

42

Luego pueden sustituirse adicionalmente estas anilinas empleando métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, las anilinas de tipo **13** pueden alquilarse, acilarse o sulfonilarse para obtener las N-alquil aminas correspondientes, las carboxamidas (por ejemplo, la estructura **15**) o las sulfonamidas (por ejemplo, la estructura **14**), respectivamente. Por ejemplo, puede prepararse una sulfonamida a partir de una anilina y un haluro de sulfonilo o un anhídrido sulfónico correspondiente (por ejemplo, $MeSO_2Cl$, $EtSO_2Cl$, $BnSO_2Cl$, $PhSO_2Cl$, etcétera), en presencia de una base (por ejemplo, Et_3N, piridina, DIEA, etcétera). Los solventes apropiados para esta reacción incluyen solventes apróticos no polares, tales como diclorometano, cloroformo, éter y semejantes.

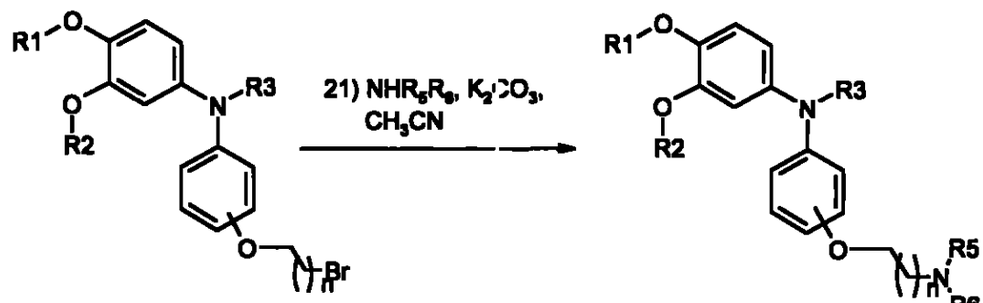
ESQUEMA 7



Los trialquilsililéteres de tipo **16** se preparan como se describe en el **Esquema 1**. Los intermediarios de catecol protegido con *ter*-butildimetilsililo **16** se desprotegen fácilmente empleando numerosos métodos descriptos en la literatura (véase Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, 1999, pp. 273-276), tal como, por ejemplo, usando una fuente de ión fluoruro (por ejemplo, Bu_4NF) en un solvente aprótico, tal como éter o THF; o bajo condiciones ácidas (por ejemplo, KF, 48% HBr, DMF). El fenol resultante **17**, que es un intermediario sintético muy útil, puede alquilarse posteriormente empleando

métodos convencionales en la técnica, de una forma similar a aquella descripta para la alquilación del nitrofenol **2** en el **Esquema 1**. Por ejemplo, para la reacción de Mitsunobu, puede realizarse una reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base, una unión de arilo tipo Ullman, o una reacción con ácidos vinil, aril o heteroaril borónicos, en presencia de un catalizador de cobre.

ESQUEMA 8



18 **19**

Los intermediarios de haloalcoxilo **18**, preparados mediante la alquilación del fenol correspondiente, pueden alquilarse en reacciones con aminas sustituidas, alcoholes o tioles, en presencia de una base, para obtener análogos tales como **19**. Por ejemplo, puede aminarse un haluro de alquilo con una amina primaria o secundaria apropiada, y una base, tal como K_2CO_3, en un solvente polar aprótico, tal como THF, DMF o CH_3CN.

Muchos de estos procedimientos sintéticos se describen con mayor detalle en los siguientes ejemplos.

Alguien con una experiencia normal en el arte reconocerá que algunos de los compuestos de fórmula (I) y los compuestos específicos de la lista anterior pueden existir en diferentes formas isoméricas geométricas. Además, algunos de los compuestos de la presente invención poseen uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto son capaces de existir en forma de isómeros ópticos, así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos, y en forma de diasterómeros y mezclas diastereoméricas que forman entre ellos. Todos dichos

compuestos, que incluyen isómeros cis, isómeros trans, mezclas diasteroméricas, racematos, mezclas no racémicas de enantiómeros, y enantiómeros sustancialmente puros y puros, están dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros sustancialmente puros no contienen más de 5% p/p del enantiómero opuesto correspondiente, preferiblemente no más del 2%, aún más preferiblemente no más del 1%.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activos o por formación de diasterómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden resolver en sus diasterómeros individuales en base a sus diferencias físicas y/o químicas utilizando métodos que conocen aquellos con experiencia en el arte, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Después, se liberan las bases o ácidos ópticamente activos de las sales diastereoméricas separadas. Otro proceso diferente para la separación de isómeros ópticos incluye el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales de HPLC), con derivación convencional o sin ella, que óptimamente se seleccionan para maximizar la separación de los enantiómeros. Diacel fabrica columnas quirales de HPLC apropiadas, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas las cuales se pueden seleccionar como procedimiento de rutina. Las separaciones enzimáticas, con derivatización o sin ella, también son útiles. Los compuestos ópticamente activos de fórmula I y los compuestos específicos de la lista anterior se pueden obtener de la misma manera por síntesis quiral utilizando materias primas ópticamente activas.

45

Además, alguien con una experiencia normal en el arte reconocerá que los compuestos se pueden utilizar en diferente formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en su contenido de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C y/o ^{14}C.

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos que se revelan aquí, como por ejemplo sales y prodrogas de todos los compuestos de la presente invención aceptables para uso farmacéutico. Las sales aceptables para uso farmacéutico incluyen aquellas que se obtienen haciendo reaccionar el compuesto principal, funcionando como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar a sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales aceptables para uso farmacéutico también incluyen aquellas donde el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, mangnesio, amonio, y colina. Aquellos con experiencia en el arte reconocerán además que las sales de adición ácida de los compuestos que se reivindican se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de varios métodos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos se preparan haciendo reaccionar el compuesto de la invención con la base apropiada utilizando una variedad de métodos conocidos.

Los siguientes son ejemplos adicionales de sales ácidas que se pueden obtener por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, butiratos, alcanforatos, digluconatos, ciclopentanopropionatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos,

46

lactatos, maleatos, metanosulfonatos, nicotinatos, 2-naftalenosulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

Preferiblemente, las sales que se forman son aceptables para uso farmacéutico para administrarlos a los mamíferos. Sin embargo, las sales de los compuestos que no son aceptables para uso farmacéutico son apropiadas como intermediarios, por ejemplo, para aislar el compuesto como una sal y luego convertir la sal nuevamente al compuesto base libre por tratamiento con un reactivo alcalino. Después, si se desea, la base libre se puede convertir a una sal de adición ácida aceptable para uso farmacéutico.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o como un ingrediente activo de una formulación. Por lo tanto, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas de compuestos con la fórmula I o los compuestos que se mencionaron específicamente antes que contienen, por ejemplo, uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico.

Hay disponibles numerosas referencias estándar que describen procedimientos para preparar diferentes formulaciones apropiadas para administrar los compuestos de acuerdo con la nvención. Se pueden encontrar ejemplos de potenciales formulaciones y preparaciones, por ejemplo, en el Handbook de Pharmaceutical Excipientes, American Pharmaceutical Association (edición actual); Pharmaceutical Formas de dosificación: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, editores) edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc., así como Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (edición actual).

Debido a su alto grado de la nhibición de la PDE4, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a cualquiera que requiera o desee la inhibición de la PDE4, y/o una mejora de la cognición. La administración se puede

47

llevar a cabo de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, en forma oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión), administración por inhalación, por vía rectal, vaginal, tópica, local, transdérmica, y ocular.

Para administrar los compuestos de la invención se pueden utilizar diferentes formas sólidas de dosificación oral que incluyen formas sólidas como por ejemplo tabletas, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas, caplets, gránulos, tabletas y polvos como tales. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con diferentes vehículos aceptables para uso farmacéutico, diluyentes (como por ejemplo sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes que se conocen en el arte, que incluyen pero sin limitarse: agentes de suspensión, solubilizantes, agentes amortiguadores del pH, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes etcétera. Las cápsulas de liberación controlada, tabletas y geles también son ventajosos para administrar los compuestos de la presente invención.

Para administrar los compuestos de la invención también se pueden utilizar diferentes formas líquidas de dosificación oral, que incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes, y elixires. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes apropiados que se conocen en el arte como por ejemplo agua y excipientes apropiados que se conocen en el arte como por ejemplo conservantes, agentes humectantes, endulzantes, saborizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución isotónica estéril. También son posibles otras preparaciones.

Se pueden preparar supositorios para administración rectal de los compuestos de la presente invención mezclando el compuesto con un excipiente apropiado como por ejemplo manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles. Las formulaciones para administración vaginal pueden tener la forma de un pesario, tampón, o una fórmula en crema, gel, pasta, espuma, o spray que contiene, además del ingrediente activo, los vehículos apropiados que se conocen en el arte.

Para administración tópica, la composición farmacéutica pueden tener la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, sprays, y gotas apropiadas para administrar a la piel, ojo, oído o nariz. La administración tópica también puede incluir medios de administración por vía transdérmica como por ejemplo parches transdérmicos.

También se pueden hacer formulaciones en aerosol que son apropiadas para administrar por inhalación. Por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar por inhalación en forma de un polvo (por ejemplo, micronizado) o en forma de soluciones o suspensiones atomizadas. La formulación en aerosol se puede envasar con un propelente aceptable presurizado.

Los compuestos se pueden administrar como el único agente activo o combinadas con otros agentes farmacéuticos como por ejemplo otros agentes que se utilizan en el tratamiento del deterioro cognitivo y/o en el tratamiento de la psicosis, por ejemplo, otros inhibidores de PDE4, bloqueadores del canal de calcio, drogas colinérgicas, moduladores del receptor de adenosina, ampaquinas moduladoras del NMDA-R, moduladores de mgluR y inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigimina, y glantanamina). En dichas combinaciones, cada ingrediente activo se puede administrar tanto de acuerdo con su rango de dosificación usual como a una dosis por debajo de su rango de dosificación usual.

La presente invención incluye además métodos de tratamiento que incluyen inhibición de enzimas PDE4. Por lo tanto, la presente invención incluye métodos de la inhibición selectiva de enzimas PDE4 en animales, por ejemplo, mamíferos, especialmente humanos, donde dicha inhibición tienen un efecto terapéutico, como por ejemplo donde dicha inhibición puede aliviar condiciones que incluyen síndromes neurológicos, como por ejemplo la pérdida de memoria, especialmente de la memoria a largo plazo. Dichos métodos comprenden administrar a un animal que los necesita, especialmente a un mamífero, más especialmente a un ser humano, una cantidad útilo como inhibidor de un compuesto, solo o como parte de una formulación, según se revela aquí.

La condición de deterioro de la memoria se manifiesta por el deterioro de la capácidoad para aprender información nueva y/o la incapácidoad de recordar información aprendida antes. El deterioro de la memoria es un síntoma primario de demencia y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades como la de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, VIH, enfermedad cardiovascular, y trauma de la cabeza así como declinación cognitiva relacionada con la edad.

Las demencias son enfermedades que incluyen pérdida de la memoria y otros deterioros intelectuales diferentes de la memoria. La presente invención incluye métodos para tratar pacientes que sufren deterioro de la memoria en todas las formas de demencia. Las demencias se clasifican de acuerdo con sus causas e incluyen: demencias neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick), vascular (por ejemplo, infartos, hemorragia, trastornos cardíacos), mixta vascular y de Alzheimer, meningitis bacteriana, enfermedad Creutzfeld-Jacob, esclerosis múltiple,

traumática (por ejemplo, hematoma subdural o daño traumático al cerebro), infecciosa (por ejemplo, VIH), genética (síndrome de Down), tóxica (por ejemplo, metales pesados, alcohol, algunas medicaciones), metabólica (por ejemplo, deficiencia vitamina B12 o folato), hipoxia del SNC, enfermedad de Cushing, psiquiátrica (por ejemplo, depresión y esquizofrenia), e hidrocefalia.

La presente invención incluye métodos para tratar con la pérdida de la memoria de manera separada de la demencia, que incluye deterioro cognitivo leve (MCI) y declinación cognitiva relacionada con la edad. La presente invención incluye métodos de tratamiento para el deterioro de la memoria como resultado de una enfermedad. En otra aplicación, la invención incluye métodos para tratar la pérdida de la memoria a causa del uso de anestesia general, quimioterapia, tratamiento con radiación, trauma postquirúrgico, e intervención terapéutica.

Los compuestos se pueden utilizar para tratar condiciones psiquiátricas que incluyen esquizofrenia, depresión bipolar o maníaca, depresión grave, y adicción a las drogas y dependencia de la morfina. Dichos compuestos pueden mejorar el estado de alerta. Los inhibidores de PDE4 se pueden utilizar para elevar los niveles de cAMP e impedir que las neuronas sufran apoptosis. También se sabe que los inhibidores de PDE4 son antiinflamatorios. La combinación de propiedades antiapoptóticas y antiinflamatorias hace que dichos compuestos sean útiles para tratar la neurodegeneración a causa de cualquier enfermedad o daño, que incluyen apoplejía, daño a la médula espinal, neurogénesis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, amilolateroesclerosis (ALS), y atrofia de múltiples sistemas (MSA).

Por lo tanto, de acuerdo con una forma de realización preferida, la presente invención incluye métodos para tratar pacientes que sufren de deterioro de la memoria debido, por ejemplo, a la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia,

enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, trauma de la cabeza, apoplejía, daño a la médula espinal, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, demencia por multiinfarto y otro condiciones neurológicas que incluyen enfermedades neuronales agudas, así como VIH y enfermedades cardiovasculares, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (I), o de los compuestos listadas anteriormente o de los mismos sales aceptables para uso farmacéutico.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en un método para tratar pacientes que sufren de estados de enfermedad caracterizados por la disminución de la función del NMDA, como por ejemplo esquizofrenia. Los compuestos también se pueden utilizar para tratar psicosis caracterizadas por altos niveles de PDE 4, por ejemplo, diferentes formas de depresión, como por ejemplo depresión maníaca, depresión grave, y depresión asociada con trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Según se mencionó, los compuestos de la invención también muestran actividad antiinflamatoria. Como resultado, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades alérgicas e inflamatorias, en particular estados de enfermedad caracterizados por niveles disminuidos de AMP cíclico y/o altos niveles de fosfodiesterasa 4. Por lo tanto, de acuerdo con una forma de realización adicional de la invención, se provee un método para tratar estados de enfermedad alérgica e inflamatoria, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o de los compuestos de la lista anterior, o una sal de los mismos aceptable para uso farmacéutico. Dichos estados de enfermedad incluyen: asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica,

52

conjuntivitis invernal, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, shock séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, daño por reperfusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, shock endotóxico, síndrome de angustia respiratoria en adultos, fibrosis quística, restenosis arterial, arteriosclerosis, queratosis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, piresis, diabetes mellitus, neumoconiosis, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, eczema por contacto tóxico y alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, líquen simple, quemaduras de sol, pruritos en el área anogenital, alopecía areata, cicatrices hipertróficas, lupus discoide eritematoso, lupus eritematoso sistémico, piodermas foliculares y de área extensa, acné endógeno y exógeno, acné rosáceo, enfermedad de Behçet, nefritis púrpura anafilactoide, enfermedad inflamatoria del intestino, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedades gastrointestinales, enfermedades autoinmunes, etcétera.

En el arte se conoce el uso de inhibidores de PDE4 para tratar asma, bronquitis crónica, psoriasis, rinitis alérgica, y otras enfermedades inflamatorias, y para inhibir el factor de necrosis tumoral. Véanse, por ejemplo, WO 98/58901, JP11-18957, JP 10-072415, WO 93/25517, WO 94/14742, US 5,814,651, y US 5,935,978. Dichas referencias también describen ensayos para determinar la inhibición de la actividad de la PDE4, y métodos para sintetizar dichos compuestos. El contenido completo de dichos documentos se incorpora aquí como referencia.

Los inhibidores de PDE4 se pueden utilizar para impedir o mejorar la osteoporosis, como antibióticos, para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular movilizando el colesterol de las lesiones ateroescleróticas, para tratar artritis reumatoide (RA), para la inhibición a largo plazo de la proliferación de las células del mesénquima después de transplantes, para el tratamiento de la obstrucción urinaria secundaria tras hiperplasia prostática benigna, para la supresión

de la quimiotaxis y reducción de la invasión de células de cáncer de colon, para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL), para la inhibición de contracciones uterinas, para atenuar la isquemia vascular pulmonar-daño por reperfusión (IRI), para hidratación de la córnea, para inhibir la expresión de la IL-2R y de esa manera abolir la importación de ADN nuclear de VIH-1 en la memoria de las células T, para aumentar la secreción de insulina inducida por glucosa, tanto en la prevención como en el tratamiento de la colitis, y para inhibir la desgranulación de las células mastoides.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente activo o combinadas con otros agentes farmacéuticos como por ejemplo otros agentes que se utilizar en el tratamiento del deterioro cognitivo y/o en el tratamiento de la psicosis, por ejemplo, otros inhibidores de PDE4, bloqueadores del canal de calcio, drogas colinérgicas, moduladores del receptor de adenosina, ampaquinas moduladoras del NMDA-R, moduladores demgluR, e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigimina, y glantanamina). En dichas combinaciones, cada ingrediente activo se puede administrar tanto de acuerdo con su rango de dosificación usual como a dosis por debajo su rango de dosificación usual.

Las dosificaciones de los compuestos de la presente invención dependen de una variedad de factores que incluyen el síndrome en particular que se desea tratar, la gravedad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto en particular que se utilice, la eficacia, el perfilo toxicológico, el perfilo farmacocinético del compuesto, y la presencia de cualquier efecto secundario perjudicial, entre otras consideraciones.

Los compuestos de la invención se administran típicamente a niveles de dosificación y de la manera que se acostumbra para los inhibidores de PDE4 como

por ejemplo aquellos compuestos conocidos que se mencionaron antes. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar, en dosis únicas o múltiples, por administración oral a un nivel de dosificación, por ejemplo, de entre 0,001-100mg/kg/día, preferiblemente 0,01-70mg/kg/día, especialmente 0,5-10mg/kg/día. Las formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, 0,1-50mg de compuesto activo. Para administración intravenosa, los compuestos se pueden administrar, en dosificaciones únicas o múltiples, a un nivel de dosificación por ejemplo, de 0,001-50mg/kg/día, preferiblemente 0,001-10mg/kg/día, especialmente 0,01-1mg/kg/día. Las formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, 0,1-10mg de compuesto activo.

Al llevar a cabo los procedimientos de la presente invención se debe entender por supuesto que toda referencia a soluciones amortiguadoras de pH, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo etcétera, en particular no se hace para que sean limitantes, sino que se deben leer de manera que incluyan todos los materiales relacionados que alguien con una experiencia normal en el arte podría reconocer que son de interés o tienen valor en el contexto en particular donde se presenta dicha exposición. Por ejemplo, frecuentemente es posible sustituir un sistema de solución amortiguadora de pH o un medio de cultivo por otro y aún conseguir resultados similares, si no idénticos. Aquellos con experiencia en el arte tendrán un conocimiento suficiente de dichos sistemas y metodologías de tal manera que serán capaces de realizar dichas sustituciones sin una experimentación excesiva, según sirvan óptimamente a sus propósitos al utilizar los métodos y procedimientos que se revelan aquí.

A continuación se describirá adicionalmente la presente invención mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Al aplicar lo que se revela en dichos ejemplos, se debería mantener en mente que indudablemente, a aquellos con experiencia en el

arte relevante les sugerirán otras formas de realización diferentes de los métodos que se revelan de acuerdo con la presente invención.

En lo anterior y en los siguientes ejemplos, todas las temperaturas se establecen sin corregir, en grados Celsius; y, a no ser que se indique de otra manera, todas las partes y porcentajes son en peso.

El contenido completo de todas las solicitudes, patentes y publicaciones, que se han citado antes y que se citen en adelante, se incorpora aquí como referencia.

EJEMPLO 1A

1-Ciclopentiloxi-2-metoxi-5-nitrobenceno

A una suspensión de 2-metoxi-5-nitrofenol (525g, 3,104 mol) y carbonato de potasio (643,5g, 4,66 mol) en dimetilformamida (1 L), bajo protección con N_2, se agregó bromuro de ciclopentilo (499 2 mL, 4,66 mol). La suspensión se calentó a 100°C durante 6h. Se agregaron carbonato de potasio (85,8g, 0,62 mol) y bromuro de ciclopentilo (50 mL, 0,46 mol). La suspensión se calentó a 100°C durante 4h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado (9:1 DCM:MeOH). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (3L) y éter (3L). Las fases se separaron y la fase acuosa volvió a extraerse con éter (2L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1N (2L), agua (2L), y salmuera (2L). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. Se realizó una mezcla azeotrópica del sólido resultante con tolueno (2 x 300 mL) para obtener 736,7g (99,6% de rendimiento) como un sólido color amarillo.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)1-Ciclopropilmetoxi-2-metoxi-5-nitrobenceno

b)1-Ciclopentoxi-2-difluorometoxi-5-nitrobenceno

c)1-Ciclopropilmetoxi-2-difluorometoxi-5-nitrobenceno

56

EJEMPLO 1B

2-Metoxi-5-nitro-1-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)benceno

A una mezcla de 2-Metoxi-5-nitrofenol (1,69 g, 10 mmol), trifenilfosfina (5,24 g, 20 mmol) y 3-(R)-hidroxitetrahidrofurano (1,80 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) se agregó por goteo, con agitación, diisopropilazodicarboxilato (4,0 mL, 20 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con éter (150 mL) y se lavó con NaOH 2N (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (Biotage Flash 40M) eluyendo con acetato de etilo en hexanos 20% para dar 1,05 g de producto

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)2-Metoxi-5-nitro-1-(3-tetrahidrofuriloxi)benceno

b)2-Metoxi-5-nitro-1-((3*S*)-tetrahidrofuriloxi)benceno

c)2-Difluorometoxi-5-nitro-1-(3-tetrahidrofuriloxi)benceno

d)2-Difluorometoxi-5-nitro-1-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)benceno

e)2-Difluorometoxi-5-nitro-1-((3*S*)-tetrahidrofuriloxi)benceno

f)2-Metoxi-5-nitro-1-(3-fenpropiloxi)benceno

g)1-(2-Indaniloxi)-4-metoxi-5-nitrobenceno

EJEMPLO 1C

1-(*tert*-Butildimetilsilil)oxi-2-metoxi-5-nitrobenceno

A una mezcla de 2-metoxi-5-nitrofenol (1,53 g, 9,0 mmol) y imidazol (1,08 g, 15,9 mmol) en DMF anhidro (40 mL) se agregó, con agitación, cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,05 g, 13,6 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 40 mL de acetato de etilo en hexanos 50% y se filtró a través de 10 g de gel de sílice. El

gel de sílice se lavó con otros 200 mL de acetato de etilo en hexanos 50% y los filtrados se combinaron y se concentró al vacío para dar 2,01 g de producto como un sólido cristalino color tostado. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) □ 7,89 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 9,0), 3,90 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,18 (s, 6H).

EJEMPLO 2

3-Ciclopentiloxi-4-metoxianilina

A una suspensión de paladio sobre carbón activado 10% (25g) en etanol (4L), bajo protección con N_2, se agregó 3-ciclopentiloxi-2-metoxi-5-nitrobenceno (250g, 1,054 mol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo vacío tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se permitía fluir gas hidrógeno sobre la mezcla de reacción. Después de 4h la reacción resultó completa según TLC (5:1 hex:EA). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el celite se enjuagó con más etanol. El solvente se eliminó al vacío para obtener 208,38g (95% de rendimiento) de 3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina como un líquido color rojo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) □ 6,85 (d. J = 8,4Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,19 (dd, J = 2,8, 8,4, 1H), 4,69 (p, J = 4,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,44 (bs, 2H), 1,90-1,81 (m, 6H), 1,61-1,55 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxianilina

b)3-Ciclopropilmetoxi-2-metoxianilina

c)3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxianilina

d)4-Metoxi-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)anilina

e)4-Metoxi-3-(tetrahidrofuriloxi)anilina

f)4-Metoxi-3-((3*S*)-tetrahidrofuriloxi)anilina

g)4-Difluorometoxi-3-(3-tetrahidrofuriloxi)anilina

h)4-Difluorometoxi-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)anilina

i)4-Difluorometoxi-3-((3*S*)-tetrahidrofuriloxi)anilina

j)3-(*tert*-Butildimetilsilil)oxi-4-metoxianilina

k)4-Metoxi-3-(3-fenpropiloxi)anilina

l)3-(2-Indaniloxi)-4-metoxianilina

EJEMPLO 3

3-Ciclopentil-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)anilina

A una mezcla de 3-piridincarboxaldehído (106,55g, 0,995 mol) en metanol (5L) se agregó 3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina (208,38g, 1,005 mol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (200 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4h. El recipiente luego se enfrió hasta 0°C y se agregó borohidruro de sodio (37,64g, 2,3 mol) en porciones a lo largo de 4h. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 16h con agitación. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado (1:1 hex:EA). El solvente se evaporó hasta que quedara aproximadamente 0,5L de suspensión. La suspensión se diluyó con agua (1L) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar 300g (100% de rendimiento) del producto deseado como un líquido marrón viscoso. 1H NMR (CDCl3) □ 8,61-8,48 (m, 2H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,72 (d. J = 8,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,13 (dd, J = 2,6, 8,6, 1H), 4,65 (bs, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,0 (bs, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,88-1,70 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-tienilmetil)anilina

b)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(4-piridilmetil)anilina

c)3-Ciclopentiloxi-*N*-(2,6-dicloro-4-piridilmetil)- 4-metoxianilina

d)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-quinolinilmetil)anilina

e)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-quinolinilmetil)anilina

f)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(4-quinolinilmetil)anilina

g)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-pirazinilmetil)anilina

h)4-Metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-(3-tetrahidrofuriloxi)anilina

i)4-Metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)anilina

j)4-Metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*S*)-tetrahidrofuriloxi)anilina

k)3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)anilina

l)3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)anilina

m)4-Difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-(3-tetrahidrofuriloxi)anilina

n)4-Difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)anilina

o)3,4-Bis(difluorometoxi)-*N*-(3-piridilmetil)anilina

p)3-tert-Butildimetilsililoxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)anilina

q)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-piridilmetil)anilina

r)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-[1-(2-feniletil)]anilina

s)*N*-Benzil-3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina

t)*N*-[(Ciclohex-1-en-1-il)metil]-3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina

u)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3,4,5-trimetoxibencil)anilina

v)*N*-[(Ciclohex-3-en-1-il)metil]-3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina

w)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2,4,6-trimetilbencil)anilina

x)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-metilbencil)anilina

y)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-trifluorometilbencil)anilina

z)3-Cilclopentiloxi-4-metoxi-*N*-((3,4-metilendioxi)bencil)anilina

aa)3-Ciclopentiloxi-*N*-(2-hidroxi-3-metoxilbencil)-4-metoxianilina

bb)3-Ciclopentiloxi-*N*-(3-furilmetil)-4-metoxianilina

cc)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-metilbencil)anilina

60

dd)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-metoxibencil)anilina

ee)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-clorobencil)anilina

ff)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-metoxibencil)anilina

gg)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-clorobencil)anilina

hh)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-metilbencil)anilina

ii)4-Metoxi-3-(3-fenpropiloxi)-*N*-(4-piridilmetil)anilina

jj)*N*-(2,6-Dicloro-4-piridilmetil)-3-(2-indaniloxi)-4-metoxianilina

kk)4-Metoxi-3-(3-fenpropiloxi)-*N*-(2-piridilmetil)anilina

ll)*N*-(2,6-Dicloro-4-piridilmetil)-4-metoxi-3-(3-fenpropiloxi)anilina

mm)4-Metoxi-3-(3-fenpropiloxi)-*N*-(3-piridilmetil)anilina

nn)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-tienilmetil)anilina

oo)3-(2-Indaniloxi)-4-metoxi-*N*-(3-tienilmetil)anilina

pp)4-Metoxi-3-(3-fenpropiloxi)-*N*-(3-tienilmetil)anilina

qq)3-(2-Indaniloxi)-4-metoxi-*N*-(2-piridilmetil)anilina

rr)3-(2-Indaniloxi)-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)anilina

ss)3-(2-Indaniloxi)-4-metoxi-*N*-(4-piridilmetil)anilina

tt)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piperidinmetil)anilina

uu)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-(1-*terc*-butiloxicarbonil)piperidinmetil)anilina

vv)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(6-metil-2-piridilmetil)anilina

ww)*N*-(2-Cloro-3-piridilmetil)-3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina

xx)*N*-(2-Cloro-5-piridilmetil)-3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina

yy)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-tiazolilmetil)anilina

zz)4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi-N-(5-(1,3-dimetilpirazolilmetil)anilina

aaa)4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi-N-[4-(2,6-dicloropiridil)]anilina

bbb)3-Ciclopentoxi-4-metoxi-N-(2,6-difluorobencil)anilina

ccc)3-Ciclopentoxi-4-metoxi-N-[4-(3,5-dimetilisoxazolil)]anilina

ddd)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-ciclohexilanilina (MW 289,416)

EJEMPLO 4

4-(N-piperidinilmetil)iodobenceno

A una mezcla de 0,31 g de piperidina (3,6 mmol) y 0,47 g de N,N-diisopropiletilamina (3,6 mmol) en 10 mL de diclorometano se agregó 0,90 g de 4-iodobencilbromuro (3 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 16 h y se particionó entre 50 mL de EtOAc y 50 mL de agua. Las fases se separaron y el EtOAc se lavó con 25 mL de salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar 0,90 g de 4-(N-piperidinilmetil)iodobenceno. El producto se utilizó sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

4-(N-morfolinometil)iodobenceno

4-(N,N-dietilaminometil)iodobenceno

EJEMPLO 5

5-Fluoro-3-piridincarboxaldehído

A una mezcla de 3,5 g de 5-fluoronicotinato de etilo (21 mmol) en 80 mL de tolueno seco a -78°C bajo nitrógeno se agregó 42 mL de DIBAL 1,0M en tolueno por goteo con agitación. La mezcla se agitó a -78°C durante 3h y el DIBAL en exceso se fraguó agregando 0,5 mL de EtOAc. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agregaron 100 mL de agua. La mezcla se filtró a través de celite y la almohadilla de filtrado se lavó con 3 X 10 mL de tolueno. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se cargó en una columna (gel de sílice). El producto se purificó por eluyendo con EtOAc en hexanos 20%-35% para dar 700 mg de 5-fluoro-3-piridincarboxaldehído y 2,0 g de material de partida sin reaccionar.

62

EJEMPLO 6

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

A un recipiente de 100 mL secado en horno y enjuagado con argón se agregó en el siguiente orden 0,59 g (6,10 mmol) de NaOtBu, 360 mg de Pd_2dba_3, 20 mL de tolueno, 0,14 mL de $P(tBu)_3$, y una solución en 20 mL de 1,3 g (4,36 mmol) de N-(3-piridilmetil)-3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina en tolueno. Con agitación, se agregaron 3,1 g (15 mmol) de iodobenceno por goteo y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con H_2O y se extrajo con 3 x 15 mL de HCl 3N. Los extractos ácidos combinados se lavaron con 15 mL de EtOAc y luego se neutralizó cuidadosamente con NaOH 6N hasta un pH mayor a 12. La solución básica se extrajo con 2 x 15 mL de EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con 15 mL de H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage Flash 40M) eluyendo con EtOAc 25% en hexanos. El material se purificó adicionalmente por cristalización desde hexanos para dar 550 mg de un sólido blanco. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,67 (d, 1H, 7,9 Hz), 7,30-7,10 (m, 3H), 6,90-6,80 (m, 4H), 6,80-6,60 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,64 (p, 1H, J = 4,1 Hz),3,84 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-2'-metil-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

b)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-metil-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

c)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-metil-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

d)3-Ciclopentiloxi-4'-etil-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

e)3'-Cloro-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

f)4'-Cloro-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

63

g)3-Ciclopentiloxi-2',4-dimetoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

h)3-Ciclopentiloxi-3',4-dimetoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

i)3-Ciclopentiloxi-4,4'-dimetoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

j)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3'-trifluorometildifenilamina

k)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-4'-trifluorometildifenilamina

l)3-Ciclopentiloxi-3'-fluoro-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

m)3-Ciclopentiloxi-4'-fluoro-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

n)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-fenil-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

o)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-fenil-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

p)3'-Ciano-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

q)4'-Ciano-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

r)*N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

s)*N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de etilo

t)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-nitro-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

u)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-nitro-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

v)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-1-naftilamina

w)3-Ciclopentiloxi-2',3'-dimetil-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

x)3-Ciclopentiloxi-2',4'-dimetil-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

y)3-Ciclopentiloxi-2',5'-dimetil-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

z)3-Ciclopentiloxi-3',4'-dimetil-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

aa)3-Ciclopentiloxi-2',3'-dicloro-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

bb)3-Ciclopentiloxi-3',4'-dicloro-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

cc)3-Ciclopentiloxi-3',5'-dicloro-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

dd)3'-Cloro-3-ciclopentiloxi-4'-fluoro-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

ee)4'-Cloro-3-ciclopentiloxi-3'-fluoro-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

ff)4'-Cloro-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3'-trifluorometildifenilamina

gg)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-tienilmetil)difenilamina

hh)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-tienilmetil)-1-naftilamina

ii)3-Ciclopentiloxi-2',3'-dicloro-4-metoxi-*N*-(3-tienilmetil)difenilamina

jj)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-metil-*N*-(4-piridilmetil)difenilamina

kk)3-Ciclopentiloxi-*N*-(2,6-dicloro-4-piridilmetil)-4-metoxi-3'-metildifenilamina

ll)2'-Cloro-3-ciclopentiloxi-*N*-(2,6-dicloro-4-piridilmetil)-4-metoxidifenilamina

mm)3-Ciclopentiloxi-*N*-(2,6-dicloro-4-piridilmetil)-4-metoxidifenilamina

nn)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(6-metil-2-piridilmetil)difenilamina

oo)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-quinolinilmetil)difenilamina

pp)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(4-quinolinilmetil)difenilamina

qq)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-pirazinilmetil)difenilamina

rr)4-Metoxi-3'-metil-*N*-(3-piridilmetil)-3-(3-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

ss)4-Metoxi-4'-metil-*N*-(3-piridilmetil)-3-(3-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

tt)4,4'-Dimetoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-(3-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

uu)3'-Cloro-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-(3-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

vv)4-Metoxi-4'-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-(3-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

ww)3'-Ciano-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

xx)3'-Ciano-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

yy)3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

zz)3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

aaa)4-Difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-(3-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

bbb)3,4-Bis(difluorometoxi)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

ccc)4-Difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

ddd)3'-Ciano-4-difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

eee)3'-Cloro-4-difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

fff)*N*-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

ggg)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

hhh)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

iii)3'-*tert*-Butildimetilsililoxi-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

jjj)4'-*tert*-Butildimetilsililoxi-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

kkk)*N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de *tert*-Butilo

lll)*N*-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

mmm)*N*-(4-difluorometoxi-3-(3-tetrahidrofuriloxi)fenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

nnn)*N*-(3,4-Bis(difluorometoxi)fenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

ooo)*N*-(4-metoxi-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-*N*-(3-piridilmetil)- -3-aminobenzoato de etilo

ppp)*N*-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

qqq)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-(2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol-5-il)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

rrr)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-(2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol-5-il)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

sss)4-Metoxi-4'-(2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol-5-il)-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

ttt)3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxi-4'-(2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol-5-il)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

uuu)4-Difluorometoxi-4'-(2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol-5-il)-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

vvv)3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-4'-(2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol-5-il)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

www)3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxi-4'-(2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol-5-il)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

xxx)3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-3'-(2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol-5-il)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

yyy)Bis-(3,4-difluorometoxi)-3'-(2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol-5-il)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

zzz)3-*tert*-Butildimetilsililoxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

aaaa)3-*tert*-Butildimetilsililoxi-3'-cloro-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

bbbb)*N*-(3-*tert*-butildimetilsililoxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

cccc)3-Ciclopentiloxi-2'-cloro-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

dddd)3-(2-indaniloxi)-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

eeee)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-amino-2-clorobenzoato de tert-Butilo

ffff)N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-2-aminoisonicotinato de etilo

gggg)N-(3,4-Bis-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

hhhh)N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de metilo

iiii)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-bromoanilina (MW 455,35; ESMS *m/z* 455, 457 $(M+H)^+$)

jjjj)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-6-metilbenzoato de tert-Butilo

kkkk)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

llll)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-cloro-4-[2-(2-tetrahidropiranil)-2H-tetrazol-5-il]anilina

mmmm)N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-cloro-4-[2-(2-tetrahidropiranil)-2H-tetrazol-5-il]anilina

nnnn)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N-piperidinilmetil)anilina (MW 473,613; ESMS *m/z* 474 $(M+H)^+$)

oooo)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N-morfolinometil)anilina (MW 475,586; ESMS *m/z* 476 $(M+H)^+$)

pppp)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N,N-dietil)aminometil)anilina (MW 461,603; ESMS *m/z* 462 $(M+H)^+$)

qqqq)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

rrrr)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-(1,3-dimetilpirazolilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

ssss)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-5-trifluorometil-3-aminobenzoato de tert-Butilo

tttt)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridil)metil)-4-[2-(2-tetrahidropiranil)-2H-tetrazol-5-il]anilina

uuuu)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-6-trifluorometil-3-aminobenzoato de tert-Butilo

vvvv)N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

wwww)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metiltioanilina (MW 422,546; ESMS *m/z* 423 $(M+H)^+$)

xxxx)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metiltioanilina (MW 422,546; ESMS *m/z* 423 $(M+H)^+$)

yyyy)N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

zzzz)N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

aaaaa)N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

bbbbb)N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(2,6-difluorobencil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

ccccc)N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(4-(3,5-dimetilisoxazolil))-3-aminobenzoato de tert-Butilo

ddddd)N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoato de tert-Butilo

eeeee)N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoato de tert-Butilo

fffff)N-(3,4-Bis-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoato de tert-Butilo

ggggg)N-(3,4-bis-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-butilo

hhhhh)3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(4-pirrol-1-ilfenil)-N-(3-piridilmetil))anilina (MW 457,425)

iiiii)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-(1,1-dimetiletoxi)carbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 474,598)

jjjjj)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-piridil)-N-(4-(3-cloropiridilmetil))anilina (MW 409,915)

kkkkk)4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi-N-(3-piridil)-N-(4-piridilmetil)anilina (MW 377,442)

69

llll)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-(N',N'-bis(2,4-dimetoxibencil)aminosulfonilfenil))-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 753,912)

mmmmm)3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(4-cloro-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(3-piridilmetil))anilina

nnnnn)4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofurani oxi-N-(4-cloro-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

ooooo)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(4-(3-cloropiridilmetil))anilina

ppppp)4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(4-piridilmetil)anilina

qqqqq)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(4-piridilmetil)anilina

rrrrr)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-cloro-4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

sssss)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-3-metilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

ttttt)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-3-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

uuuuu)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-cloro-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

vvvvv)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-4-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

wwwww)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina

xxxxx)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina

yyyyy)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(4-(3-cloropiridilmetil))anilina

zzzzz)4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuriloxi-N-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina·

aaaaaa)4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuriloxi-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina

bbbbbb)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

cccccc)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-4-metilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

dddddd)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-4-nitrofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

eeeeee)N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

ffffff)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-cloro-3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

gggggg)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-fluorobencil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

hhhhhh)N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina	MW 536,693	ESMS m/z 537,1 (M+H)+
N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-morfolinil)sulfonilanilina	MW 523,651	ESMS m/z 524,1 (M+H)+
N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina	MW 536,693	ESMS m/z 537,1 (M+H)+

71

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-morfolinil)sulfonilanilina	MW 523,651	ESMS m/z 524,1 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina	MW 538,666	ESMS m/z 53 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina	MW 538,666	ESMS m/z 53 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-morfolinil)sulfonilanilina	MW 525,623	ESMS m/z 52 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-morfolinil)sulfonilanilina	MW 525,623	ESMS m/z 52 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonilanilina	MW 552,692	ESMS m/z 55 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)sulfonilanilina	MW 606,784	ESMS m/z 607,1 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonilanilina	MW 552,692	ESMS m/z 55 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-il)sulfonilanilina	MW 601,724	ESMS m/z 60 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)sulfonilanilina	MW 618,727	ESMS m/z 61 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)sulfonilanilina	MW 533,646	ESMS m/z 53 (M+H)+.

EJEMPLO 7

ácido *N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoic

Una solución de 6,5 g de *N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo en 50 mL de EtOH se trató con 10 mL de 6N NaOH. La mezcla se dejó en reposo durante 6 horas, se concentró, y se diluyó con 50 mL de H_2O. La mezcla acuosa se extrajo con 2 x 50 mL de éter, se acidificó con AcOH hasta pH 3, y se extrajo con 2 x 50 mL de EtOAc. Las fracciones en EtOAc combinadas se lavaron con 25 mL de H_2O y 25 mL de salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (columna de 35 g RediSep®) utilizando un gradiente lineal de EtOAc y hexanos como eluyente (50% EtOAc hasta 70% EtOAc a lo largo de 20 minutos) para dar 4,8 g de un producto sólido amarillo después de secar al vacío durante 12 h a 60°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) □ 11,15 (bs, 1H), 8,70-8,55 (m, 2H), 7,77-6,71 (m, 9H), 4,99 (s, 2H), 4,65 (p, J = 3,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)ácido *N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico

b)ácido *N*-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

c)ácido *N*-[4-Difluorometoxi-3-(3-tetrahidrofuriloxi)fenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

d)ácido *N*-3,4-Bis(difluorometoxi)fenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

e)ácido *N*-[4-Metoxi-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

f)ácido *N*-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico

g)ácido *N*-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

h)ácido *N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-aminobenzoico

i)ácido *N*-[3-(4-Clorofenil)prop-1-iloxi-4-metoxifenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

j)ácido *N*-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

k)ácido *N*-[3-(2-Indaniloxi)-4-metoxifenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

l)ácido *N*-[4-Metoxi-3-(3-tetrahidrofuriloxi)fenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

m)ácido *N*-[4-Metoxi-3-((3R)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

n)ácido *N*-[3-(2-Metoxietoxi)-4-metoxifenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

o)ácido *N*-[4-Metoxi-3-(2-(2-piridil)etiloxi)fenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

p)ácido N-(3-(2-Hidroxi)ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 434,489; ESMS *m/z* 433,5 $(M-H)^-$)

q)ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-2-aminoisonicotínico (MW 419,478; ESMS *m/z* (420 M+H)$^+$)

EJEMPLO 8

Ácido N-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

Se disolvió ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (10,0 g, 23,9 mmol) en DCM y se agregaron 22,3 g (167 mmol) de $AlCl_3$. La solución marrón oscuro se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de DCM y 100 mL de H_2O y el pH de la fase acuosa se ajustó a 5 5. La fase acuosa se extrajo con 500 mL de EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a sequedad dandoel compuesto deseado.

EJEMPLO 9

N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de metilo

Se disolvió ácido N-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (7,0 g, 20,0 mmol) en 210 mL de MeOH y se agregaron 2,8 g (36,0 mmol) de cloruro de acetilo. El material se calentó a reflujo con agitación durante la noche. La solución se concentró al vacío y luego se diluyó con 200 mL de DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar 6,85 g (84% de rendimiento) del producto deseado:

74

EJEMPLO 10

N-(3-(2-Hidroxi)ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de metilo

Se disolvió N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de metilo (1,2 g, 5,3 mmol), en 12 mL de DMF y a continuación se agregaron 1,44 mL (16,5 mmol) de epóxido de ciclopentilo y 2,7 g (8,2 mmol) de Cs_2CO_3. La reacción se calentó con agitación hasta 150°C durante 14 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregaron 3,5 g de Cs_2CO_3, 0,9 mL de iodometano y 120 mL de DMF a la mezcla de reacción y se continuó la agitación a 65°C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó sobre SiO_2 utilizando MeOH en DCM 1,5% como eluyente.

EJEMPLO 11

Ácido N-[3-(3-Hidroxi)ciclopentiloxi-4-metoxifenil]-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

Se agregó NaOH 1 N (10 mL) a una solución de 700 mg (1,56 mmol) de N-(3-(3-hidroxi)ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de metilo en 10 mL de MeOH y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se disolvió en agua, se lavó con 2 x 10 mL de acetato de etilo, se acidificó con HCl 1 N hasta pH 5-6, se concentró hasta ~ 10 mL, y se extrajo nuevmente con 3 x 30 mL de MeOH:CH_2Cl_2 (10: 90) tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El filtrado se concentró al vacío a sequedad dando el compuesto deseado como una espuma sólida blancuzca (650 mg, 96%). [MW 434,489; ESMS *m/z* 433,3 $(M-H)^-$]

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

N-(2-(3-piridil)etil)-3-aminobenzoato de t-Butilo

EJEMPLO 12

ácido *N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-2-aminobenzoico

Se recogió *N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-2-aminobenzoato de *tert*-Butilo (60 mg, 0,13 mmol) en 2 mL de ácido fórmico 98% y se calentó a 40ºC durante 4 h. El ácido fórmico se eliminó al vacío y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice (RediSep, 4,2 g). El producto se eluyó con un gradiente lineal desde EtOAc en hexanos 40% hasta EtOAc en hexanos 60% a lo largo de 15 min para dar 16 mg de producto como un sólido color marrón. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) □ 8,47 (d, 1H, J = 4,9), 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 7,8), 7,67 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,56 (m, 1H), 7,40-7,20 (m, 3H), 6,75 (d, 1H, J = 8,7), 6,57 (d, 1H, J = 8,7), 6,47 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,54 (p, 1H, J = 4,3), 3,77 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)ácido *N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

b)ácido *N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-6-aminonicotínico

c)ácido *N*-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-amino-2-clorobenzoico (MW 454,908; ESMS *m/z* (453,5 M-H)$^-$)

d)ácido N-3,4-bis(difluorometoxi)fenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico

EJEMPLO 13

Ácido N-(3,4-Bis-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico

Una solución de 1,75 g (3,44 mmol) de N-(3,4-bis-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-butilo, 33,5 mL de diclorometano y 8,4 mL de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución se lavó con 50 mL de H_2O. Luego se agregaron 50 mL de H_2O y el pH se ajustó a 6 agregando NaOH acuoso 10%. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con 2 x 50 mL de diclorometano. Los extractos en diclorometano combinados se evaporaron

y el material restante se purificó por cromatografía flash sobre SiO_2 utilizando MeOH en CH_2Cl_2 10% como eluyente. El material se trituró con CH_3CN para dar 1,09 g (73% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo cristalino blanco. [MW 436,359; ESMS *m/z* $(M+H)^+$]

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-6-metilbenzoico (MW 434,489; ESMS *m/z* 435 $(M+H)^+$)

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 420,463; ESMS *m/z* 421,1 $(M+H)^+$)

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 438,453; ESMS *m/z* 439 $(M+H)^+$)

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-(1,3-dimetilpirazolilmetil)-3-aminobenzoico (MW 437,493; ESMS *m/z* 438 $(M+H)^+$)

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-5-trifluorometil-3-aminobenzoico (MW 488,46; ESMS *m/z* 489 $(M+H)^+$)

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-6-trifluorometil-3-aminobenzoico (MW 488,46; ESMS *m/z* 487,5 $(M-H)^-$)

ácido N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 456,443; ESMS *m/z* 455,3 $(M-H)^-$)

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 436,48; ESMS *m/z* 437 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 436,48; ESMS *m/z* 437 $(M+H)^+$)

ácido N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 456,443; ESMS *m/z* 457,4 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclobutiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 404,464; ESMS *m/z* 405 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclohexiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 432,517; ESMS *m/z* 433 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Cicloheptiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 446,544; ESMS *m/z* 447 $(M+H)^+$)

ácido N-(4-Metoxi-3-(4-piraniloxi)fenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 434,489; ESMS *m/z* 435 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-[2,2,2-Biciclooctanil]oxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 444,528; ESMS *m/z* 445 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(2,6-difluorobencil)-3-aminobenzoico (MW 453,483; ESMS *m/z* 454 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(4-(3,5-dimetilisoxazolil))-3-aminobenzoico (MW 436,505; ESMS *m/z* 437 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoico (MW 436,48; ESMS *m/z* 437 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoico (MW 472,461; ESMS *m/z* 473 $(M+H)^+$)

ácido N-(3,4-Bis-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoico (MW 454,349; ESMS *m/z* 455 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclobutiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 404,464; ESMS *m/z* 405 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclohexiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 432,517; ESMS *m/z* 433 $(M+H)^+$)

ácido N-(4-Metoxi-3-(2-(2-Piridiletoxi))fenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 455,512; ESMS *m/z* 456 $(M+H)^+$)

ácido N-(3,4-Dimetoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 364,399; ESMS *m/z* 365,2 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 378,426; ESMS *m/z* 379,2 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Isopropoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 392,453; ESMS *m/z* 393,2 $(M+H)^+$)

3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-carboxifenil)-N-(5-(2-cloropiridilmetil))anilina (MW 470,805)

3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-carboxifenil)-N-(3-(2-cloropiridilmetil))anilina (MW 470,805)

3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dimetilisoxazolil)metil)anilina (MW 454,374)

3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-carboxifenil)-N-(3-(4-cloropiridilmetil))anilina (MW 470,805)

3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-carboxi-4-clorofenil)-N-(3-piridilmetil))anilina (MW 470,805)

3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-carboxifenil)-N-(3-(4-metoxipiridilmetil))anilina (MW 466,385)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(3-(4-cloropiridilmetil))anilina (MW 452,935)

3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina (MW 505,25)

3-Ciclopentiloxi-4-hidroxi-N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 404,464)

4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi-N-(3-carboxi-4-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 454,908)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3-cloropiridilmetil))anilina (MW 452,935)

4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-piridilmetil)anilina (MW 420,463)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-piridilmetil)anilina (MW 418,49)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 452,935)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxi-3-metilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 432,517)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxi-3-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 436,48)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 452,935)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 436,48)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina (MW 487,381)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina (MW 487,381)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-(3-cloropiridilmetil))anilina (MW 452,935)

4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuriloxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina (MW 489,353)

4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuriloxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina (MW 489,353)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 448,516)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-metilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 432,517)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-nitrofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 463,487)

ácido N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 404,464; ESMS, m/z 405,2 (M+H)+)

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-cloro-3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 454,908; ESMS, m/z 455, 457 $(M+H)^+$)

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-fluorobencil)-4-aminobenzoico (MW 437,465; ESMS, m/z 438,1 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (MW 454,471; ESMS, m/z 455,1 $(M+H)^+$)

ácido N-(3,4-Dimetoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 364,399; ESMS, m/z 365,2 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 378,426; ESMS, m/z 379,2 $(M+H)^+$)

ácido N-[4-Metoxi-3-(1-propil)oxifenil]-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 392,453; ESMS, m/z 393,2 $(M+H)^+$)

ácido N-[4-Metoxi-3-(2-propil)oxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 392,453; ESMS, m/z 393,2 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclopropiletoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 418,49; ESMS, m/z 419,2 $(M+H)^+$)

ácido N-(3-Ciclobutilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (MW 418,49; ESMS, m/z 419,2 $(M+H)^+$).

87

EJEMPLO 14A

3-(tert-Butildimetilsililoxi)ciclopentanol

Hidruro de sodio (3,77 g, 0,094 mol, 60 % en aceite mineral) se agregó a una solución de 1,3-ciclopentanodiol (9,62 g, 0,094 mol) en 100 mL de THF. Se observó una leve eliminación de gas. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó cloruro de tert-butildimetilsililo (14,2 g, 0,094 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 500 mL de acetato de etilo y se lavó con 125 mL de K_2CO_3 10%, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se concentró y se secó al vacío para dar 20,3 g de producto crudo como un aceite incoloro. La purificación adicional sobre SiO_2 utilizando un gradiente de elución de EtOAc/hexanos 5% hasta EtOAc/hexanos 10% dio el compuesto deseado como un aceite incoloro (7,1 g, 35 % de rendimiento).

EJEMPLO 14B

3-(tert-Butildimetilsililoxi)-1-(4-toluensulfoniloxi)ciclopentano

Se mezclaron 3-(tert-Butildimetilsililoxi)ciclopentanol (4,8 g, 0,022mol) y 4,22 g (0,022 mol) de cloruro de tosilo con 45 mL de piridina y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La piridina se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El filtrado se concentró bajo vacío a sequedad para obtener 8,0 g de producto deseado crudo como un residuo rosado claro. El producto crudo se purificó sobre SiO_2 utilizando EtOAc en hexanos 3% como eluyente para dar dos lotes de material. El primer lote contenía 2,50 g de producto aproximadamente 90 % puro. El segundo lote contenía 2,66 g de producto deseado con una pureza mayor al 98%. El rendimiento combinado fue aproximadamente 60 %.

EJEMPLO 14C

N-(3-(3-tert-butildimetilsililoxi)ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de metilo

Se agregó 3-(tert-Butildimetilsililoxi)-1-(4-toluensulfoniloxi)ciclopentano (2,33 g, 6,28 mmol) a una solución de 1,76 g (4,83 mmol) de N-(3-(3-hidroxi)ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de metilo en 20 mL de N,N dimetilformamida. Se agregó NaH (0,231 g, 5,80 mmol, 60 % en aceite mineral) a la mezcla de reacción y luego se calentó a 75°C bajo nitrógeno durante la noche con agitación. El anaálisis por TLC mostró que la reacción se había completado. El DMF se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. El filtrado se concentró bajo vacío a sequedad para obtener 4,3 g producto deseado crudo como un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de elución desde EtOAc en hexanos 15% hasta EtOAc en hexanos20%. El compuesto deseado se obtuvo como un aceite anaranjado oscuro (1,3 g, 48 % de rendimiento).

EJEMPLO 14D

N-(3-(3-Hidroxi)ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de metilo

Se agregó HCl 2 N (3 mL) a una solución de 1,3 g (2,3 mmol) de N-(3-(3-tert-butildimetilsililoxi)-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de metilo en 60 mL de MeOH y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado, $NaHCO_3$ saturado y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El filtrado se concentró bajo vacío a sequedad para obtener 1,0 g producto deseado crudo como un sólido espumante marrón claro. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (2M NH_3 en MeOH: CH_2Cl_2 = 1,5: 98,5), el compuesto deseado

se obtuvo como un sólido espumante amarillo pálido (695 mg, 67 %) que se confirmó por ^{1}H NMR y masa.

EJEMPLO 15A

N-(2-(3-piridil)etil)-3-aminobenzoato de t-Butilo

A una mezcla de 244 mg de 3-(2-aminoetil)piridina (2,0 mmol) y 604 mg de 3-iodobenzoato de *t*-butilo (2,0 mmol) en 10 mL de tolueno se agregó 250 mg de t-butóxido de sodio (2,5 mmol), 30 mg de tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (0,1 mmol) y 50 mg de tris(dibencilidineacetona)dipaladio(0) (0,055 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h y se filtró a través de celite. El celite se lavó con 3 X 5 mL de tolueno y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando EtOAc en hexanos 35%-45% como eluyente para dar 103 mg de N-(2-(3-piridil)etil)-3-aminobenzoato de *t*-butilo como un aceite amarillo fuerte (17% de rendimiento).

EJEMPLO 15B

N-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(2-(3-piridil)etil)-3-aminobenzoato de *t*-Butilo

A una mezcla de 103 mg de N-(2-(3-piridil)etil)-3-aminobenzoato de *t*-butilo (0,35 mmol) y 200 mg de 3-ciclopentiloxi-4-metoxiiodobenceno (0,63 mmol) en 5 mL de tolueno se agregó 100 mg de t-butóxido de sodio (1,0 mmol), 15 mg de tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (0,05 mmol) y 25 mg de tris(dibencilidineacetona)dipaladio(0) (0,028 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h y se filtró a través de celite. El celite se lavó con 3 X 5 mL de tolueno y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando EtOAc en hexanos 30%-40% como eluyente para dar 48 mg de N-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(2-(3-piridil)etil)-3-aminobenzoato de *t*-butilo.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(2-(3-piridiletil))-3-aminobenzoico (MW 432,517; ESMS *m/z* 433 $(M+H)^+$)

EJEMPLO 16

3-Ciclopropilmetiloxi-4-difluorometoxi-N-(3-piridilmetil)-4'-(2H-tetrazol-5-il)difenilamina

Se disolvió 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)-4'-[2-(2-tetrahidropiranil)-2H-tetrazol-5-il]difenilamina (1,5 g, 0,26 mmol) en THF (5 mL) se agregaron y 3 mL de HCl 1N. Después de 6 h a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó hasta pH = 5 con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos en EtOAc se combinaron, se lavó con salmuera (50 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo crudo se cargó en una columna RediSep (10 g, gel de sílice) y el producto se eluyó utilizando un gradiente lineal desde MeOH en EtOAc 0% hasta MeOH en EtOAc 5% a lo largo de 20 min para dar 0,96 g de producto como un polvo blanco. ^{1}H NMR (CD_3OD) □ 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,65 (d, 1H, 8,0 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, 8,0 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,10-6,90 (m, 3H), 6,87 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 6,75 (t, 1H, J = 75,5 Hz), 5,14 (s, 2H), 3,82 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 1,23 (m, 1H), 0,60 (m, 2H), 0,33 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-4'-(2H-tetrazol-5-il)difenilamina

b)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3'-(2H-tetrazol-5-il)difenilamina

c)4-Metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)-4'-(2H-tetrazol-5-il)difenilamina

d)3-Ciclopropilmetiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-4'-(2H-tetrazol-5-il)difenilamina

e)4-Difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-((3*R*)-tetrahidrofuriloxi)-4'-(2H-tetrazol-5-il)difenilamina

f)3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)-4'-(2H-tetrazol-5-il)difenilamina

g)3-Ciclopropilmetiloxi-4-difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3'-(2H-tetrazol-5-il)difenilamina

h)Bis-3,4-difluorometoxi-*N*-(3-piridilmetil)-4'-(2H-tetrazol-5-il)difenilamina

i)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-cloro-4-(5-(2H)-tetrazolil)anilina (MW 478,938; ESMS *m/z* 479,0, 481,0 $(M+H)^+$)

j)N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-cloro-4-(5-(2H)-tetrazolil)anilina (MW 476,966; ESMS *m/z* 477,0, 478,9 $(M+H)^+$)

k)N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridil)metil)-4-(5-(2H)-tetrazolil)anilina (MW 513,383; ESMS *m/z* 513, 515, 517 $(M+H)^+$), and

l) N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-(MW 523,651; ESMS m/z 52 (M+H)+) piridilmetil)-4-(4-piperidinil)sulfonilanilina,

EJEMPLO 17 (Método A)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina

Método A. (Ref. Chan, D.M.T.; Monaco, K.L.; Wang, R.P.; Winters, M.P., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2933-2936.). Una suspensión de 207 mg de 4-metoxi-3-ciclopentiloxianilina, 280 mg de ácido fenilborónico, 182 mg de $Cu(OAc)_2$, 280 µL de Et_3N y 4,0 mL de CH_2Cl_2 se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla negra se filtró a través de sílice eluyendo con CH_2Cl_2, se concentró, y se purificó por cromatografía sobre SiO_2 utilizando EtOAc/Hexanos (15/85) como eluyente para dar 75 mg del producto deseado. ^1H NMR ($CDCl_3$) □ 7,26-7,20 (m, 2H), 6,94-6,63 (m, 6H), 5,50 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,89-1,54 (m, 8H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-Ciclopentiloxi-3',4-dimetoxidifenilamina

b)3'-Cloro-3-ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina

c)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'metildifenilamina

d)3-Ciclopentiloxi-4'-fluoro-4-metoxidifenilamina

e)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-vinildifenilamina

f)3'-Ciano-3-ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina

g)4'-Cloro-3-ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina

h)3-Ciclopentiloxi-4,4'-dimetoxidifenilamina

i)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-2'-metildifenilamina

j)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-metildifenilamina

k)2'-Cloro-3-ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina

l)3-Ciclopentiloxi-2',4-dimetoxidifenilamina

m)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-trifluorometildifenilamina

n)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-trifluorometildifenilamina

o)3-Ciclopentiloxi-2',5'-dimetil-4-metoxidifenilamina

EJEMPLO 17 (Método B)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina

Método B (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, *34*(17), 1348-1351.) Una mezcla de 207 mg de 3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina, 204 mg de iodobenceno, 115 mg de NaOtBu, 9 mg de $Pd_2(dba)_3$, 12 mg de P(*o*-tol)$_3$ y 7 mL de tolueno se combinó y se calentó con agitación hasta 100°C durante 4h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 25 mL de EtOAc y se lavó con 10 mL de H_2O, 10 mL de salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 utilizando EtOAc/hexanos (5/95) como eluyente para dar 84 mg del producto deseado.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-2',4'-dimetildifenilamina

b)3-Ciclopentiloxi-2',5'-dimetil-4-metoxidifenilamina

c)3-Ciclopentiloxi-2',3'-dimetil-4-metoxidifenilamina

d)3-Ciclopentiloxi-3',4'-dimetil-4-metoxidifenilamina

e)3-Ciclopentiloxi-3',4'-metilendioxidifenilamina

f)4'-*tert*-Butil-3-ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina

g)3-Ciclopentiloxi-3',4'-dicloro-4-metoxidifenilamina

h)3-Ciclopentiloxi-2',3'-dicloro-4-metoxidifenilamina

EJEMPLO 17 (Método C)

3-Ciclopentiloxi-2',4,5'-trimetoxidifenilamina

Método C. A una mezcla de $Pd(dppf)Cl_2$ (0,025 mmol, 5mol%), dppf (0,075 mmol, 3dppf/Pd) y NaOtBu (0,70 mmol, 1,4 equivalentes) y 1,0 mL THF se agregó 1-bromo-2,5-dimetoxibenceno (0,55 mmol, 1,1 equivalentes) seguido por 1,0 mL de una solución 0,5M de 3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina en THF. La mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas y se diluyó con éter y se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage Flash 12) eluyendo con EtOAc en hexanos 15%.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-piridilamina

b)3-Ciclopentiloxi-2',4',4-trimetoxidifenilamina

c)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-piridilamina

d)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-8-quinolinilamina

e)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-naftilamina

f)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-naftilamina

g)3-Ciclopentiloxi-4'-etil-4-metoxidifenilamina

h)3-Ciclopentiloxi-2'-fluoro-4-metoxi-5'-metildifenilamina

i)3-Ciclopentiloxi-3'-fluoro-4-metoxi-4'-metildifenilamina

j)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirimidinilamina

k)3-Ciclopentiloxi-3',5'-dicloro-4-metoxidifenilamina

l)3-Ciclopentiloxi-2'-etil-4-metoxidifenilamina

m)4'-Cloro-3-ciclopentiloxi-3'-fluoro-4-metoxidifenilamina

n)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-4-isoquinolinilamina

o)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirazinilamina

p)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-5-pirimidinilamina

q)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-isoquinolinilamina

r)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-quinolinilamina

s)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-4-piridilamina

t)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-3-piridilamina

u)*N*-(3-Ciclopropilmetiloxi-4-metoxifenil)-3-piridilamina

v)*N*-(3-Ciclopropilmetiloxi-4-difluorometoxifenil)-3-piridilamina

w)*N*-(4-Metoxi-3-(3*R*)-tetrahidrofuriloxifenil)-3-piridilamina

x)*N*-(4-Difluorometoxi-3-(3*R*)-tetrahidrofuriloxifenil)-3-piridilamina

y)*N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-aminobenzoato de etilo

z)3-Ciclopentiloxi-4'-(*N*,*N*-dimetilamino)-4-metoxidifenilamina

aa)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-(6-metoxipiridil)amina

bb)*N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-aminonicotinato de metilo

cc)*N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-6-aminonicotinato de *tert*-Butilo

dd)2'-Amino-3-ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina

ee)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-(1-ftalimido)difenilamina

ff)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-[2-(2-tetrahidropiranil)-2H-tetrazol-5-il]difenilamina

EJEMPLO 18 (Método A)

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-metildifenilamina

A una solución de 3-ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina (70 mg, 0,25 mmol) en 3 mL de THF a 0°C se agregó 0,55 mL de 0,5 M $KN(TMS)_2$ en tolueno. La solución se agitó a 0°C durante 0,5 h y se agregaron 2,0 equivalentes de iodometano y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Una vez completa la reacción según lo indicó el análisis por TLC, se agregaron 10 mL de EtOAc y la mezcla se lavó con 3 mL de H_2O, 3 mL de salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (Biotage flash 12) utilizando EtOAc en hexanos 5% como eluyente.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-Ciclopentiloxi-*N*-etil-4-metoxidifenilamina

b)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(1-propil)difenilamina

c)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-[1-(3-fenilpropil)]difenilamina

d)*N*-Benzil-3-ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina

e)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(4-piridilmetil)difenilamina

f)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-piridilmetil)difenilamina

g)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

h)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-[3-(3-piridil)-1-propil]difenilamina

i)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-etil-4-isoquinolinilamina

j)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-bencil-4-isoquinolinilamina

k)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-metil-4-isoquinolinilamina

l)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-propil-4-isoquinolinilamina

m)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(4-isoquinolinil)-*N*-(4-piridilmetil)amina

n)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(4-isoquinolinil)-*N*-(3-piridilmetil)amina

o)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-*N*-(5-pirimidinil)amina

p)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(2-pirazinil)-*N*-(3-piridilmetil)amina

q)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(2-piridil)-*N*-(3-piridilmetil)amina

r)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridil)-*N*-(3-piridilmetil)amina

s)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(4-piridil)-*N*-(3-piridilmetil)amina

t)*N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-6-aminonicotinato de *tert*-Butilo

u)*N*-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridil)-*N*-(3-piridilmetil)amina

v)*N*-(4-Metoxi-3-(3*R*)-tetrahidrofuriloxifenil)-*N*-(3-piridil)-*N*-(3-piridilmetil)amina

w)*N*-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-*N*-(3-piridil)-*N*-(3-piridilmetil)amina

x)*N*-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-*N*-(3-piridil)-*N*-(3-piridilmetil)amina

y)*N*-(4-Difluorometoxi-3-(3*R*)-tetrahidrofuriloxifenil)-*N*-(3-piridil)-*N*-(3-piridilmetil)amina

z)*N*-(4-Cloro-3-piridilmetil)-*N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(2-piridil)amina

aa)*N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(4-metil-3-piridilmetil)-*N*-(2-piridil)amina

bb)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(2-tiazolilmetil)difenilamina

cc)*N*-(2-Cloro-3-piridilmetil)-3-ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina

dd)*N*-(6-Cloro-3-piridilmetil)-3-ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina

EJEMPLO 18 (Método B)

***N*-4-Cloro-3-piridilmetil)-*N*-(3-ciclopentil-4-metoxifenil)-*N*-(2-piridil)amina**

A una solución de (3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-piridilamina (30 mg, 0,10 mmol) y clorhidrato de cloruro de 4-clopicolilo (50 mg, 0,25 mmol) disuelto en DMF (1 mL) se agregó hidruro de sodio (50 mg de a dispersión en aceite mineral 60%, 1,3 mmol) en pequeñas porciones. Después de agitar durante 1h a temperatura ambiente, la mezcla se volcó sobre 25 mL de agua helada. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL) y los extractos en EtOAc se combinaron, se lavó con salmuera (15 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo crudo se cargó en una columna RediSep (4,2 g, gel de sílice) y el producto se eluyó con EtOAc en hexanos

15% para dar 20 mg de producto como un sólido cristalino amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) □ 8,61 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,17 (d, 1H, 5,0 Hz), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,5), 6,75 (d, 1H, J = 8,5), 6,71 (s, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,42 (d, 1H, J = 8,6), 5,31 (s, 2H), 4,63 (p, 1H, J = 4,12 Hz), 3,83 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3,4-Bis(difluorometoxi)-*N*-(4-cloro-3-piridilmetil)-3'-(2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol-5-il)difenilamina

b)3,4-Bis(difluorometoxi)-*N*-(4-metil-3-piridilmetil)-3'-(2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol-5-il)difenilamina

c)3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(5-(2-cloropiridilmetil))anilina

d)3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(3-(2-cloropiridilmetil))anilina

e)3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(4-(3,5-dimetilisoxazolil)metil)anilina

f)3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(3-(4-cloropiridilmetil))anilina

g)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(3-(4-cloropiridilmetil))anilina

h)3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina.

EJEMPLO 19

3-Ciclopentiloxi-4-metoxianilino-*N*-(3-piridilmetil)-*N*-3-(4-piridil)benzamida

A una solución de ácido .V-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico (20 mg, 0,05 mmo) y pyBOP (40 mg. 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a temperatura ambiente se agregó diisopropiletilamina (20 µL, 0,11 mmol). Después de agitar durante 15 min, se agregó 4-aminopiridina (15 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se dejó en agitación 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con agua (2 x 15 mL) y salmuera (15 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo crudo se cargó en una columna RediSep (4,2 g, gel de sílice) y el producto se eluyó con un gradiente lineal desde EtOAc en hexanos 40% hasta EtOAc en hexanos 60% a lo largo de 15 min para dar 22 mg de producto. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,70-8,40 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, 9,0 Hz), 7,68-7,55 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 1H), 6,88 (d, 2H, J = 8,5), 6,80-6,65 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,66 (p, 1H, J = 4,1 Hz), 3,86 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxianilino)- V-(3-piridilmetil)-*N*-3-[3-(*N*,*N*-dimetilamino)prop-1-il]benzamida

b)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

c)3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxi-4'-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

d)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-(3-tetrahidrofuraniloxi)-difenilamina

EJEMPLO 20

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2:

a)4'-Amino-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

b)3'-Amino-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

c)3'-Amino-3-ciclopropilmetoxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

d)3'-Amino-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-[(3*R*)-tetrahidrofuriloxi]difenilamina

EJEMPLO 21

3-Ciclopentiloxi-4'-metansulfonilamino-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-difenilamina

A una solución de 4'-amino-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-difenilamina (47 mg, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a temperatura ambiente se agregó piridina (20 microlitros, 0,24 mmol) seguida por cloruro de metansulfonilo (15 microlitros, 0,18 mmol) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con éter (50 mL) y se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna (columna 4,2 g RediSep, gel de sílice) eluyendo con un gradiente lineal desde EtOAc en hexanos 45% hasta EtOAc en hexanos 60% a lo largo de 20 min para dar 41 mg de producto. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) □ 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,56 (d, 1H, 7,9 Hz), 7,16 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,80-6,60 (m, 6H), 4,82 (s, 2H), 4,56 (p, 1H, J = 4,0 Hz), 3,75 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-Ciclopentiloxi-3'-etansulfonilamino-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

b)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-(1-propansulfonilamino)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

c)3'-(1-Butansulfonilamino)-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

d)3'-Benzilsulfonilamino-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

e)3'-Acetamido-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

f)3-Ciclopentiloxi-4'-etansulfonilamino-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

g)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-(1-propansulfonilamino)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

h)3-Ciclopropilmetoxi-3'-etansulfonilamino-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

i)4-Difluorometoxi-3'-etansulfonilamino-*N*-(3-piridilmetil)-3-[(3R)-tetrahidrofuriloxi]difenilamina

EJEMPLO 22

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-hidroximetil-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

A una solución de *N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo (50 mg, 0,11 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó por goteo, con agitación, hidruro de diisobutilaluminio 2,5M en tolueno (0,4 mL, 1,00 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y el exceso de hidruro de diisobutilaluminio se fraguó agregando 5 gotas de EtOAc hasta la mezcla. La mezcla se concentró y el residuo se particionó entre CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavó con salmuera (50 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna (columna 4,2 g RediSep, gel de sílice) eluyendo con 300 mL de EtOAc en hexanos 50% y luego EtOAc 100% para dar 15 mg de producto. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) □ 8,51 (s, 1H), 8,40 (br, 1H), 7,58 (d, 1H, 7,9 Hz), 7,25-7,05 (m, 3H), 6,80-6,60 (m, 5H), 4,85 (s, 2H), 4,56 (p, 1H, J = 4,1 Hz), 4,50 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 7H), 1,65-1,45 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-hidroximetil-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

EJEMPLO 23

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-4'-(2H-tetrazol-5-il)difenilamina

A una solución de *N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzonitrilo (100 mg, 0,25 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaN_3 (163 mg, 2,5 mmol) y NH_4Cl (135 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó at 120 °C durante 6 h. La

mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos en EtOAc se combinaron, se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna RediSep (4,2 g, gel de sílice) y se eluyó con un gradiente lineal desde EtOAc en hexanos 50% hasta 75% para dar 12 mg de producto. ^1H NMR ($CDCl_3$) □ 12,50 (br, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (br, 1H), 7,86 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,75 (d, 1H, 7,8 Hz), 7,36 (m, 1H), 6,80-6,60 (m, 5H), 4,99 (s, 2H), 4,66 (p, 1H, J = 4,1 Hz), 3,84 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 7H), 1,65-1,45 (m, 2H).

EJEMPLO 24

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-(4-metil-1-piperazinilmetil)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

A una solución de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)difenilamina (100 mg, 0,20 mmol) en THF (5 mL) se agregó cuidadosamente, con agitación, hidruro de aluminio y litio (50 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min y se agregaron algunas gotas de EtOAc cuidadosamente para fraguar el hidruro en exceso. Se agregaron agua (50 mL) y CH_2Cl_2 (50 mL) y la mezclas se filtraron a través de Celite. La fase en CH_2Cl_2 se separó, se lavó con salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó en una columna ISCO RediSep (4,2 g, sílice) eluyendo con un gradiente desde MeOH en EtOAc 5% hasta MeOH en EtOAc 15% para dar 60 mg de producto como un aceite amarillo claro. ^1H NMR ($CDCl_3$) □ 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,65 (d, 1H, 7,9 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, 7,9 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,82-6,73 (m, 3H), 6,70-6,65 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,62 (p, 1H, J = 4,12 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,75-2,20 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-(4-metil-1-piperazinilmetil)*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

EJEMPLO 25

3'-Aminometil-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

A una solución de *N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzonitrilo (50 mg, 0,12 mmol) en THF (5 mL) se agregó cuidadosamente, con agitación, hidruro de aluminio y litio (20 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h y algunas gotas de agua se agregaron cuidadosamente para fraguar el hidruro en exceso. Se agregaron agua (50 mL) y CH_2Cl_2 (50 mL) y la mezclas se filtraron a través de Celite. La fase en CH_2Cl_2 se separó, se lavó con salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó en una columna ISCO RediSep (4,2 g, sílice) eluyendo con MeOH en EtOAc 10% para dar 20 mg de producto. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) □ 8,60 (s, 1H), 8,47 (br, 1H), 7,65 (d, 1H, 7,8 Hz), 7,26-7,10 (m, 2H), 6,90-6,65 (m, 6H), 4,94 (s, 2H), 4,63 (p, 1H, J = 4,1 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,29 (br, 2H), 1,86-1,70 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 2H).

EJEMPLO 26

3-Hidroxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

A una solución de 3-(*tert*-butildimetilsiloxi)-*N*-(3-piridilmetil)-4-metoxidifenilamina (1,20 g, 2,85 mmol) en THF (40 mL) a 0°C, se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1,0M en THF (10 mL, 10 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con éter (3 x 25 mL). Los extractos en éter se combinaron y se lavó con agua (3 x 25 mL) y salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se trituró con hexanos y se recogió por filtración al vacío para dar 0,85 g de producto. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) □ 8,58 (s,

1H), 8,46 (br, 1H), 7,67 (d, 1H, 7,8 Hz), 7,26-7,10 (m, 3H), 6,90-6,65 (m, 5H), 6,64 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,6 Hz), 6,53 (br, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3'-Cloro-3-hidroxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

b)*N*-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

c)N-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

d)N-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

e)3-Ciclopentiloxi-4-hidroxi-N-(3-(1,1-dimetiletoxi)carbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 460,571)

EJEMPLO 27 (Método B)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera a la descrita en el Ejemplo 1B:

a)3-[3-(4-Clorofenil)prop-1-iloxi]-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

b)3-[2-(4-Clorofenil)etoxi]-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

c)4-Metoxi-3-(4-fenoxibut-1-il)oxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

d)4-Metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-(3-tetrahidrofuriloxi)difenilamina

e)4-Metoxi-3-[3-(4-metoxifenil)prop-1-il]oxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

f)4-Metoxi-3-[3-(4-piridil)prop-1-il]oxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

g)4-Metoxi-3-[2-(4-metoxifenil)etoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

h)4-Metoxi-3-(4-fenilbut-1-il)oxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

i)4-Metoxi-3-[4-(4-metoxifenil)but-1-il]oxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

j)4-Metoxi-3-[4-(4-nitrofenil)but-1-il]oxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

k)4-Metoxi-3-[2-(2-piridil)etoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

l)4-Metoxi-3-[2-(4-piridil)etoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

m)4-Metoxi-3-[3-(2-piridil)prop-1-il]oxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

n)4-Metoxi-3-(2-metoxietoxi)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

o)3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

p)4-Metoxi-3-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

q)4-Metoxi-3-(1-metilpiperidin-4-il)oxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

r)4-Metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-[(3*S*)-tetrahidrofuriloxi]difenilamina

s)4-Metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-[(3*R*)-tetrahidrofuriloxi]difenilamina

t)3'-Cloro-4-metoxi-3-[2-(2-piridil)etoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

u)3'-Cloro-4-metoxi-3-[2-(4-piridil)etoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

v)3'-Cloro-4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

w)3'-Cloro-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-3-[(3*R*)-tetrahidrofuriloxi]difenilamina

x)3-Ciclohexiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

y)3-Cicloheptiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

z)3-(2-Ciclopropiletoxi)-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

aa)3-Ciclopentilmetoxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

bb)*N*-[3-(4-clorofenil)prop-1-iloxi-4-metoxifenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

cc)Etilo *N*-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de

dd) Etilo *N*-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de

ee)*N*-[3-(2-indaniloxi)-4-metoxifenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

ff)*N*-[4-metoxi-3-(3-tetrahidrofuriloxi)fenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

gg)*N*-[4-metoxi-3-((3R)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

hh)*N*-[3-(2-metoxietoxi)-4-metoxifenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

ii)*N*-[4-metoxi-3-(2-(2-piridil)etil)oxifenil]-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de etilo

jj)N-(3-Ciclobutiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

kk)N-(3-Ciclohexiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

ll)N-(3-Cicloheptiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

mm)N-(4-Metoxi-3-(4-piraniloxi)fenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

nn)N-(3-[2,2,2-Biciclooctanil]oxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

oo)N-(3-Ciclobutiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

pp)N-(3-Ciclohexiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

qq)N-(4-Metoxi-3-(2-(2-Piridiletoxi))fenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

rr)N-(3,4-Dimetoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

ss)N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

tt)N-(3-Isopropoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoato de tert-Butilo

uu)N-(3,4-Dimetoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

vv)N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

ww)N-[4-Metoxi-3-(1-propil)oxifenil]-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

xx)N-[4-Metoxi-3-(2-propil)oxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

yy)N-(3-Ciclopropiletoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo

zz)N-(3-Ciclobutilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de tert-Butilo.

EJEMPLO 27 (Método C)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera a la descrita en el Ejemplo 17A acoplando un fenol con un ácido borónico en lugar de acoplar una anilina con un ácido borónico:

a)4-Metoxi-3-(4-metoxifenoxi)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

b)4-Metoxi-3-fenoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

c)4-Metoxi-3-(4-metilfenoxi)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

d)3-(4-Clorofenoxi)-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

e) 3-[2-(4-Clorofenil)eteniloxi]-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

EJEMPLO 28

Los siguientes compuestos se prepararon de manera a la descrita en el Ejemplo 26:

a)3-Ciclopentiloxi-3'-hidroxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

b)3-Ciclopentiloxi-4'-hidroxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

c)3-Ciclopropilmetoxi-4'-hidroxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

EJEMPLO 29 (Método A)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera a la descrita en el Ejemplo 1A:

a)3'-(2-Bromoetoxi)-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

EJEMPLO 29 (Método B)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera a la descrita en el Ejemplo 1B:

a)3-Ciclopentiloxi-4'-(2-metoxietoxi)-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

b)3-Ciclopentiloxi-4'-(3-metil-1-butoxi)-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

c)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-4'-[(3*S*)-tetrahidrofuraniloxi]-difenilamina

d)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)-4'-[(3*R*)-tetrahidrofuraniloxi]-difenilamina

e)3-Ciclopentiloxi-4'-ciclopropilmetoxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

f)4'-Ciclohexiletoxi-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

g)4'-Ciclopentiletoxi-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

h)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

i)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

j)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

k)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[2-(1-pirrolidiniletoxi)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

l)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[2-(6-metilpiridil)metoxi)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

m)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[3-(1-metilpiperidinil)metoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

n)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[2-(1-metilpiperidinil)metoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

o)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[2-(5-oxopirrolidinil)metoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

p)4'-[1-(3-Bromopropil)oxi]-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

q)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[2-(*N*-ftalimido)etoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

EJEMPLO 30

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-[2-(1-piperidinil)etoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

A una solución de 3'-(2-bromoetoxi)-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina (17 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó carbonato de potasio (25 mg, 0,18 mmol) y piperidina (5 □L, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla se particionó entre agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna ISCO RediSep (4,2g, sílice) y la columna se eluyó con un gradiente lineal desde MeOH en EtOAc 5% hasta MeOH en EtOAc 15% para dar 11 mg de producto. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) □ 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 4,7), 7,64 (d, 1H, 8,2 Hz), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,06 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,45-6,35 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 4,64 (p, 1H, J = 4,1 Hz), 4,00 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,84 (s, 3H), 2,71 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,47 (m, 4H), 1,90-1,70 (m, 6H), 1,86-1,70 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

a)3-Ciclopentiloxi-3'-[2-(1-imidazolil)etoxi]-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

b)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-3'-[2-(1-metilpiperazin-4-il)etoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

c)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[3-(2-metilpiperazin-4-il)propoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

d)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[3-(1-metilpiperazin-4-il)propoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

e)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[3-(2-morfolin-4-iletilamino)propoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

f)4-Metoxi-3-(2-fenoxietoxi)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

g)3-[2-(4-Clorofenoxi)etoxi)-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

h)4-Metoxi-3-(2-pirrolidin-1-il)etoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

i)4-Metoxi-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

j)3-[2-(4-Clorofenilamino)etoxi]-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

EJEMPLO 31

4'-Aminoetoxi-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

A una solución de *N*-(3-piridilmetil)-3'-[2-(2-ftalimido)etoxi]-3-ciclopentiloxi-4-metoxidifenilamina (0,39 g, 0,69 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó hidrato de hidrazina (1,0 mL, 20 mmol). Después de 6 h a temperatura ambiente, se agregó EtOAc (50 mL) y el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna ISCO RediSep (10 g, sílice). La columna se lavó con MeOH en EtOAc 10% (200 mL) y el producto se eluyó con MeOH en EtOAc 50% para dar 0,21 g. ^1H NMR ($CDCl_3$) □ 8,55 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,62 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,20-7,10 (m, 1H), 6,91 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,50-6,35 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,54 (p, 1H, J = 4,1 Hz), 3,90 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 8H), 1,65-1,45 (m, 2H).

EJEMPLO 32

Los siguientes compuestos se prepararon de manera a la descrita en el Ejemplo 21:

a)3-Ciclopentiloxi-4'-(2-metansulfonilamino)etoxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

b)3-Ciclopentiloxi-4'-(2-etansulfonilamino)etoxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

c)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[2-(2-propansulfonilamino)etoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

d)3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-4'-[2-(1-propansulfonilamino)etoxi]-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

e)4'-[2-(1-Butansulfonilamino)etoxi]-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina

EJEMPLO 33

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-morfolinil)anilina

A una mezcla de 100 mg de N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-bromoanilina (0,22 mmol) y 57 mg de morfolina (0,66 mmol) en 5 mL de tolueno se agregaron 66 mg de t-butóxido de sodio (0,66 mmol) y una mezcla de 12 mg de tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio y 18 mg de tris(dibencilidineacetona)dipaladio(0). La mezcla se agitó durante 16 h y se filtró a través de celite. El celite se lavó con 3 X 5 mL de tolueno y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en hexanos 85%-90% para dar 21 mg de N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-morfolinil)anilina. [*MW* 461,559; ESMS *m/z* 462 $(M+H)^+$]

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilox fenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-N-metil-1-piperazinil)anilina [MW 474,602; ESMS *m/z* 475 $(M+H)^+$]

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(1-piperazinil)anilina [MW 460,575; ESMS *m/z* 461,1 $(M+H)^+$]

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N,N-dietilamino)anilina [MW 447,576; ESMS *m/z* 448 $(M+H)^+$]

EJEMPLO 33A

N-metilpiperazin-N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(1-piperazinil)anilina

A una mezcla de 100 mg de N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-bromoanilina (0,22 mmol) y 90 mg de 1-t-butoxicarbonilpiperazina (0,50 mmol) en 5 mL de tolueno se agregó 50 mg de t-butóxido de sodio (0,5 mmol), 15 mg de tri-t-butilfosfonio tetrafluoroborato de (0,05 mmol) y 25 mg de tris(dibencilidineacetona)dipaladio(0) (0,028 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h y se filtró a través de celite. El celite se lavó con 3 X 5 mL de tolueno y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en hexanos 75%. El residuo purificado se recogió en TFA en diclorometano 20% y se dejó en reposo durante la noche y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc y agua y la fase acuosa se ajustó hasta pH = 7 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase en EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH en EtOAc 5%-15% para dar 10 mg de producto como una espuma marrón.

EJEMPLO 34

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metanosulfonilanilina

A una mezcla de 350 mg de mCPBA y 60 µL de TFA en 10 mL de diclorometano a 0°C, se agregó una solución de 300 mg de N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminotioanisol en 5 mL de diclorometano. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 30 min y se particionó entre diclorometano y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se

concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 85%-95% EtOAc en hexanos para dar 25 mg de N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metansulfonilanilina como un sólido color marrón. [MW 454,544; ESMS *m/z* 455 $(M+H)^+$]

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito:

N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metilsulfonilanilina como un sólido color marrón. [MW 454,544; ESMS m/z 455 (M+H)+]

EJEMPLO 35

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina

A una solución de ácido N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico (140 mg, 0,33 mmol), metansulfonamida (38 mg, 0,40 mmol), y DMAP (49 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente se agregó EDCI (77 mg, 0,40 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla se particionó entre agua (25 mL) y EtOAc (25 mL) y el pH se ajustó a 5-6 con HCl 1,0N. El EtOAc se separó, se lavó con salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente lineal desde MeOH en EtOAc 0% hasta 10% para dar N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina (84 mg, 50% de rendimiento).). ^1H NMR (300 MHz) □ 8,54 (br,1H), 8,46 (br,1H), 7,70 (d,J=8,9 Hz, 2H), 7,60 (d,J=7,8 Hz, 1H), 7,3-7,2 (m,1H), 6,9-6,8 (m,2H), 6,7-6,6 (m,3H), 4,94 (s,2H), 4,84 (m,1H), 4,0-3,8 (m,7H), 3,34 (s,3H), 2,08 (m,2H).

Se preparan de manera análoga:

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 495,597	ESMS 496,2 (M+H)+	m/z
N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(2-metilfenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 571,695	ESMS 572,2 (M+H)+	m/z
N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-fenilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 557,668	ESMS 558,3 (M+H)+	m/z
N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 557,668	ESMS 558,3 (M+H)+	m/z
N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 495,597	ESMS 496,3 (M+H)+	m/z
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 577,63	ESMS 578 (M+H)+	m/z
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 628,53	ESMS 628, 629 (M+H)+	m/z
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 566,459	ESMS 567,9 (M+H)+	m/z
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-etilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 511,596	ESMS 512,2 (M+H)+	m/z
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 577,63	ESMS 578,2 (M+H)+	m/z
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-metoxifenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 589,666		
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 594,085	ESMS 594,2	m/z 596,2

		(M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 533,549	
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 595,62	
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 559,64	ESMS m/z 559,9 (M+H)+
N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-3-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 593,648	ESMS m/z 594,1 (M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 533,549	
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-fenilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 595,62	
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 630,065	ESMS m/z 629,9 632,0 (M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 613,61	ESMS m/z 614 (M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 631,601	ESMS m/z 632,1 (M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 631,601	ESMS m/z 632,1 (M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(1,1-dimetiletil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 575,63	ESMS m/z 576,1 (M+H)+

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(5-cloro-2-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 636,094	ESMS m/z 636,0 638,0 (M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 601,648	ESMS m/z 602 (M+H)+
N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 593,527	ESMS m/z 594,1 (M+H)+
N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 593,527	ESMS m/z 594,1 (M+H)+
N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 609,982	ESMS m/z 610,2 612,0 (M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-cianofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 620,63	ESMS m/z 621,1 (M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 613,61	ESMS m/z 614,1 (M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 601,648	ESMS m/z 602 (M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 613,61	ESMS m/z 614 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-cianofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 584,65	ESMS m/z 585,1 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(2,6-difluorobencil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 612,622	
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 577,63	ESMS m/z 578,2 (M+H)+

4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	577,63	578,2 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo:ifenil)-N-(3-piridilmetil)-	MW	ESMS m/z
4-(2,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	595,62	596,1 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo:ifenil)-N-(3-piridilmetil)-	MW	ESMS m/z
4-(3,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	595,62	596,1 (M+H)+
N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-	MW	ESMS m/z
clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	578,086	578,1 580,1 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo:ifenil)-N-(3-	MW	ESMS m/z
fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	594,632	595,1 (M+H)+
N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-	MW	ESMS m/z
fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	561,631	562,1 (M+H)+
N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-	MW	ESMS m/z
fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	561,631	562,1 (M+H)+
N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-	MW	ESMS m/z
piridilmetil)-4-etilsulfonilaminocarbonilanilina	547,576	548,1 (M+H)+
N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-	MW	ESMS m/z
(3-cianofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	618,658	619,1 (M+H)+
N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-	MW	ESMS m/z
(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	611,638	612,2 (M+H)+
N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-	MW	ESMS m/z
(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	611,638	612,1 (M+H)+
N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-	MW	ESMS m/z
(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	628,093	628,2 630,1 (M+H)+

N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 553,583	ESMS m/z 554,1 (M+H)+
N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 513,466	ESMS m/z 514 (M+H)+
N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-etilsulfonilaminocarbonilanilina	MW 495,597	
N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 535,593	
N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 552,048	ESMS m/z 552,0 554,1 (M+H)+
N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 553,583	ESMS m/z 554,1 (M+H)+
N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina	MW 523,631	ESMS m/z 524,1 (M+H)+

EJEMPLO 36

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(aminosulfonil)anilina

Se recogió N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)sulfonilanilina (0,533g, 1,0 mmol) en TFA (90 mL) y agua (30 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 2h y se concentró al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc (100 mL) y $NaHCO_3$ sat. aq. (100 mL). El EtOAc layer se separó, se lavó con salmuera (50 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente lineal de MeOH en EtOAc 0-10% para dar N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-

piridilmetil)-4-(aminosulfonil)anilina (0,29 g, 64% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz) □ 8,56 (br,1H), 8,52 (br,1H), 7,66 (d,J=9,0 Hz, 2H), 7,70-7,55 (m,1H), 7,30-7,25(m,1H), 6,95-6,80 (m,2H), 6,7-6,3 (m,3H), 4,95 (s,2H), 4,93 (s,2H), 4,85 (m,1H), 4,0-3,8 (m,7H), 2,11 (m,2H).

EJEMPLO 37

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilcarbonilaminosulfonilanilina

A una solución de N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(aminosulfonil)anilina (45 mg, 0,1 mmol), ácido acético (12 mg, 0,2 mmol), y DMAP (26 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente se agregó EDCI (40 mg, 0,2 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla se particionó entre agua (25 mL) y EtOAc (25 mL) y el pH se ajustó a 5-6 con HCl 1,0N. El EtOAc se separó, se lavó con salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente lineal desde 0% hasta 10% MeOH en EtOAc para dar N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilcarbonilaminosulfonilanilina (19 mg, 39% de rendimiento).). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) □ 8,51 (br,1H), 8,47 (br,1H), 7,72 (d,J=7,5 Hz,1H), 7,60 (d,J=9,0 Hz,2H), 7,4-7,3 (m,1H), 7,01 (d,J=9,3 Hz,1H), 6,9-6,8 (m,2H), 6,73 (d,J=9,0 Hz,2H), 4,95 (s,2H), 4,80 (m,1H), 3,9-3,7 (m,7H), 2,08 (m,2H), 1,86 (s,3H).

Se preparan de manera análoga:

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-ciclopentilmetilcarbonilaminosulfonilanilina	MW 565,688	ESMS m/ 566,1 (M+H)+
N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)carbonilaminosulfonilanilina	MW 577,63	ESMS m/z 57 (M+H)+

322

323

~~113~~

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(1-etil-5-metilpirazol-4-il)carbonilaminosulfonilanilina	MW 591,686	ESMS m/z 59 (M+H)+

EJEMPLO 38

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-hidroximetilanilina

A un recipiente que contenía 38 mg (0,090 mmol) de ácido N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico se agregó 2 mL de THF seco. Esta mezcla se ubicó bajo argón y se agregaron 50 µL de BH_3-SMe_2. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego se agregó, 0,1 mL de agua y la mayor parte del solvente se eliminó y a continuación se agregó 5 mL de acetato de etilo. El sólido blanco resultante se filtró y el solvente se eliminó para dar N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-hidroximetilanilina (23 mg, 0,057 mmol) como un aceite transparente.

Se preparan de manera análoga:

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-hidroximetilanilina (MW 442,46; ESMS, m/z 443,1 (M+H)+),

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-hidroximetilanilina (MW 406,479; ESMS, m/z 407,2 (M+H)+).

Ejemplo 39

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-aminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

A una solución de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (50 mg, 0,125 mmol) en 1 mL de DMF a temperatura ambiente se agregó 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) (50 mg, 0,20 mmol). La mezcla se calentó levemente hasta que todo se encontrara en la solución, luego se enfrió a temperatura

ambiente y se agitó durante 1h. Se agregaron 5 gotas de hidróxido de amonio (28-30%) y la mezcla se agitó durante otra hora. La mezcla se particionó entre agua (25 mL) y EtOAc (25 mL). La fracción en EtOAc se separó, se lavó con salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente lineal desde MeOH en EtOAc 0% hasta 10% para dar 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-aminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (28 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. EIMS (*m/z*) = 418 $(M+H)^+$

Se preparan de manera análoga:

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-metilaminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 431,533),

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-(2-hidroxietil)aminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (MW 461,559).

Ejemplo 40

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(3-(4-metoxipiridilmetil))anilina

A una solución de 3,4-bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(3-(4-cloropiridilmetil))anilina (20 mg, 0,042 mmol) en N-metilpirrolidinona (1 mL) se agregó metanol (1 mL) y metóxido de sodio (25 mg, 0,46 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C en un tubo sellado durante 16h. La mezcla se particionó entre agua (25 mL) y EtOAc (25 mL). La fracción en EtOAc se separó, se lavó con salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente lineal desde MeOH en EtOAc 0% hasta 10% para dar 3,4-bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(3-(4-metoxipiridilmetil))anilina (5 mg, 26% de rendimiento) como un sólido color marrón. EIMS (*m/z*) = 467 $(M+H)^+$

Se prepara de manera similar:

3,4-Bis(difluorometoxi)-N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(3-(4-metoxipiridilmetil))anilina.

Ejemplo 41

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-fenil-N-(3-(2-etoxipiridilmetil))anilina

Se disolvió 3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-fenil-N-(3-(2-cloropiridilmetil))anilina (30 mg, 0,074 mmol) en KOH etanólico 2M (2 mL) y se calentó a 120 °C un tubo sellado durante 16h. La mezcla se particionó entre agua (25 mL) y EtOAc (25 mL). El EtOAc se separó, se lavó con salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en hexanos 15% para dar 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-N-fenil-N-(3-(2-etoxipiridilmetil))anilina (32 mg, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. EIMS (*m/z*) = 419 $(M+H)^+$; (MW 418,534).

Ejemplo 42

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-amino-3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

Una solución de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-nitrofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (200 mg, 0,43 mmol) en 20 mL de EtOAc y 5 mL de EtOH se hidrogenó a presión atmosfética sobre 20 mg de PtO_2 con agitación durante 16 horas. El catalizador se eliminó por filtration y la solución se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO_2 utilizando MeOH/DCM (1/10) como eluyente. El residuo oleoso se purificó adicionalmente por trituración con 1 mL de CH_3CN para dar 52 mg (28% de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 43

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-acetamido-3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)anilina

Una solución de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-nitrofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina (200 mg, 0,43 mmol) en 35 mL de EtOAc y 0,1 mL (1,08 mmol) de anhídrido acético se hidrogenó a presión atmosférica sobre 20 mg de PtO_2 con

agitación durante 16 horas. El catalizador se eliminó por filtration y la solución se concentró. El residuo se particionó entre 50 mL de DCM y 100 mL de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO_2 utilizando MeOH/DCM (1/20) como eluyente para dar 105 mg (51% de rendimiento) del compuesto del título.

EJEMPLO 44

Medición en vitro de la Inhibición de la actividad de fosfodiesterasa de Tipo 4

Se obtuvo PDE4 humana de células Sf9 infectadas con baculovirus que expresaban la enzima recombinante. El cADN que codificaba hPDE-4D6 se subclonó en un vector baculovirus.

Se infectaron células de insecto (Sf9) con el baculovirus y se cultivaron las células hasta que se expresó la proteína. Las células infectadas con baculovirus se lisaron y el lisado se utilizó como fuente de enzima hPDE-4D6. La enzima se purificó parcialmente usando una cromatografía de intercambio de iones con DEAE. Dicho procedimiento se podía repetir usando cADN que codificaba otras enzimas PDE-4.

Ensayo:

Las fosfodiesterasas de Tipo 4 convirtieron el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) a 5'-adenosina monofosfato (5'-AMP). La nucleotidasa convierte 5'-AMP a adenosina. Por lo tanto la actividad combinada de la PDE4 y la nucleotidasa convierte el cAMP a adenosina. La adenosina se separa fácilmente del cAMP utilizando columnas de alúmina neutra. Los inhibidores de fosfodiesterasa bloquean la conversión de cAMP a adenosina en este ensayo; por lo tanto, los inhibidores de PDE4 causan una disminución de la adenosina.

Se combinaron lisados de células (40µl) que expresaban hPDE-4D6 con 50µl de la mezcla del ensayo y 10µl de inhibidores y se incubaron durante 12 minutos a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de los componentes del ensayo

fueron: 0,4µg de enzima, Tris-HCl 10mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 10mM, cAMP 3µM, 0,002 U de 5'-nucleotidasa, y 3 x 10^4 cpm de [3H]cAMP. La reacción se detuvo agregando 100µl de HCl 5mN en ebullición. Desde cada cavidad se transfirió una alícuota de 75µl de mezcla de reacción a unas columnas de alúmina (Multiplate; Millipore). Se eluyó adenosina marcada en una OptiPlate centrifugando a 2000rpm durante 2 min; se agregaron a la OptiPlate 150µl por cavidad de fluido de centelleo. La placa se selló, se agitó durante aproximadamente 30 min, y se determinaron las cpm de [^{3}H] adenosina usando un Wallac Triflux®.

Todos los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO al 100% y se diluyeron en la muestra de ensayo de tal manera que la concentración final de DMSO fuera del 0,1%. El DMSO no afecta la actividad de la enzima a dicha concentración.

Una disminución de la concentración de adenosina es indicativa de la inhibición de la actividad de PDE. Los valores pIC_{50} se determinaron analizando entre 6 y 12 concentraciones de compuesto dentro del rango entre 0,1nM y 10,000nM y luego graficando la concentración de la droga contra la concentración de ^{3}H-adenosina. Se utilizó software de regresión no lineal (Assay Explorer®) para estimar los values de pIC_{50}.

EJEMPLO 45 (Método A)

Reacción pasiva a estímulos negativos en ratas, un ensayo en vivo del aprendizaje y la memoria

La prueba se llevó a cabo según se ha definido precedentemente (Zhang, H.-T., Crissman, A. M., Dorairaj, N. R., Chandler, L. J., y O'Donnell, J. M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 198-204.). El aparato (Modelo E10-16SC, Coulboum Instruments, Allentowr, PA) consistía en una cámara de dos compartimientos con un compartimiento iluminado conectado a un compartimiento oscuro mediante una puerta de guillotina. El piso del compartimiento oscuro consistía

en varillas de acero inoxidable a través de las cuales se podía administrar un shock eléctrico en los pies desde una fuente de corriente continua. Todos los grupos experimentales se acostumbraron antes al aparato el día antes de comenzar el experimento. Durante el entrenamiento, la rata (Machos Spraque-Dawley (Harlan) que pesaban entre 250 y 350g) se ponía en el compartimiento iluminado de espaldas a la puerta de guillotina cerrada durante 1 minuto antes de levantar la puerta. Se registró la latencia para entrar al compartimiento oscuro. Después que la rata entraba al compartimiento oscuro, la puerta se cerraba y se le administraba un shock eléctrico de 0,5mA durante 3 segundos. Veinticuatro horas después, se le administraron a la rata 0,1mg/kg de MK-801 o solución salina, 30 minutos antes de la inyección de solución salina o compuesto de prueba (dosificado a entre 0,1 y 2,5mg/kg, i.p.), que fue 30 minutos antes de comenzar la prueba de retención. La rata se volvió a poner en el compartimiento iluminado con la puerta de guillotina abierta. Se registró la latencia para entrar el compartimiento oscuro durante hasta 180 segundos, después de cuyo tiempo terminó la prueba.

Todos los datos se analizaron por análisis de variancia (ANOVA); las comparaciones individuales se hicieron usando tests de Kewman-Keuls. Las ratas sin experiencia en la prueba requirieron menos de 30 segundos, en promedio, para cruzar desde el compartimiento iluminado hasta el compartimiento oscuro. Sin embargo, 24 horas después de la exposición al shock eléctrico, la mayoría de las ratas pretratadas con vehículo no volvió a entrar al compartimiento oscuro; la latencia promedio aumentó hasta en 175 segundos ($p < 0,001$). El pretratamiento con MK-801 (0,1mg/kg) redujo marcadamente dicha latencia en comparación con el vehículo ($p<0,001$). Dicho efecto amnésico de MK-801 se revirtió de una manera estadísticamente significativa mediante los compuestos de prueba de manera dependiente de la dosis. (por ejemplo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)

difenilamina, Rango de dosis efectiva = 0,5 a 2,5 mg/kg, i.p.; y ácido *N*-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico, rango de dosis efectiva = 0,1 a 2,5 mg/kg, ip).

EJEMPLO 45 (Método B)

Prueba de laberinto de ramas radiales en ratas, una prueba en vivo de aprendizaje y memoria

La prueba se llevó a cabo según se ha definido precedentemente (Zhang, H.-T., Crissman, A. M., Dorairaj, N. R., Chandler, L. J., y O'Donnell, J. M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23 198-204.). Cinco días después del alojamiento inicial, se pusieron las ratas (machos Spraque-Dawley (Harlan) que pesaban entre 250 y 350g) en el laberinto de ocho ramas radiales (cada rama media 60x10x12cm de alto; el laberinto estaba elevado 70cm sobre el piso) para su aclimatación durante dos días. Después se pusieron las ratas individualmente en el centro del laberinto durante 5 minutos poniendo granos de alimento cerca de los recipientes para alimento, y luego, el día siguiente, en los recipientes en los extremos de las ramas; se realizaron 2 sesiones al día. Después, se puso un grano de alimento en cada una de cuatro ramas seleccionados al azar. La rata se restringió a la plataforma central (26cm de diámetro) durante 15 segundos y luego se le permitió moverse libremente a través de todo el laberinto hasta que recogió todos los granos de alimento o hasta que pasaron 10 minutos, lo que sucediese antes. Se registraron cuatro parámetros: 1) errores de la memoria de trabajo, es decir, entradas a las ramas con alimento que ya habían sido visitadas durante la misma prueba; 2) errores de la memoria de referencia, es decir, entradas a ramas sin alimento; 3) total de entradas a ramas del laberinto; y 4) la duración de la prueba (segundos), es decir, el tiempo que tardó en recoger todos los gránulos en el laberinto. Si el error de la memoria de trabajo era cero y el error promedio de la memoria de referencia era menor de una en cinco

pruebas sucesivas, se comenzaban las pruebas de la droga en las ratas. Se inyectó MK-801 o solución salina 15 minutos antes del vehículo o agente de prueba, que se suministró 45 minutos antes de la prueba. Los experimentos se llevaron a cabo en una habitación iluminada, que contenía varias pistas visuales exteriores al laberinto.

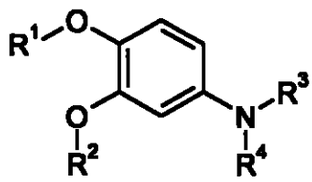
Todos los datos se analizaron mediante un análisis de variancia (ANOVA); las comparaciones individual se hicieron usando tests de Kewman-Keuls. En comparación con el control, el MK-801 (0,1mg/kg, i.p.) aumentó las frecuencias de los errores tanto de la memoria de trabajo y como de referencia ($p< 0,01$). Dicho efecto amnésico del MK-801 sobre la memoria de trabajo se revirtió de una manera estadísticamente significativa mediante la administración de los compuestos de prueba de la presente de una manera dependiente de la dosis (por ejemplo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-*N*-(3-piridilmetil)difenilamina, Dosis efectiva = 2,5 mg/kg, i.p.; $p<0,01$)

Los ejemplos precedentes se pueden repetir con éxito similar sustituyendo los reactivos que se describen de manera genérica o específicamente y/o las condiciones operativas de la presente invención por aquellas que se utilizan en los ejemplos precedentes.

Aunque la invención se ha ilustrado con respecto a la producción y a compuestos en particular, es evidente que se pueden hacer variaciones y modificaciones a la invención sin apartarse del espíritu o el alcance de la invención.

Reivindicaciones

1.Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de la Fórmula I:



donde

R^1 es H;

R^2 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que es lineal o ramificado y que está nsustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, ciano C_{1-4}-alcoxi, oxo o sus combinaciones, y donde opcionalmente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplaza en cada caso por -CH=CH- o -C/C-,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, ciano, o sus combinaciones,

arilalquilo en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5

átomos de carbono, donde el radical arilalquilo está insustituido o está sustituido en la porción arilo una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro ciano, metilendioxi, etilendioxi, o sus combinaciones, y donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi hidroxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

un grupo heterocíclico que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo es ramificada o no ramificada y tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, OCF_3, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -

O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones;

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, ciano, C_{1-4}-alcoxi, o sus combinaciones,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, y que está insustituido o sustituido en la porción carbocíclica una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones, y la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, C_{1-4}-alcoxi, ciano o sus combinaciones,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo, o

grupo heteroarilalquilo, donde la porción heteroarilo puede estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heteroarilalquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo,

CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

R^4 es H,

cicloalquilo con entre 3 y 10, preferentemente entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, pirrolilo, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo), hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5-L-, o sus combinaciones, o

heteroarilo con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un heteroátomo, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5-L-, o sus combinaciones;

R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones,

alquilamino o dialquilamino donde cada porción alquilo tiene en forma independiente entre 1 y 8 átomos de carbono,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido, preferentemente en la porción carbocíclica, una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxi, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el

radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde uno o más grupos $-CH_2-$ se reemplaza cada uno opcionalmente por -O-, -S-, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, -

NR^6SO_2-, -CO-, $-NR^6CO$-, $-CONR^6$-, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, o -NHCSNH- y

R^6 es H,

alquilo con entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones;

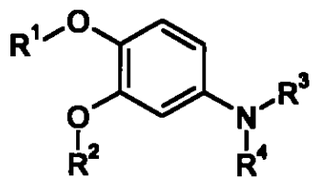
donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo;

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

donde al menos uno de R^3 y R^4 es distinto de H; y

sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es H o alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está nsustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

R^2 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, ciano C_{1-4}-alcoxi, oxo o sus combinaciones, y donde opcionalmente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplaza en cada caso por -CH=CH- o -C/C-,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, ciano, o sus combinaciones,

arilalquilo en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, donde el radical arilalquilo está insustituido o está

sustituido en la porción arilo una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro ciano, metilendioxi, etilendioxi, o sus combinaciones, y donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

un grupo heterocíclico que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo es ramificada o no ramificada y tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, OCF_3, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -

O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones;

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, ciano, C_{1-4}-alcoxi, o sus combinaciones,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, y que está insustituido o sustituido en la porción carbocíclica una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones, y la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, C_{1-4}-alcoxi, ciano o sus combinaciones,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo, o

grupo heteroarilalquilo, donde la porción heteroarilo puede estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heteroarilalquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo,

CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

R^4 es cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones,

alquilamino o dialquilamino donde cada porción alquilo tiene en forma independiente entre 1 y 3 átomos de carbono,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido, preferentemente en la porción carbocíclica, una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxi, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos

de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde uno o más grupos $-CH_2-$ se reemplaza cada uno opcionalmente por -O-, -S-, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, -CO-, $-NR^6CO-$, $-CONR^6-$, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, o -NHCSNH-; y

R^6 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones;

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo;

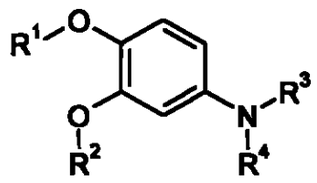
arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi,

carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

donde al menos uno de R^3 y R^4 es distinto de H; y

sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

3.Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es H o alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

R^2 es alquilo con entre 7 y 12 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, ciano, C_{1-4}-alcoxi, oxo o sus combinaciones, y donde opcionalmente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplaza en cada caso por -CH=CH- o -C/C-,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, ciano, o sus combinaciones,

arilalquilo en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, donde el radical arilalquilo está insustituido o está sustituido en la porción arilo una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, metilendioxi, etilendioxi, o sus combinaciones, y donde en la porción alquilo uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos $-CH_2-$ se reemplaza cada uno opcionalmente por -O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono,

que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi; nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo es ramificada o no ramificada y tiene entre 1 y 5

átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, OCF_3, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones;

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, ciano, C_{1-4}-alcoxi, o sus combinaciones,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, y que está insustituido o sustituido en la porción carbocíclica una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones, y la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, C_{1-4}-alcoxi, ciano o sus combinaciones,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo, o

grupo heteroarilalquilo, donde la porción heteroarilo puede estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heteroarilalquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

R^4 es

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo hidroximetilo), ácido hidroxámico, pirrolilo, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5-L-, o sus combinaciones, o

heteroarilo con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un heteroátomo, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5-L-, o sus combinaciones;

R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones,

alquilamino o dialquilamino donde cada porción alquilo tiene en forma independiente entre 1 y 8 átomos de carbono,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido, preferentemente en la porción carbocíclica, una o más veces por halógeno, alquilo, alcox , nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxi, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo,

que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde uno o más grupos $-CH_2-$ se reemplaza cada uno opcionalmente por -O-, -S-, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, -

NR^6SO_2-, -CO-, $-NR^6CO$-, $-CONR^6$-, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, o -NHCSNH-; y

R^6 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones;

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo;

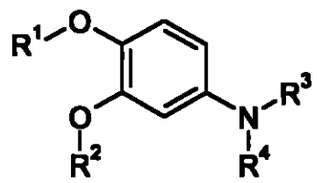
arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

donde al menos uno de R^3 y R^4 es distinto de H; y

sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos

con la condición de que R^4 está al menos monosustituido por R^5-L en donde L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde al menos un grupo $-CH_2$- se reemplaza por $-SO_2NR^6$- o $-NR^6SO_2$-.

4.Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es H o alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno (por ejemplo, CH_3, CHF_2, CF_3, etc.);

R^2 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, ciano, C_{1-4}-alcoxi, oxo o sus combinaciones, y donde opcionalmente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplaza en cada caso por -CH=CH- o -C/C-,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, ciano, o sus combinaciones,

arilalquilo en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, donde el radical arilalquilo está insustituido o está

sustituido en la porción arilo una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, metilendioxi, etilendioxi, o sus combinaciones, y donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcox , hidroxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo es ramificada o no ramificada y tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, e grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, OCF_3, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -

O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones;

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, ciano, C_{1-4}-alcoxi, o sus combinaciones,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, y que está insustituido o sustituido en la porción carbocíclica una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones, y la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, C_{1-4}-alcoxi, ciano o sus combinaciones,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo, o

grupo heteroarilalquilo, donde la porción heteroarilo puede estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heteroarilalquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo,

CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

R^4 es H,

cicloalquilo con entre 3 y 10, preferentemente entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, pirrolilo, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5-L-, o sus combinaciones, o

heteroarilo con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un heteroátomo, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5-L-, o sus combinaciones;

R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones,

alquilamino o dialquilamino donde cada porción alquilo tiene en forma independiente entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido, preferentemente en la porción carbocíclica, una o más veces por halógeno, alquilo, alcox , nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxi, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo,

que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde uno o más grupos $-CH_2-$ se reemplaza cada uno opcionalmente por -O-, -S-, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, -

NR^6SO_2-, -CO-, $-NR^6CO$-, $-CONR^6$-, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, o -NHCSNH-; y

R^6 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones;

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo;

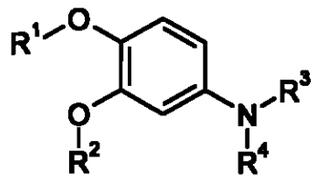
arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

donde al menos uno de R^3 y R^1 es distinto de H; y

sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos,

con la condición de que R^4 está al menos monosustituido por R^5-L en donde L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde al menos un grupo $-CH_2-$ se reemplaza por $-NR^6-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, $-NR^6CO-$, o $-CONR^6-$ y R^5 es arilo o arilalquilo que en cada caso está sustituido o insustituido.

5.Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es H o alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

R^2 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, ciano, C_{1-4}-alcoxi, oxo o sus combinaciones, y donde opcionalmente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplaza en cada caso por -CH=CH- o -C/C-,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, ciano, o sus combinaciones,

arilalquilo en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5

átomos de carbono, donde el radical arilalquilo está insustituido o está sustituido en la porción arilo una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, metilendioxi, etilendioxi, o sus combinaciones, y donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo es ramificada o no ramificada y tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, OCF_3, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -

O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones;

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, ciano, C_{1-4}-alcoxi, o sus combinaciones,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, y que está insustituido o sustituido en la porción carbocíclica una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones, y la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, C_{1-4}-alcoxi, ciano o sus combinaciones,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo, o

grupo heteroarilalquilo, donde la porción heteroarilo puede estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heteroarilalquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo,

CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

R^4 es

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo hidroximetilo), ácido hidroxámico, pirrolilo, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5-L-, o sus combinaciones, o

heteroarilo con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un heteroátomo, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5-L-, o sus combinaciones;

R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones,

alquilamino o dialquilamino donde cada porción alquilo tiene en forma independiente entre 1 y 8 átomos de carbono,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido, preferentemente en la porción carbocíclica, una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxi, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde uno o más grupos $-CH_2-$ se reemplaza cada uno opcionalmente por -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, -CO-, $-NR^6CO-$, $-CONR^6-$, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SOCSNH-, o -NHCSNH-; y

R^6 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones;

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo;

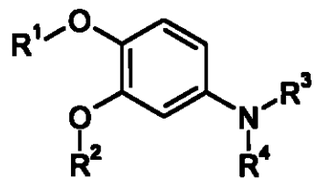
arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

donde al menos uno de R^3 y R^4 es distinto de H; y

sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos

con la condición de que R^4 está al menos monosustituido por R^5-L en donde R^5 es arilo o un grupo heterocíclico cada uno sustituido por cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

6.Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es H o alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

R^2 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, ciano, C_{1-4}-alcoxi, oxo o sus combinaciones, y donde opcionalmente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplaza en cada caso por -CH=CH- o -C/C-,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, ciano, o sus combinaciones,

arilalquilo en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, donde el radical arilalquilo está insustituido o está

sustituido en la porción arilo una o más veces por halógeno, CF_3, OCF_3, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, metilendioxi, etilendioxi, o sus combinaciones, y donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo es ramificada o no ramificada y tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, OCF_3, hidroxi, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, o sus combinaciones, donde en la porción alquilo uno o más grupos -CH_2CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -CH=CH- o -C/C-, y uno o más grupos -CH_2- se reemplaza cada uno opcionalmente por -

O- o -NH- y/o la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, oxo, hidroxi, ciano, o sus combinaciones;

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, ciano, C_{1-4}-alcoxi, o sus combinaciones,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, y que está insustituido o sustituido en la porción carbocíclica una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones, y la porción alquilo opcionalmente está sustituida por halógeno, C_{1-4}-alcoxi, ciano o sus combinaciones,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo, o

grupo heteroarilalquilo, donde la porción heteroarilo puede estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heteroarilalquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo,

CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

R^4 es

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo hidroximetilo), ácido hidroxámico, pirrolilo, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5-L-, o sus combinaciones, o

heteroarilo con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un heteroátomo, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5-L-, o sus combinaciones;

R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones,

alquilamino o dialquilamino donde cada porción alquilo tiene en forma independiente entre 1 y 8 átomos de carbono,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido, preferentemente en la porción carbocíclica, una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxi, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo,

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde uno o más grupos $-CH_2-$ se reemplaza cada uno opcionalmente por -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^6-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2-$, -CO-, $-NR^6CO-$, $-CONR^6-$, -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, o -NHCSNH-; y

R^6 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, oxo, o sus combinaciones;

donde el aralquilo tiene entre 7 y 19 átomos de carbono, donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es lineal o ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo;

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

donde al menos uno de R^3 y R^4 es distinto de H; y

sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos

con la condición de que R^4 está al menos monosustituido por R^5-L en donde L es un enlace simple o un radical alifático divalente con entre 1 y 8 átomos de carbono donde al menos un grupo $-CH_2-$ se reemplaza por -SO- o $-SO_2-$.

7.Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre:

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(5-(2-cloropiridilmetil))anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(3-(2-cloropiridilmetil))anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dimetilisoxazolilmetil))-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-aminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(5-(4-cloropiridilmetil))anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxi-4-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(4-(1-pirrol-1-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(5-(4-metoxipiridilmetil))anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-fenil-N-(3-(2-etoxipiridilmetil))anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-metilaminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-(2-hidroxietil)aminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(5-(4-cloropiridilmetil))-anilina,

3,4-Bisdifluorometoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-ciclohexilanilina,

3-Ciclopentiloxi-4-hidroxi-N-(3-*tert*-butiloxicarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil))-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-hidroxi-N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil))anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-*tert*-butiloxicarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil))-anilina,

4-Metoxi-3-(*R*)-tetrahidrofuriloxi-N-(3-carboxi-4-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3-cloropiridilmetil))-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-fenil-N-(4-(3-cloropiridilmetil)anilina,

4-Metoxi-3-(*R*)-tetrahidrofuriloxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-piridilmetil)anilina,

4-Metoxi-3-(*R*)-tetrahidrofuriloxi-N-(3-piridil)-N-(4-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxi-3-metilfenil)-N-(3-piridilmetil)-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxi-3-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-(3-cloropiridilmetil))-anilina,

4-Metoxi-3-(*R*)-tetrahidrofuriloxi-N-(4-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina,

4-Metoxi-3-(*R*)-tetrahidrofuriloxi-N-(3-carboxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil))anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-metilfenil)-N-(3-piridilmetil)-anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-amino-3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(3-carboxi-4-trifluorometilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-acetamido-3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-N-(4-(N,N-bis(2,4-dimetoxi)bencil)-aminosulfonilfenil)-N-(3-piridilmetil)anilina,

N-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoato de metilo,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-bromoanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N-piperidinilmetil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N-morfolinometil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N,N-dietilamino)metil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metiltioanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metiltioanilina,

ácido N-(3-(2-Hidroxi)ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-2-aminoisonicotínico,

ácido N-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-[3-(3-Hidroxi)ciclopentiloxi-4-metoxifenil]-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido *N*-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-amino-2-clorobenzoico,

ácido N-(3,4-Bis-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-6-metilbenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-(1,3-dimetilpirazolilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-5-trifluorometil-3-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-6-trifluorometil-3-aminobenzoico,

ácido N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclobutiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclohexiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Cicloheptiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(4-piraniloxi)fenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-[2,2,2-Biciclooctanil]oxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(2,6-difluorobencil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentoxi-4-metoxifenil)-N-(4-(3,5-dimetilisoxazolil))-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoico,

ácido N-(3,4-Bis-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-amino-5-fluorobenzoico,

ácido N-(3-Ciclobutiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

N ácido -(3-Ciclohexiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(2-(2-Piridiletoxi))fenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3,4-Dimetoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3-Isopropoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(2-(3-piridiletil))-3-aminobenzoico,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-cloro-4-(5-(2H)-tetrazolil)anilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-cloro-4-(5-(2H)-tetrazolil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridil)metil)-4-(5-(2H)-tetrazolil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-morfolinil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-N-metil-1-piperazinil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(1-piperazinil)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(N,N-dietilamino)anilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metansulfonilanilina,

N-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metilsulfonilanilina,

ácido N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(5-cloro-3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-fluorobencil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzoico,

ácido N-(3,4-Dimetoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-[4-Metoxi-3-(1-propil)oxifenil]-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-[4-Metoxi-3-(2-propil)oxifenil]-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclopropiletoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

ácido N-(3-Ciclobutilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-hidroximetilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-hidroximetilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-piperidinil)sulfonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(2-metilfenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(4-(3,5-dicloropiridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-etilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-metoxifenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(5-fluoro-3-piridilmetil)-3-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-fenilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(1,1-dimetiletil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(5-cloro-2-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-cianofenil)sulfonilaminocarbonilanilina

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrc furaniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo<ifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-cianofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo<ifenil)-N-(2,6-difluorobencil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo:<ifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo:<ifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanil na,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo:ifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo> ifenil)-N-(3-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)- N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Difluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrof uraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-etilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifer il)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-cianofenil)sulfonilaminocarbonilanilina.

N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifer il)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3,4-Bisdifluorometoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-metilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-etilsulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3-clorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3,4-difluorofenil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2-tienil)sulfonilaminocarbonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-ciclopentilmetilcarbonilaminosulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-fluorofenil)carbonilaminosulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(1-etil-5-metilpirazol-4-il)carbonilaminosulfonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-morfolinil)sulfonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-morfolinil)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo:ifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo:ifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo:ifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-morfolinil)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo:ifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-(4-morfolinil)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilo:ifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilox fenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-(2-piridil)piperazin-1-il)sulfonilanilina,

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuranilox fenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)sulfonilanilina

N-(4-Metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuraniloxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)sulfonilanilina,

y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos,

donde los compuestos que son ópticamente activos pueden encontrarse en forma de sus enantiómeros individuales o mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

8.Un método para mejorar la cognición en un paciente en quien se desea dicha mejora CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

9.Un método de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

10.Un método de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

11.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno o una declinación de la capacidad cognitiva CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

12.Un método de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

13.Un método de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria.

14.Un método de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

15.Un método de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria debido a la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento,

traumatismos de cráneo, accidente cerebrovascular, hipoxia del SNC, cerebro senil, demencia multiinfarto, VIH o enfermedad cardiovascular.

16.Un método para tratar un paciente que tenga una enfermedad que involucre una disminución de los niveles de cAMP CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

17.Un método para inhibir la actividad de la enzima PDE4 en un paciente CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

18.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a una enfermedad neurodegenerativa CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

19.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a un trastorno neurodegenerativo agudo CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

20.Un método para tratar un paciente que sufre una enfermedad alérgica o inflamatoria CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

21.Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

22.Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, CARACTERIZADA PORQUE dicha composición contiene 0,1-50 mg de dicho compuesto.

23.Un método para mejorar la cognición en un paciente en quien se desea dicha mejora CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2.

24.Un método de acuerdo con la reivindicación 23, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

25.Un método de acuerdo con la reivindicación 23, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

26.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno o una declinación de la capacidad cognitiva CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2.

27.Un método de acuerdo con la reivindicación 26, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

28.Un método de acuerdo con la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria.

29.Un método de acuerdo con la reivindicación 28, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

30.Un método de acuerdo con la reivindicación 28, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria debido a la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismos de cráneo, accidente cerebrovascular, hipoxia del SNC, cerebro senil, demencia multiinfarto, VIH o enfermedad cardiovascular.

31.Un método para tratar un paciente que tenga una enfermedad que involucre una disminución de los niveles de cAMP CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2.

32.Un método para inhibir la actividad de la enzima PDE4 en un paciente CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2.

33.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a una enfermedad neurodegenerativa CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2.

34.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a un trastorno neurodegenerativo agudo CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2.

35.Un método para tratar un paciente que sufre una enfermedad alérgica o inflamatoria CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2.

36.Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

37.Una composición de acuerdo con la reivindicación 36, CARACTERIZADA PORQUE dicha composición contiene 0,1-50 mg de dicho compuesto.

38.Un método para mejorar la cognición en un paciente en quien se desea dicha mejora CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3.

39.Un método de acuerdo con la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

40.Un método de acuerdo con la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

41.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno o una declinación de la capacidad cognitiva CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3.

42.Un método de acuerdo con la reivindicación 41, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

43.Un método de acuerdo con la reivindicación 42, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria.

44.Un método de acuerdo con la reivindicación 41, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

45.Un método de acuerdo con la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria debido a la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismos de cráneo, accidente cerebrovascular, hipoxia del SNC, cerebro senil, demencia multiinfarto, VIH o enfermedad cardiovascular.

46.Un método para tratar un paciente que tenga una enfermedad que involucre una disminución de los niveles de cAMP CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3.

47.Un método para inhibir la actividad de la enzima PDE4 en un paciente CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3.

48.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a una enfermedad neurodegenerativa CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3.

49.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a un trastorno neurodegenerativo agudo CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3.

50.Un método para tratar un paciente que sufre una enfermedad alérgica o inflamatoria CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3.

51.Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

52.Una composición de acuerdo con la reivindicación 51, CARACTERIZADA PORQUE dicha composición contiene 0,1-50 mg de dicho compuesto.

53.Un método para mejorar la cognición en un paciente en quien se desea dicha mejora CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4.

54.Un método de acuerdo con la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

55.Un método de acuerdo con la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

56.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno o una declinación de la capacidad cognitiva CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4.

57.Un método de acuerdo con la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

58.Un método de acuerdo con la reivindicación 57, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria.

59.Un método de acuerdo con la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

60.Un método de acuerdo con la reivindicación 58, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria debido a la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismos de cráneo, accidente cerebrovascular, hipoxia del SNC, cerebro senil, demencia multiinfarto, VIH o enfermedad cardiovascular.

61.Un método para tratar un paciente que tenga una enfermedad que involucre una disminución de los niveles de cAMP CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4.

62.Un método para inhibir la actividad de la enzima PDE4 en un paciente CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4.

63.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a una enfermedad neurodegenerativa CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4.

64.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a un trastorno neurodegenerativo agudo CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4.

65.Un método para tratar un paciente que sufre una enfermedad alérgica o inflamatoria CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4.

66.Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

67.Una composición de acuerdo con la reivindicación 66, CARACTERIZADA PORQUE dicha composición contiene 0,1-50 mg de dicho compuesto.

68.Un método para mejorar la cognición en un paciente en quien se desea dicha mejora CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5.

69.Un método de acuerdo con la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

70.Un método de acuerdo con la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

71.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno o una declinación de la capacidad cognitiva CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a

dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5.

72.Un método de acuerdo con la reivindicación 71, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

73.Un método de acuerdo con la reivindicación 72, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria.

74.Un método de acuerdo con la reivindicación 71, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

75.Un método de acuerdo con la reivindicación 73, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria debido a la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismos de cráneo, accidente cerebrovascular, hipoxia del SNC, cerebro senil, demencia multiinfarto, VIH o enfermedad cardiovascular.

76.Un método para tratar un paciente que tenga una enfermedad que involucre una disminución de los niveles de cAMP CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5.

77.Un método para inhibir la actividad de la enzima PDE4 en un paciente CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5.

78.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a una enfermedad neurodegenerativa CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5.

79.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a un trastorno neurodegenerativo agudo CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5.

80.Un método para tratar un paciente que sufre una enfermedad alérgica o inflamatoria CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5.

81.Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

82.Una composición de acuerdo con la reivindicación 81, CARACTERIZADA PORQUE dicha composición contiene 0,1-50 mg de dicho compuesto.

83.Un método para mejorar la cognición en un paciente en quien se desea dicha mejora CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6.

84.Un método de acuerdo con la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

85.Un método de acuerdo con la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

86.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno o una declinación de la capacidad cognitiva CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6.

87.Un método de acuerdo con la reivindicación 86, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

88.Un método de acuerdo con la reivindicación 87, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria.

89.Un método de acuerdo con la reivindicación 86, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

90.Un método de acuerdo con la reivindicación 89, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria debido a la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismos de cráneo, accidente cerebrovascular, hipoxia del SNC, cerebro senil, demencia multiinfarto, VIH o enfermedad cardiovascular.

91.Un método para tratar un paciente que tenga una enfermedad que involucre una disminución de los niveles de cAMP CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6.

92.Un método para inhibir la actividad de la enzima PDE4 en un paciente CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6.

93.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a una enfermedad neurodegenerativa CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6.

94.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a un trastorno neurodegenerativo agudo CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6.

95.Un método para tratar un paciente que sufre una enfermedad alérgica o inflamatoria CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6.

96.Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

97.Una composición de acuerdo con la reivindicación 96, CARACTERIZADA PORQUE dicha composición contiene 0,1-50 mg de dicho compuesto.

98.Un método para mejorar la cognición en un paciente en quien se desea dicha mejora CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7.

99.Un método de acuerdo con la reivindicación 98, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

100.Un método de acuerdo con la reivindicación 98, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

101.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno o una declinación de la capacidad cognitiva CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7.

102.Un método de acuerdo con la reivindicación 101, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

103.Un método de acuerdo con la reivindicación 102, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria.

104.Un método de acuerdo con la reivindicación 101, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

105.Un método de acuerdo con la reivindicación 103, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente sufre un trastorno de la memoria debido a la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismos de cráneo, accidente cerebrovascular, hipoxia del SNC, cerebro senil, demencia multiinfarto, VIH o enfermedad cardiovascular.

106.Un método para tratar un paciente que tenga una enfermedad que involucre una disminución de los niveles de cAMP CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7.

107.Un método para inhibir la actividad de la enzima PDE4 en un paciente CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7.

108.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a una enfermedad neurodegenerativa CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7.

109.Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno de la memoria debido a un trastorno neurodegenerativo agudo CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7.

110.Un método para tratar un paciente que sufre una enfermedad alérgica o inflamatoria CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7.

111.Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

112.Una composición de acuerdo con la reivindicación 111, CARACTERIZADA PORQUE dicha composición contiene 0,1-50 mg de dicho compuesto.

113.Un compuesto intermediario CARACTERIZADO PORQUE es ácido N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-N-(3-piridilmetil)-3-aminobenzoico.

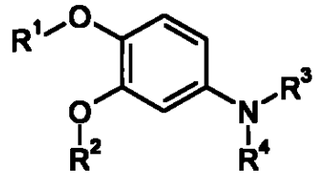
~~395~~
396

186

INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA 4, QUE INCLUYEN ANÁLOGOS DE ANILINA y DIFENILAMINA N-SUSTITUIDOS

RESUMEN

Nuevos compuestos que provocan la inhibición de PDE4, por ejemplo, análogos de difenilamina y anilina N-sustituida. Los compuestos de la presente invención son de la fórmula I:



donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se define en la presente.

396

397

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference MEMORY 28 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No PCT/US 03/22543	International filing date (day/month/year) 21.07.2003	Priority date (day/month/year) 19.07 2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D213/88		
Applicant MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION et al.		

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 4 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 consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the opinion
   - 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 Rule 66.2(a)(ii) 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	Date of completion of this report
17.02.2004	15 11.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Menegaki, F Telephone No. +49 89 2399-8277

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATI N REP RT International application No. PCT/US 03/22543

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:

Description, Pages

1-123 as originally filed

Claims, Numbers

1-113 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

   These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

   ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).

   ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

   ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)

3 With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

   ☐ the description, pages:

   ☐ the claims, Nos.:

   ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c))

   (Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/US 03/22543

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 8-20,23-35,38-50,53-65,68-80,82-95,98-110

   because:

   ☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   see separate sheet

   ☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

   ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

   ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

   ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-113
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-113
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-7,21,22,36,37,51,52,66,67,81,82,96,97,111-113
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

(III)
Claims 8-20,23-35,38-50,53-65,68-80,83-95,98-110 are directed to a method of treatment of the human/animal body and therefore no preliminary examination is required (Rule 67.1(iv) PCT).
Moreover, it is noted by the IPEA that for the assessment of Claims 8-20,23-35,38-50,53-65,68-80,83-95,98-110 on the question whether their subject-matter is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability under national patent laws can also be dependent on the formulation of the claims. The EPO, e.g., does not recognize the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment as being industrially applicable, but will allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

(V)
Having regard to the International Search Report as well as the prior art cited by the Applicant in the description the claimed compounds of formula (I) differ from document (D1) WO 96/21435 due to the present -N(R^3)R^4 substituent compared with -Z-R^4 therein. Nevertheless, a clarification appears to be necessary for the introduction of the disclaimer "at least one of R^3/R^4 other than H" in Claims 1-6; additional disclaimer with regard to R^4 in Claims 3-6.
Moreover, it is noted by the IPEA that Claims 2-6 and numerous specific compounds in Claim 7 appear to contradict the definition R^1=H in Claim 1.
The intermediate claimed per se in Claim 113, which in fact appears to belong to the end products according to Claim 1, is novel.
(D2) WO 02/074726 is a P-document not relevant at this stage, which differs from present Claim 1 due to the definition of R^1=H, while it overlaps with the definition of Claims 2-7.
The requirements of Art.33(2) PCT are fulfilled, provided that the disclaimers introduced into Claims 1-6 were not included in order to exclude further novelty destroying prior art.

The problem underlying the invention is considered to be the provision of the compounds according to Claims 1-7, which possess PDE-IV inhibiting activity.
Doc.(D1) discloses similar properties, but the skilled man would not have predicted that the introduction of the present -N(R^3)R^4 substituent would lead to compounds having similar qualitative properties. Therefore the requirements of Art.33(3) are fulfilled provided that all claimed compounds possess the claimed properties. In this respect it is noted that the Applicant does not appear to have prepared and tested a wide range of compounds justifying the scope of the claimed substituents' definitions in Claims 1-6.

TRADUCCIÓN

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De: ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

ZELANO, Anthony J.

MILLEN WHITE ZELANO & BRANIGAN, P.C.

Arlington Courthouse Plaza 1

2200 Clarendon Boulevard,Suite 1400

Arlington, Virginia 22201

EE.UU.

NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 del PCT)

Fecha de envío:

19.11.2004

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario:

MEMORY 28 WO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional N°

PCT/US 03/22543

Fecha de presentación internacional

(día/mes/año)

21.07.2003

Fecha de prioridad *(día/mes/año)*

19.07.2002

Solicitante

MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION et al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración encargada del examen preliminar internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.

2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.

3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. **RECORDATORIO**

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas Oficinas) (Artículo 39.1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando debe entregarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, debe incluir la

traducción de cualquier anexo del informe de examen preliminar internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al artículo 33(5), que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial descritos en el artículo 33(2) a (4) sirven meramente a los efectos del examen preliminar internacional y que "todo estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes a los efectos de decidir si, en dicho estado, las invenciones reivindicadas son patentables o no" (véase también el artículo 27(5). Dichos criterios adicionales se pueden relacionar, por ejemplo, con la exención de patentabilidad, requerimientos para habilitar la descripción, claridad y apoyo de las reivindicaciones

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional:

Oficina de Patentes Europea

0-80298 Munich

Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d

Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario autorizado

Ambroa, J.R.

N° Tel.: +49 89 2399-8012

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario

MEMORY 28 WO

PARA ACCIÓN

Véase la notificación de transmisión del informe de examen preliminar internacional (formulario PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional N°

PCT/US 03/22543

Fecha de presentación internacional

(día/mes/año)

21.07.2003

Fecha de prioridad *(día/mes/año)*

19.07.2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o a la vez clasificación nacional e IPC

C07D213/38

Solicitante:

MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION et al.

1. El presente informe de examen preliminar internacional,

emitido por la Administración encargada del examen preliminar internacional, se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de 4 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

I X Base del informe

II Prioridad

III X No se formula opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

IV Falta de unidad de la invención

V X Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

VI Ciertos documentos citados

VII Defectos en la solicitud internacional

VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional

17.02.2004

Fecha de finalización del presente informe

405
406

15.11.2004

Oficina de Patentes Europea
C-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465
Funcionario autorizado
Menegaki, F.
N° teléfono:
+49 89 2399-8277

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/US 03/22543

I Base del informe

1. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento efectuado según el Artículo 14 se consideran en el presente informe como "inicialmente presentadas" y no se adjuntan como anexo al informe debido a que no constituyen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17).

Descripción, páginas

1-123 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, números:

1-113 tal como se presentaron inicialmente

2. Por lo que respecta al **idioma**, todos los elementos

indicados a continuación estaban a disposición de la Administración o se le han entregado en el idioma de presentación de la solicitud internacional, salvo que en este punto se indique otra cosa.

Esos elementos estaban a disposición de la Administración o se le han entregado en el idioma siguiente: español, que es:

el idioma de una traducción entregada a los fines de la búsqueda internacional (según la Regla 23.1.b)).

el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3.b)).

el idioma de la traducción entregada a los fines del examen preliminar internacional (según la Regla 55.2 o 55.3).

3. Por lo que respecta a las **secuencias de nucleótidos o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional, la opinión escrita se ha formulado sobre la base de la lista de secuencias:

contenida en la solicitud internacional, en forma escrita.

presentada con la solicitud internacional, en forma legible por ordenador.

entregada posteriormente a la Administración, en forma escrita.

entregada posteriormente a la Administración, en forma legible por ordenador.

Ha sido entregada la declaración, según la cual la lista de secuencias presentada por escrito y entregada posteriormente no va más allá de la divulgación contenida en la solicitud tal como fue presentada.

Ha sido entregada la declaración, según la cual las informaciones grabadas en forma legible por ordenador son idénticas a las de la lista de secuencias presentada por escrito.

4. Las modificaciones han ocasionado la anulación:

de la descripción, páginas:

de las reivindicaciones, Nos.:

de los dibujos, hojas/fig.:

5. El presente informe ha sido formulado como si no se hubiesen presentado (algunas) de las modificaciones, que se ha considerado que iban más allá de la exposición de la invención tal como fue presentada, como se indica en el recuadro suplementario (Regla 70.2.c))

(Toda hoja de reemplazo que contenga modificaciones de esta naturaleza debe indicarse en el punto 1 y adjuntarse al presente informe.)

6. Otras observaciones, si corresponde.

III. No se formula opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

1. No se ha examinado la cuestión de si el objeto de la invención reivindicada parece ser nuevo, implicar una

actividad inventiva (no ser evidente) o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta:

al conjunto de la solicitud internacional,

X a las reivindicaciones Nos. 8-20, 23-35, 38-50, 53-65, 68-80, 82-95, 98-110

debido a que

X la solicitud internacional o las reivindicaciones en cuestión se refieren al objeto siguiente, respecto del cual la Administración no está obligada a efectuar un examen preliminar internacional *(precisar)* :

Véase hoja separada

la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (indíquense los elementos a continuación) o las reivindicaciones en cuestión no son claros, de manera que no es posible formular una opinión válida *(precisar)*:

las reivindicaciones, o las reivindicaciones en cuestión, no se fundan de manera adecuada en la descripción, de manera que no es posible formular una opinión válida.

no se ha emitido informe de búsqueda internacional para las reivindicaciones en cuestión.

2. La lista de secuencias de nucleótidos o de aminoácidos no está en conformidad con la norma prevista en el Anexo C de las *Instrucciones Administrativas*, de manera que no es posible efectuar un examen preliminar internacional significativo:

no se ha proporcionado la lista presentada por escrito o no está en conformidad con la norma.

no se ha proporcionado la lista en forma legible por ordenador o no está en conformidad con la norma.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	SÍ	Reivindicaciones: 1-113
	NO	Reivindicaciones
Actividad inventiva	SÍ	Reivindicaciones 1-113
	NO	Reivindicaciones

Posibilidad de aplicación industrial SÍReivindicaciones 1-7, 21, 22, 36, 37, 51, 52, 66, 67, 81, 82, 96, 97, 111-113

NO Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

Véase hoja separada

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL-HOJA SEPARADA

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

HOJA SEPARADA

Solicitud Internacional N°: PCT/US 03/22543

(III)

Las reivindicaciones 8-20, 23-35, 38-50, 53-65, 68-80, 83-95, 98-110 están dirigidas a un método de tratamiento del

cuerpo humano/animal y por ello no requiere un examen preliminar (Regla 67.1 (iv) PCT).

Más aún, IPEA indica que para evaluar las reivindicaciones 8-20, 23-35, 38-50, 53-65, 68-80, 83-95, 98-110 sobre la cuestión de si el objeto tiene aplicación industrial, no existe un criterio unificado para las PCT. La patentabilidad bajo las leyes de patentes nacionales también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, EPO no reconoce reivindicaciones cuyos objetos sean el uso de un compuesto en un tratamiento médico como de aplicación industrial, pero sin embargo permitirá las reivindicaciones de un compuesto conocido para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

(V)

Con respecto al Informe de Búsqueda Internacional, así como al arte anterior citado por el Solicitante en la memoria, los compuestos reivindicados de fórmula (I) difieren del documento (D1) WO 96/21435 debido a la presencia del sustituyente $-N(R^3)R^4$ en lugar de $-Z-R^4$ en dicho documento. Sin embargo, sería oportuno ofrecer una aclaración de la inclusión de la salvedad "al menos uno de R^3/R^4 es distinto de H" en las reivindicaciones 1-6; otra salvedad con respecto a R^4 en las reivindicaciones 3-6.

Más aún, IPEA destaca que las reivindicaciones 2-6 y numerosos compuestos específicos en la reivindicación 7

parecen contradecir la definición de R^1 = H en la reivindicación 1.

El intermediario reivindicado *per se* en la reivindicación 113, que de hecho pertenece a los productos finales de acuerdo con la reivindicación 1, es novedoso.

(D2) WO 03/074726 es un documento P que no es importante en esta etapa, que difiere de la presente reivindicación 1 debido a la definición de R1 = H, en tanto se superpone con la definición de las reivindicaciones 2-7.

Se cumple con los requisitos del artículo 33(2) de PCT, siempre que no se incluyan las salvedades introducidas en las reivindicaciones 1-6 con el fin de excluir las referencias del arte anterior que puedan contradecir la novedad.

Se considera que el problema subyacente de la invención es la provisión de los compuestos acordes con las reivindicaciones 1-7, que presentan actividad inhibidora de PDE-IV. El documento (D1) describe propiedades similares, pero el especialista no podría haber predicho que la introducción del sustituyente de la presente $-N(R^3)R^4$ podría conducir a compuestos con propiedades cualitativas similares. Por ello se cumple con los requisitos del artículo 33(3), siempre que todos los compuestos reivindicados posean las propiedades reivindicadas. En este sentido se destaca que no parece que el Solicitante hubiera preparado y evaluado un amplio rango de compuestos que

justifiquen el alcance de las definiciones de los sustituyentes reivindicados en las reivindicaciones 1-6.

414

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05063069 00000000 Folios: 412
Fecha (AMD): 2005-01-19 15:39:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ **MODELO DE UTILIDAD**	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
- Descripción de la invención.	( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. ✕	( )	(✓)
- Comprobante de Pagó de las tasas establecidas.		
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 o 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 solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solcitante 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: Claudia M Neiva

Fecha:

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

414
415

2020

Bogotá D C
Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS 12099
Apoderado(a)
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

No de Expediente	**05-3869**
Solicitud internacional	**PCT/US2003/022543**
Fecha límite inicio fase nacional	**2005-02-19**
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202063 04 FEB. 2005