



CSA220620

QF

Organización y
Digitalización de la Información



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO
PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-106839

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ANTAGONISTAS DE LOS PIRIDIL AMIDA DE LOS CANALES DE
CALCIO DE TIPO T

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907.

E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 03 Octubre de 2008

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000167

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraibeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/008977

Fecha Abril 11, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/120729

Fecha Octubre 25, 2007

6

Título (54) ANTAGONISTAS DE LOS PIRIDIL AMIDA DE LOS CANALES DE
CALCIO DE TIPO T

7

Clasificación Internacional (51) C07D 213/40, C07D 213/61, C07D 213/65, C07D
213/73, C07D 213/74, C07D 213/75, C07D 401/04, C07D 401/12, C07D 401/14,

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 12, 2006

(31) Número de Solicitud

60/791.372

9

Comprobante de pago No. 08-77,763

Fecha Septiembre 30, 2008

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-055.540
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

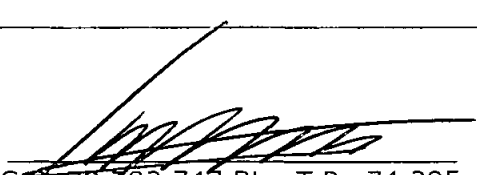
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE


C.P. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT7US2007/008977



1. **James, C. BARROW,**
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
2. **Kelly-Ann, S. BIEBER,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
3. **Rowena, V. CUBE,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
4. **Mamio Christa MATTERN,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
5. **Thomas, S. REGER,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
6. **Youheng SHU,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
7. **Zhi-Qiang, YANG,**
126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE COPIA Y FIRMA.

NOTARIA EL ANTERIOR CREDITO OTORGADO A:

27

FUE RECONOCIDO PERSONALMENTE
ANTE M. EUGENIA ROJAS DE URUETA
DE LA CIUDAD DE BOGOTA.

Con C.C. 79376996
Y ADEMAS CON C.C. 3646138799
DOCUMENTOS DE CREDITO QUE LA DEUDA QUE LE
ANTERIOR FUE PAGA POR EL

EL DEUDOR
Manuel Parra
HOY: 21 MAY 2006

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
M. EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
BOGOTÁ 27 - OCTUBRE DE 2005

WK

4682369



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - - -
TRESCIENTOS DOCE (312).- - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintidos - - - (22) días del mes de
Marzo - - - - - de dos mil siete (2007),
ante mi , MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA - - -

- - - - - NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, - - - se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos: - - - - -

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: - - - - -

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.- - - - -

NIT: 830122870-6.- - - - -

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA mayor edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, obrando en nombre y representación OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA, con número de identificación tributaria (NIT) 830122870-6 entidad legalmente constituida mediante escritura pública número mil ciento diecinueve (1119) de la notaría treinta y nueve (39) de Bogotá del diez (10) de junio de dos mil tres (2003), como lo acredita con el certificado de constitución y gerencia expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá que presenta para su protocolización y declaró - - - - -

PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder con su traducción la cual es del siguiente tenor: - - - - -

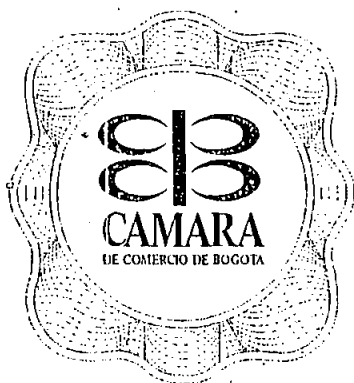
PODER GENERAL - - - - -

NOTARIA VEINTISIETE
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

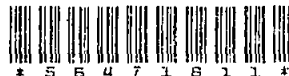
El suscrito, MERCK & CO., INC, domiciliado en 126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.-----

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con Oficinas en el World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37, piso 10, Bogotá D.C. nuestro representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia y la República del Ecuador, la Republica del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de Policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales, elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento allanarse a la pretensión, recibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.-----

Firma: Donna L. Margiotto, Senior Manager, "Patent-----



01



* 5 6 4 7 1 8 1 1 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:34

02C25020105804PCT0708

HOJA : 001

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL,

CERTIFICA :

NOMBRE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

N.I.T. : 830122870-6 ADMINISTRACION: BOGOTA PERSONAS JURIDICAS, REGIMEN COMUN.

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA :

MATRICULA NO. 01284164

CERTIFICA :

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: OR LEGAL LTDA

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001328 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 4 DE JULIO DE 2003 , INSCRITA EL 9 DE JULIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00887749 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : OR LEGAL LTDA POR EL DE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

CERTIFICA :

REFORMAS:

ESCRITURA	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	INSCRIPCION	FECHA
0001328	2003/07/04	00039	BOGOTA D.C.	00887749	2003/07/09

CERTIFICA :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2103 .

CERTIFICA :

OBJETO SOCIAL : LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO PRINCIPAL LA PRESTACION DE SERVICIOS DE ASESORIA EN EL AREA SOCIAL, TECNICA, COMERCIAL Y JURIDICA, DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, NACIONALES O EXTRANJERAS, PUBLICAS O PRIVADAS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA : A. PRESTAR ASESORIA Y EJERCER LA REPRESENTACION JUDICIAL DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS ANTE LAS DIFERENTES JURISDICCIONES Y PARTICIPAR EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION EN TRIBUNALES DE ARBITRAMENTO, AMIGABLE COMPOSICION, CONCILIACION Y MEDIACION. B. CONFORMAR Y PARTICIPAR EN CENTROS DE ARBITRAJE Y CONCILIACION. C. CELEBRAR Y EJECUTAR TODAS LAS OPERACIONES DE CAMBIO Y COMERCIO EXTERIOR QUE REQUIERA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA COMPAÑIA ; D. ADQUIRIR, ENAJENAR, GRAVAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ;

NOTARIA VENTISIEVE
Maria Eugenia Rojas de Uribe

E. INTERVENIR COMO DEUDORA O ACREEDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CREDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ; F. CELEBRAR CON ESTABLECIMIENTOS DE CREDITO NACIONALES O EXTRANJEROS Y CON COMPAÑIAS ASEGURADORAS TODAS LAS OPERACIONES QUE SE RELACIONEN CON LOS NEGOCIOS Y BIENES SOCIALES. G. ABRIR, OPERAR Y CERRAR CUALQUIER TIPO DE CUENTAS BANCARIAS ; H. GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, COBRAR, RECHAZAR, PROTESTAR, AVALAR GARANTIZAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TODA CLASE DE INSTRUMENTOS NEGOCIABLES Y CUALQUIER OTRA CLASE DE TITULOS DE CREDITO ; I. ORGANIZAR, PROMOVER, FORMAR Y FINANCIAR SOCIEDADES O EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TIENDAN A FACILITAR, ENSANCHAR, O COMPLEMENTAR LOS NEGOCIOS SOCIALES DENTRO Y FUERA DEL PAIS Y SUSCRIBIR ACCIONES O CUOTAS EN ELLAS, Y EJERCER TODOS LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES ECONOMICOS Y CORPORATIVOS QUE SURJAN DE DICHA PARTICIPACION. J. CREAR CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES. K. SERVIR DE COMISIONISTA O INTERMEDIARIO COMERCIAL A TITULO DE CORRETAJE O A CUALQUIER OTRO TITULO ; L. SER CORRESPONSAL Y TENER CORRESPONSALES INTERNACIONALES ; M. EFECTUAR AVALUOS COMERCIALES DE TODA CLASE DE BIENES. N. ADQUIRIR Y CONSTRUIR TODA CLASE DE INSTALACIONES INDUSTRIALES O COMERCIALES COMO FABRICAS, TALLERES, ALMACENES DE DISTRIBUCION O VENTA ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, ETC. O. DISTRIBUIR O VENDER TODO TIPO DE PRODUCTOS Y ABRIR Y ADMINISTRAR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO QUE SEAN NECESARIOS PARA ELLO. P. ENAJENAR, ARRENDAR, GRAVAR Y ADMINISTRAR EN GENERAL LOS BIENES QUE COMPONEN EL PATRIMONIO SOCIAL. Q. APORTAR SUS BIENES, EN TODO O EN PARTE, A OTRA U OTRAS SOCIEDADES A QUE LE CONVENGA VINCULARSE PARA UN MEJOR DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS. R. TRANSIGIR, DESISTIR O SOMETER A DECISIONES ARBITRALES LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERES FRENTE A TERCEROS. ; S. SOLICITAR, CONSEGUIR LOS REGISTROS RESPECTIVOS ANTE LA AUTORIDAD COMPETENTE Y EXPLOTAR EL DERECHO SOBRE MARCAS, NOMBRES COMERCIALES O CUALQUIER SIGNO DISTINTIVO, DIBUJOS, INSIGNIAS, PATENTES Y CUALQUIER OTRO DERECHO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL YA SEA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD O DE UN TERCERO. T. HACER PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON EL OBJETO SOCIAL. U. CELEBRAR Y EJECUTAR CON SU PROPIO NOMBRE Y POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS, ACTOS O CONTRATOS Y OPERACIONES EN GENERAL, TODO ACTO O CONTRATO QUE SEA NECESARIO O CONVENIENTE PARA CUMPLIR O FACILITAR LOS ACTOS Y OPERACIONES PREVISTAS EN LOS ESTATUTOS Y QUE DE MANERA DIRECTA SE RELACIONEN CON EL OBJETO SOCIAL, TAL COMO QUEDA DETERMINADO.

CERTIFICA :

CAPITAL Y SOCIOS : \$ 120,000,000.00 DIVIDIDO EN 12,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$ 10,000.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIOS CAPITALISTA(S)

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA	C.C. 00045483209
-------------------------------	------------------

NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
----------------------	-----------------------

RAISBECK LLINAS JAMES IAN	C.C. 00079376996
---------------------------	------------------

NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
----------------------	-----------------------

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	C.C. 00079782747
-------------------------------	------------------

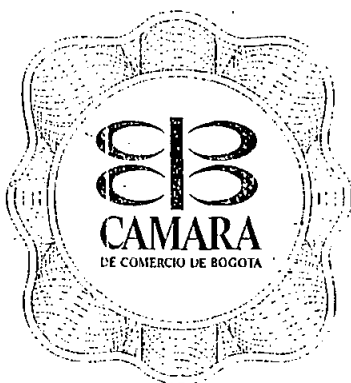
NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
----------------------	-----------------------

TOTALES

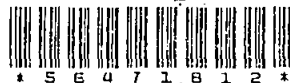
NO. CUOTAS: 12,000.00	VALOR :\$120,000,000.00
-----------------------	-------------------------

CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL : LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL, EL CUAL TENDRA UN PRIMER SUPLENTE Y UN SEGUNDO SUPLENTE QUE LO



01



56471812

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:35

02C25020105804PCT0708

HOJA : 002

REEMPLAZARA EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, Y CUYA DESIGNACION Y REMOCION CORRESPONDERA TAMBIEN A LA JUNTA DE SOCIOS.

CERTIFICA :

** NOMBRAMIENTOS : **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX , FUE(ON) NOMBRADO(S) :

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	C.C.00079782747
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE	
RAISBECK LLINAS JAMES IAN	C.C.00079376996
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE	
FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA	C.C.00045483209

CERTIFICA :

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL : EL GERENTE GENERAL ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD, Y EN CASO DE FALTA TEMPORAL O ABSOLUTA HARA SUS VECES EL PRIMER SUPLENTE O EN SU DEFECTO EL SEGUNDO SUPLENTE, TAMBIEN ELEGIDOS POR LA JUNTA DE SOCIOS. EL GERENTE REPRESENTARA Y COMPROMETERA A LA SOCIEDAD FRENTE A TERCEROS, SEAN PERSONAS O ENTIDADES PARTICULARES, OFICIALES O JUDICIALES. ASI MISMO, PODRA CELEBRAR EN SU NOMBRE CONTRATO DE ARRENDAMIENTO COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO. CONSTITUIR APODERADOS DE LA SOCIEDAD, DESISTIR, INTERPONER TODA CLASE DE RECURSOS RECIBIR DINERO EN MUTUO, HACER DEPOSITOS BANCARIOS O DE CUALQUIER OTRA INDOLE, FIRMAR TITULOS VALORES Y NEGOCIARLOS, TENERLOS, CONTRATARLOS, PAGARLOS, ENDOSARLOS, DESCARGARLOS, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES, EJECUTAR LOS ACUERDOS DE LA JUNTA DE SOCIOS Y CONVOCARLA A REUNIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS, SUSCRIBIR CONTRATOS LABORALES A NOMBRE DE LA SOCIEDAD, Y EN GENERAL TODAS LAS GESTIONES QUE OBEDEZCAN A LA NATURALEZA DE SU ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES. EL GERENTE REQUERIRA APROBACION DE LA JUNTA DE SOCIOS PARA CELEBRAR ACTOS CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA LA SUMA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10,000,000) MONEDA CORRIENTE.

CERTIFICA :

** REVISOR FISCAL: **

QUE POR ACTA NO. 0000006 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 5 DE MARZO DE 2004 , INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00942232 DEL LIBRO IX , FUE(ON) NOMBRADO(S) :

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
LACHE NUÑEZ JOSE LUCIO	C.C.00006763005

CERTIFICA :

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C.

T-A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

DIRECCION COMERCIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

E-MAIL : ELIZABETH.BARBOSA@OLARTERAISBECK.COM

CERTIFICA :

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES
ESTABLECIMIENTOS :

NOMBRE : OR LEGAL LIMITADA

MATRICULA NO. 01284255

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 27 DE MARZO DE 2006

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2006

CERTIFICA :

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS
ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5)
DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO
SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

INFORMACION COMPLEMENTARIA

LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE RIT Y PLANEACION DISTRITAL SON
INFORMATIVOS

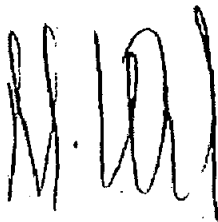
CONTRIBUYENTE INSCRITO EN EL REGISTRO RIT DE LA DIRECCION
DISTRITAL DE IMPUESTOS, FECHA DE INSCRIPCION 2003/06/24

FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTRITAL: 10 DE JULIO
DE 2004

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,000.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION
IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO,
MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA
QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS
EFECTOS LEGALES.



TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:

(Firmado)

Sello: "Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey - Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".

Apostilla adjunta:

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
573217
COPIA FIRMADA POR
NOTARIO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

1. País:

Estados Unidos de América

2. Ha sido firmado por:

Barbara Ann Cozzi

3. Actuando en calidad de:

Notario Público de New Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de:

Barbara Ann Cozzi, Notario

5. En:

Trenton, New Jersey

6. El:

6 de February de 2007

7. Por:

Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey

8. Bajo el No.:

A282565

9. Sello / estampilla:

El Estado de New Jersey – Sello del Estado

10. Firma:

Bradley Abelow

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 FEB 1 A 8:49
JES

JEFE DE DELEGACIONES
BPO/TA D.C.

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Merck & Co.Inc. - Apost."

Fecha: 15 de Febrero de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 9508


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

20

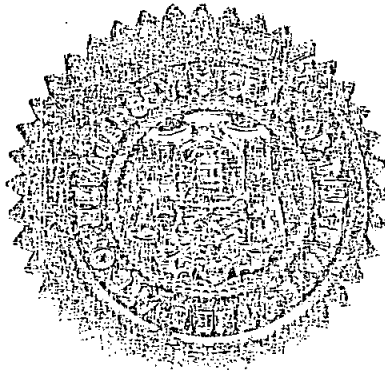
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 6TH DAY OF FEBRUARY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A282565
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

General Power

The undersigned,

domiciled in

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.

hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., legal representatives with authority to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the authority to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

El suscrito,
MERCK & CO., INC.

domiciliado en

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma: X

Donna L. Margiotto

Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration

Date/Fecha:

February 1,

2007

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA.

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

Zayde Chahin
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Mejo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, February 1, 2007
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Donna L. Margiotto
of legal age and domiciled in
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Senior Manager, Patent
Administration
of MERCK & CO., INC.

3. That MERCK & CO., INC.,
having its principal place of business located in
New Jersey, USA.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the General Power is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Corporate Resolution No. 5 – Patent
Matters, amended October 24, 2006 by the
Board of Directors of Merck & Co., Inc. at
a meeting held on October 24, 2006.

Certificación Notarial

En esta fecha,
el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

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

de

4. Que

con sede principal ubicada en

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

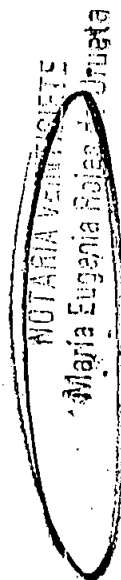
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

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

NOTARY PUBLIC (Signature):X.

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008



WK 4682370



Aministration. -----

Fecha febrero 2007 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA -----

CERTIFICACION NOTARIAL -----

En esta fecha, -----

El notario público suscrito certifica: -----

1. Que Donna L. Margiotto mayor de edad, y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA. Suscribió el documento que antecede. -----

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

4. Que -----

con sede principal ubicada en -----

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

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

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

NOTARY PUBLIC (fdo. ilegible) BARBARA ANN COZZI Notary Public Of New Jersey My Comisión Expires Nov. 30, 2006 -----

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTA ORIGINALMENTE EN INGLES -----

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:-----

(Firmado) -----

Sello: " Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey- Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".-----

APOSTILLA



(Convention de La Haye Du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América -----

El presente documento público -----

2. Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey.-----

4 Lleva el sello/ estampilla de: Barbara Ann Cozzi, notario -----

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey} -----

6) El 6 de February de 2007 -----

7. Por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey. -----

8 Bajo el No. A282565 -----

9. Sello/ estampilla: El Estado de New Jersey- Sello del Estado--

10. Firma: Bradley Abelow -----

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa
del documento adjunto: "Merck & Co. Inc.- Apost"-----

Fecha: 15 de Febrero de 2007.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.- -----

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

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

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

E-mail: treseser1@yahoo.com 9508- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de
dicho documentos al protocolo de ésta notaría para que de su
tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado
cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los
número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que
todas las informaciones consignadas en el presente instrumento
son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que

WK

4682371



se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos previstos por la Ley. --Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos : WK 4682369, WK 4682370, WK 4682371.--

DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00 ✓

RESOLUCION 7880 DE 2006

IVA \$ 14.642.00 ✓

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79'782.747 Bogotá

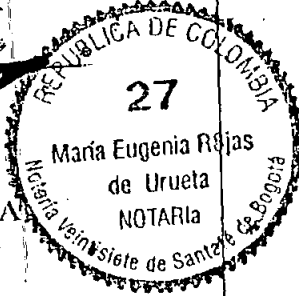
TEL: 601-7700



[Signature]

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA



red b.

Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 312
de fecha 22 de Marzo de 2007
tomada de su original que expido en
Ocho (8) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 29 MAR. 2007
El Notario Ventisiete de Santafé de Bogotá,

[Signature]



EN BLANCO

081167

Handwritten signature

APOSTILLA

(Convención de la Haya, Octubre 5, 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA ESTE DOCUMENTO PUBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR: BARBARA ANN COZZI
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO /ESTAMPILLA DE BARBARA ANN COZZI, NOTARIO.

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL DIA 25 DE SEPTIEMBRE DE 2008
7. POR R, David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. No. A341015
9. SELLO/ESTAMPILLA
10. FIRMADO

(HAY FIRMA)

(SELLO DORADO): ESTADO DE NUEVA JERSEY

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 OCT -6 P 12:32
JEFE DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
821263
Maurice Urzua
DIRECCION GENERAL DE
DOCUMENTOS DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

Handwritten signature
MAURICE URZUA
TRADUCTOR E INTERPRETE OF
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
REG. MINJUSTICIA 1790 - 1994

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Yo CYNTHIA A. FRANCISCO, con el presente juro que las fotocopias anexas de: cesiones y acuerdos de estados unidos, Caso No. 22167Y, titulado "**ANTAGONISTAS PIRIDIL AMIDA DE CANAL DE CALCIO TIPO T**", son autenticas, correctas y completas copias de los documentos originales por los cuales yo tengo responsabilidad de custodia.

Firma.

CYNTHIA A. FRANCISCO
ADMINISTRADOR LEGAL GENERAL

Suscrito y Juramentado ante mi el 8 de agosto de 2008.

(firma) BARBARA ANN COZZI
Notario Publico de New Jersey
Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008

Caso Extranjero No.: MRL-NOP-22167


MAURICE URZUA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1986

Caso Documento No. 22167Y
U.S. Serial No.
Fecha de presentación
Solicitud PCT No.
Fecha de presentación:

16

CESION Y ACUERDO

Por valor recibido, nosotros, James C. Barrow, Nelly-Ann S. Bieber; Rowena V. Cube; Mamio Christa Mattern; Thomas S. Reger; Youheng Shu; Zhi-Quiang Yang,

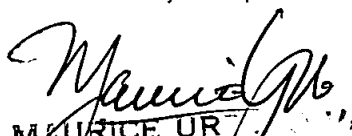
Domiciliados en 2652 Kriebel Road, Harleysville, PA 19438; 62 Highland Crive, Fleetwood, PA 19522; 308 Hamilton Drive, Harleysville, PA 19438; 15 Windsor Rd., 2nd Floor, Erdenheim, PA 19038; 2247 Locust Drive, Lansdale, PA 19446; 1758 Talbot Rd, Bell, PA 19422; 4740 Macgregor Drive, Schwenksville, PA 19473

con el presente vendo, cedo y transfiero a **MERCK & CO.**, una corporación del estado de New Jersey, con una sede en Lincoln Avenue, City of Rahway, Estado de New Jersey, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo mi derecho, título e interés, para todos los países, en y para ciertos inventos relacionados con "**ANTAGONISTAS PIRIDIL AMIDA DE CANAL DE CALCIO TIPO T**" descrito en una solicitud de Patente con Número de Registro de Abogado 22167Y, en la solicitud serial No. 60/791372, radicada el 04/12/2006; Serial No. _____ Radicada el _____; Serial No. _____; radicada el _____ (es aplicable), y todos mis derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes que puedan ser conferidas, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisionales y re-expediciones y continuaciones de dicha solicitud por Patentes, incluyendo cualquier solicitud extranjera derivadas de la misma, equivalente, o reclamando prioridad en la misma.

Solicito que cualquiera y todos las Patentes por dichos inventos sen expedidas a dicho concesionario, o a sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, o a sus nominados según este lo designe.

Acepto que, a solicitud, yo, sin costo alguno para dicho cesionario, pero por su cuenta, realizaré todos los juramentos legales, y haré todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichos inventos en cualquiera y en todos los países para conferir título a dicho concesionario, o a sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, o a sus nominados.

Nosotros, acordamos con dicho cesionario, o a sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, que los derechos y propiedad conferidos con el


MAURICE UR
TRADUCTOR E INTERPRETE OF
INGLES, ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1996

presente están libres de cualquier gravamen, y que yo tengo todo el derecho para transferir los mismos como se expresa en el presente.

CESION Y ACUERDO

Con el presente autorizo a mi apoderado J. Eric Thies, o a un abogado con Poder de Representación en esta solicitud, del mencionado MERCK & CO., Inc, para insertar el Nr(s) de Serie, Solicitud PCT Nr(s) y Fecha(s) de Radicado de dicha solicitud(s) cuando sean conocidos.

Firmado en West Point PA el día 24 del mes de mayo de 2007.

(Fdo) James C. Barrow

Provincia de Pennsylvania
Condado de Montgomery

Personalmente comparecieron ante mi los citados James C. Barrow, conocido para mi como la persona que ejecutó el instrumento que antecede y reconoció que dicho instrumento es de su libre acto y escritura a los 24 días del mes de mayo de 2007.

(FIRMADO Y SELLADO):

Firma ilegible: Gabrielle A. Gordon

Notario Público de Upper Gwynedd Twp, condado de Montgomery

Mi comisión vence el 26 de noviembre de 2009

Firmado en West Point PA el día 24 del mes de mayo de 2007.

(Fdo) Kelly-Ann S. Bieber

Provincia de Pennsylvania
Condado de Montgomery

Personalmente comparecieron ante mi los citados Kelly-Ann S. Bieber, conocido para mi como la persona que ejecutó el instrumento que antecede y reconoció que dicho instrumento es de su libre acto y escritura a los 24 días del mes de mayo de 2007.

(FIRMADO Y SELLADO):

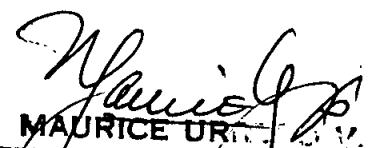
Firma ilegible: Gabrielle A. Gordon

Notario Público de Upper Gwynedd Twp, condado de Montgomery

Mi comisión vence el 26 de noviembre de 2009

Firmado en West Point PA el día 24 del mes de mayo de 2007.

(Fdo) Rowena V. Cube


MAURICE URIBE
TRADUCTOR E INTERPRETE
INGLES • ESPAÑOL • ESPAÑOL • INGLES
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1864

Provincia de Pennsylvania
Condado de Montgomery

Personalmente comparecieron ante mi los citados **Rowena V. Cube** conocido para mi como la persona que ejecutó el instrumento que antecede y reconoció que dicho instrumento es de su libre acto y escritura a los 24 días del mes de mayo de 2007.

(FIRMADO Y SELLADO):

Firma ilegible: Gabrielle A. Gordon

Notario Público de Upper Gwynedd Twp, condado de Montgomery

Mi comisión vence el 26 de noviembre de 2009

Firmado en West Point PA el día 24 del mes de mayo de 2007.

(Fdo) **Mamio Christa Mattern**

Provincia de Pennsylvania
Condado de Montgomery

Personalmente comparecieron ante mi los citados **Mamio Christa Mattern**, conocido para mi como la persona que ejecutó el instrumento que antecede y reconoció que dicho instrumento es de su libre acto y escritura a los 24 días del mes de mayo de 2007.

(FIRMADO Y SELLADO):

Firma ilegible: Gabrielle A. Gordon

Notario Público de Upper Gwynedd Twp, condado de Montgomery

Mi comisión vence el 26 de noviembre de 2009

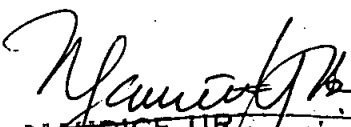
Firmado en West Point PA el día 24 del mes de mayo de 2007.

(Fdo) **Thomas S. Reger**

Provincia de Pennsylvania
Condado de Montgomery

Personalmente comparecieron ante mi los citados **Thomas S. Reger**, conocido para mi como la persona que ejecutó el instrumento que antecede y reconoció que dicho instrumento es de su libre acto y escritura a los 24 días del mes de mayo de 2007.

(FIRMADO Y SELLADO):


MAURICE URZUA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES • ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1966

Firma ilegible: Gabrielle A. Gordon
Notario Público de Upper Gwynedd Twp, condado de Montgomery
Mi comisión vence el 26 de noviembre de 2009

✓ A

Firmado en West Point PA el día 24 del mes de mayo de 2007.

(Fdo) Youheng Shu

Provincia de Pennsylvania
Condado de Montgomery

Personalmente comparecieron ante mi los citados **Youheng Shu**, conocido para mi como la persona que ejecutó el instrumento que antecede y reconoció que dicho instrumento es de su libre acto y escritura a los 24 días del mes de mayo de 2007.

(FIRMADO Y SELLADO):

Firma ilegible: Gabrielle A. Gordon
Notario Público de Upper Gwynedd Twp, condado de Montgomery
Mi comisión vence el 26 de noviembre de 2009

Firmado en West Point PA el día 24 del mes de mayo de 2007.

(Fdo) Zhi-Qiang

Provincia de Pennsylvania
Condado de Montgomery

Personalmente comparecieron ante mi los citados **Zhi-Qiang**, conocido para mi como la persona que ejecutó el instrumento que antecede y reconoció que dicho instrumento es de su libre acto y escritura a los 24 días del mes de mayo de 2007.

(FIRMADO Y SELLADO):

Firma ilegible: Gabrielle A. Gordon
Notario Público de Upper Gwynedd Twp, condado de Montgomery
Mi comisión vence el 26 de noviembre de 2009


MAURICE LOPEZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OF
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUSTICIA 1780 - 1906

20

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF SEPTEMBER 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A341015
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



COLOMBIA

STATE OF NEW JERSEY)
)SS:
COUNTY OF UNION)

I, **CYNTHIA A. FRANCISCO**, hereby swear that the attached photocopies of:
U.S. Assignment and Agreement, Case No. 22167Y, entitled "PYRIDYL AMIDE T-
TYPE CALCIUM CHANNEL ANTAGONISTS", is a true, correct, and complete copy
of the original document for which I have custodial responsibility.

Cynthia A. Francisco
CYNTHIA A. FRANCISCO
MANAGER, LEGAL ADMINISTRATION

Subscribed and sworn to before me this 8th day of August, 2008.

Barbara Ann Cozzi
NOTARY PUBLIC

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

Foreign Case No.: MRL-NOP-22167

Attorney Docket Number 22167Y

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

PCT Appl. No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, James C. Barrow; Kelly-Ann S. Bieber; Rowena V. Cube; Mamio Christa Mattern; Thomas S. Reger;
Youheng Shu; Zhi-Qiang Yang

of 2652 Kriebel Road, Harleysville, PA 19438; 62 Highland Drive, Fleetwood, PA 19522; 308 Hamilton Drive, Harleysville, PA 19438;
15 Windsor Rd., 2nd Floor, Erdenheim, PA 19038; 2247 Locust Drive, Lansdale, PA 19446; 1758 Talbot Rd, Blue Bell, PA 19422;
4740 Macgregor Drive, Schwenksville, PA 19473

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue,
City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all
countries, in and to certain inventions relating to
PYRIDYL AMIDE T-TYPE CALCIUM CHANNEL ANTAGONISTS

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 22167Y and in application(s) Serial No. 60/791372
filed on 04/12/2006 ; Serial No. _____ filed on _____ ; Serial No. _____
filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial
Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and
continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming
priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal
representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful
oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any
and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed
are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

This document may be executed in any number of counterparts, each of which so executed shall be deemed to be an original,
but all such counterparts shall together constitute but one and the same document.

We hereby authorize our attorney, J. Eric Thies or an attorney with Power of Attorney in this application,
of the said MERCK & CO., Inc., to insert **Serial No. (s), PCT Appl. No. (s) and Filing Date (s)** of said application(s) when known.

Attorney Docket Number 22167Y

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

PCT Appl. No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Signed at West Point PA this 24th day of May, 2007.

 James C. Barrow

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIACounty of Montgomery

} SS.

Personally appeared before me the above-named James C. Barrow

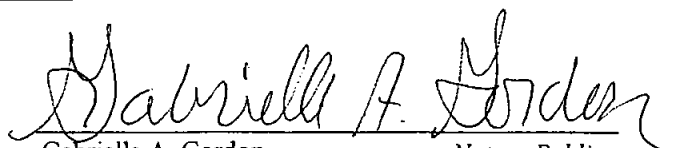
to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 24th day of May, 2007.

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Notarial Seal

 Gabrielle A. Gordon, Notary Public
 Upper Gwynedd Twp., Montgomery County
 My Commission Expires Nov. 26, 2009

Member, Pennsylvania Association of Notaries


 Gabrielle A. Gordon

Notary Public

Attorney Docket Number 22167Y

U.S. Serial No.

Filing Date

PCT Appl. No.

Filing Date

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Signed at West Point PA this 24th day of May, 2007.Kelly-Ann S. Bieber
Kelly-Ann S. Bieber

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

County of Montgomery } SS.

Personally appeared before me the above-named Kelly-Ann S. Bieber

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 24th day of May, 2007.

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Notarial Seal
 Gabrielle A. Gordon, Notary Public
 Upper Gwynedd Twp., Montgomery County
 My Commission Expires Nov. 26, 2009
 Member, Pennsylvania Association of Notaries

Gabrielle A. Gordon
Gabrielle A. Gordon Notary PublicSigned at West Point PA this 24th day of May, 2007.Rowena V. Cube
Rowena V. Cube

Commonwealth of PA
 County of Montgomery } SS.

Personally appeared before me the above-named Rowena V. Cube

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Notarial Seal
 Gabrielle A. Gordon, Notary Public
 Upper Gwynedd Twp., Montgomery County
 My Commission Expires Nov. 26, 2009
 Member, Pennsylvania Association of Notaries

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 24th day of May, 2007.Gabrielle A. Gordon
Gabrielle A. Gordon Notary Public

Attorney Docket Number 22167Y

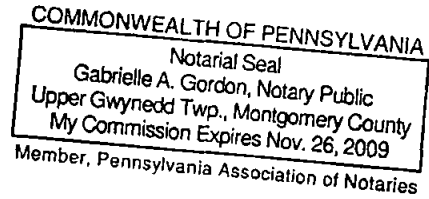
ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. _____

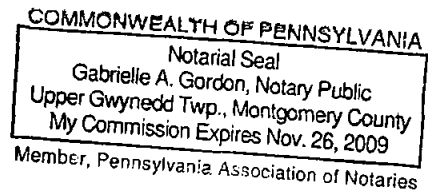
Filing Date _____

PCT Appl. No. _____

Filing Date _____

Signed at West Point PA this 24th day of May 2007.Mamio Christa Mattern
Mamio Christa MatternCommonwealth of PA
County of Montgomery } SS.

Personally appeared before me the above-named Mamio Christa Mattern

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 24th day of May, 2007.Gabrielle A. Gordon
Gabrielle A. Gordon Notary PublicSigned at West Point PA this 24th day of May 2007.Thomas S. Reger
Thomas S. RegerCOMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
County of Montgomery } SS.

Personally appeared before me the above-named Thomas S. Reger

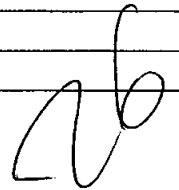
to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 24th day of May 2007.Gabrielle A. Gordon
Gabrielle A. Gordon Notary Public

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Filing Date _____

PCT Appl. No. _____

Filing Date _____

Signed at West Point PA this 24th day of May, 2007.

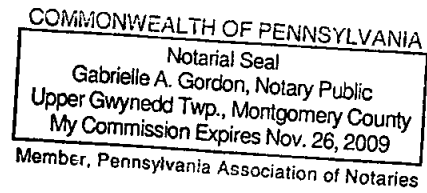
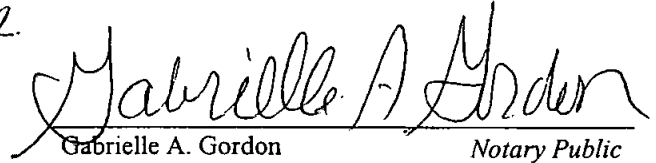
Youheng Shu

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

County of Montgomery

} SS.

Personally appeared before me the above-named Youheng Shu

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 24th day of May, 2007.

 Gabrielle A. Gordon Notary Public
Signed at West Point PA this 24th day of May, 2007.

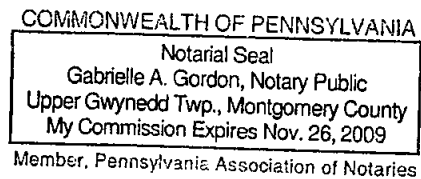
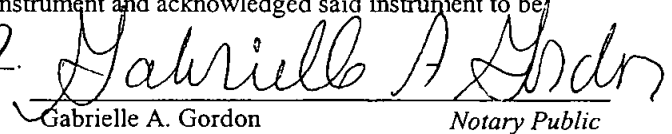
Zhi-Qiang

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

County of Montgomery

} SS.

Personally appeared before me the above-named Zhi-Qiang

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 24th day of May, 2007.

 Gabrielle A. Gordon Notary Public

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 October 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/120729 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 213/40 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01) C07D 411/12 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

Thomas, S. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). SHU, Youheng [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). YANG, Zhi-Qiang [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/008977

(22) International Filing Date: 11 April 2007 (11.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/791,372 12 April 2006 (12.04.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARROW, James, C. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). BIEBER, Kelly-Ann, S. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). CUBE, Rowena, V. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). MATTERN, Mamio Christa [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). REGER,

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

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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that 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.

(54) Title: PYRIDYL AMIDE T-TYPE CALCIUM CHANNEL ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention is directed to pyridyl amide compounds which are antagonists of T-type calcium channels, and which are useful in the treatment or prevention of disorders and diseases in which T-type calcium channels are involved. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which T-type calcium channels are involved.

WO 2007/120729 A2

TITLE OF THE INVENTION

PYRIDYL AMIDE T-TYPE CALCIUM CHANNEL ANTAGONISTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 Plasma membrane calcium channels are members of a diverse superfamily of voltage gated channel proteins. Calcium channels are membrane-spanning, multi-subunit proteins that allow controlled entry of Ca^{2+} ions into cells from the extracellular fluid. Excitable cells throughout the animal kingdom, and at least some bacterial, fungal and plant cells, possess one or more types of calcium channel. Nearly all "excitable" cells in animals, such as neurons of
10 the central nervous system (CNS), peripheral nerve cells and muscle cells, including those of skeletal muscles, cardiac muscles, and venous and arterial smooth muscles, have voltage-dependent calcium channels

Multiple types of calcium channels have been identified in mammalian cells from various tissues, including skeletal muscle, cardiac muscle, lung, smooth muscle and brain. A
15 major type of this family are the L-type calcium channels, whose function is inhibited by the familiar classes of calcium channel blockers (dihydropyridines such as nifedipine, phenylalkylamines such as verapamil, and benzothiazepines such as diltiazem). Additional classes of plasma membrane calcium channels are referred to as T, N, P, Q and R.

The "T-type" (or "low voltage-activated") calcium channels are so named because
20 their openings are of briefer duration (T=transient) than the longer (L=long-lasting) openings of the L-type calcium channels. The L, N, P and Q-type channels activate at more positive potentials (high voltage activated) and display diverse kinetics and voltage-dependent properties. There are three subtypes of T-type calcium channels that have been molecularly, pharmacologically, and electrophysiologically identified from various warm blooded animals
25 including rat [J Biol. Chem.276(6) 3999-4011 (2001); Eur J Neurosci 11(12):4171-8(1999); reviewed in Cell Mol Life Sci 56(7-8):660-9 (1999)]. These subtypes have been termed $\alpha 1\text{G}$, $\alpha 1\text{H}$, and $\alpha 1\text{I}$. The molecular properties of these channels demonstrate that the amino acid sequences are between 60-70% identical. The electrophysiological characterization of these individual subtypes has revealed differences in their voltage-dependent activation, inactivation,
30 deactivation and steady-state inactivation levels and their selectivities to various ions such as barium (J Biol. Chem.276(6) 3999-4011 (2001)). Pharmacologically, these subtypes also have differing sensitivities to blockade by ionic nickel. These channel subtypes are also expressed in various forms due to their ability to undergo various splicing events during their assembly (J Biol. Chem.276(6) 3999-4011 (2001)).

22

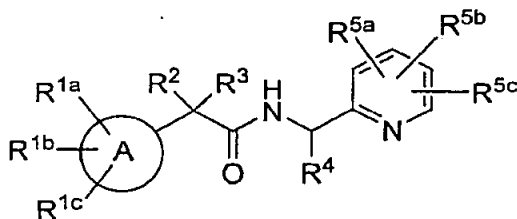
T-type calcium channels have been implicated in pathologies related to various diseases and disorders, including epilepsy, essential tremor, pain, neuropathic pain, schizophrenia, Parkinson's disease, depression, anxiety, sleep disorders, sleep disturbances, psychosis, schizophreniac, cardiac arrhythmia, hypertension, pain, cancer, diabetes, infertility and sexual dysfunction (J Neuroscience, 14, 5485 (1994); Drugs Future 30(6), 573-580 (2005); EMBO J, 24, 315-324 (2005); Drug Discovery Today, 11, 5/6, 245-253 (2006)). The known therapeutic regimens for such treating such diseases and disorders suffer from numerous problems. Accordingly, a more physiological way to treat these diseases and disorders would be highly desirable.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to pyridyl amide compounds which are antagonists of T-type calcium channels, and which are useful in the treatment or prevention of neurological and psychiatric disorders and diseases in which T-type calcium channels are involved. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which T-type calcium channels are involved.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds of the formula I:



I

wherein:

A is selected from the group consisting of phenyl, naphthyl and heteroaryl;

R^{1a}, R^{1b} and R^{1c} may be absent if the valency of A does not permit such substitution and are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,

30

- (3) hydroxyl,
- (4) $-O_n$ -phenyl or $-O_n$ -naphthyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- 5 (5) $-O_n$ -heterocycle, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (6) $-O_n$ -C₁₋₆alkyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- 10 (7) $-O_n$ -C₃₋₆cycloalkyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (8) $-C_{2-4}$ alkenyl, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- 15 (9) $-NR^{10}R^{11}$, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of:
- (a) hydrogen,
- (b) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
- 20 (c) C₃₋₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
- (d) cycloalkyl which is unsubstituted or substituted with R¹³,
- (e) phenyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³, and
- (f) heterocycle, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
- or R¹⁰ and R¹¹ taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidine, piperidine, azetidine or morpholine ring, which is
- 25 unsubstituted or substituted with R¹³,
- (10) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (11) $-S(O)_q-R^{12}$, where q is 0, 1 or 2 and where R¹² is selected from the definitions of R¹⁰ and R¹¹,
- 30 (12) $-CO_2H$,
- (13) $-CO_2-R^{12}$,
- (14) $-CN$, and
- (15) $-NO_2$;

31

or R^{1a} and R^{1b} taken together form a cyclopentyl, cyclohexyl, dihydrofuranyl or dihydropyranyl ring, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from -CH₃, (=CH₂), keto, and hydroxyl;

5 R² and R³ are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
 - (2) hydroxyl,
 - (3) halogen
 - (4) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
10 selected from R¹³,
 - (5) C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - (6) -O-C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R¹³,
 - 15 (7) -O-C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- or R² and R³ and the carbon atom to which they are attached form a keto group,
or R² and R³ and the carbon atom to which they are attached form a C₃-6cycloalkyl ring,
which is unsubstituted or substituted with R¹³;

20

R⁴ is selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R¹³,
- 25 (3) -C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (4) C₂-6alkenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R¹³,
- (5) C₂-6alkynyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
30 selected from R¹³,
- (6) phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R¹³,
- (7) -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, and

- (8) $-(C=O)-O-C_{1-6}alkyl$, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{13} ,

R^{5a} , R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of:

- 5 (1) hydrogen,
(2) halogen,
(3) hydroxyl,
(4) $-O_n-C_{1-6}alkyl$, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where
10 the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{13} ,
(5) $-O_n-C_{3-6}cycloalkyl$, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and
where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R^{13} ,
(6) $-C_{2-4}alkenyl$, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more
15 substituents selected from R^{13} ,
(7) $-O_n-phenyl$ or $-O_n-naphthyl$, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present)
and where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more
substituents selected from R^{13} ,
(8) $-O_n-heterocycle$, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where
20 the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R^{13} ,
(9) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$,
(10) $-NR^{10}R^{11}$,
(11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
25 (12) $-NR^{10}-S(O)_2R^{11}$,
(13) $-S(O)_q-R^{12}$, where q is 0, 1 or 2 and where R^{12} is selected from the definitions of
 R^{10} and R^{11} ,
(14) $-CO_2H$,
(15) $-CN$,
30 (16) $-NO_2$;
(17) or R^{5a} and R^{5b} taken together form a pyrrolyl or imidazolyl ring, which is
unsubstituted or substituted with $-CH_3$, $(=CH_2)$, keto, or hydroxyl;

R^{13} is selected from the group consisting of:

33

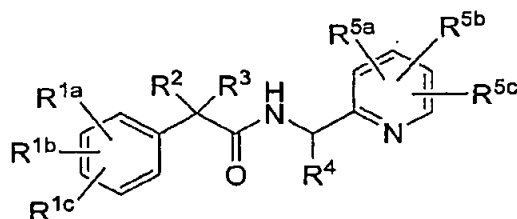
- (1) halogen,
- (2) hydroxyl,
- (3) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}alkyl$, where m is 0 or 1 and n is 0 or 1 (wherein if m is 0 or n is 0, a bond is present, and wherein if m is 0 and n is 0, a single bond is present)
5 where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{14} ,
- (4) $-O_n-(C_{1-3})perfluoroalkyl$,
- (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}cycloalkyl$, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{14} ,
- 10 (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}alkenyl$, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{14} ,
- (7) $-(C=O)_m-O_n-phenyl$ or $-(C=O)_m-O_n-naphthyl$, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{14} ,
- (8) $-(C=O)_m-O_n-heterocycle$, where the heterocycle is unsubstituted or substituted
15 with one or more substituents selected from R^{14} ,
- (9) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$,
- (10) $-NR^{10}R^{11}$,
- (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_q-R^{12}$,
- 20 (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$, and
- (15) $-NO_2$;

R^{14} is selected from the group consisting of:

- 25 (1) hydroxyl,
- (2) halogen,
- (3) $C_{1-6}alkyl$,
- (4) $-C_{3-6}cycloalkyl$,
- (5) $-O-C_{1-6}alkyl$,
- 30 (6) $-O(C=O)-C_{1-6}alkyl$,
- (7) $-NH-C_{1-6}alkyl$,
- (8) phenyl,
- (9) heterocycle,
- (10) $-CO_2H$, and
- 35 (11) $-CN$;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

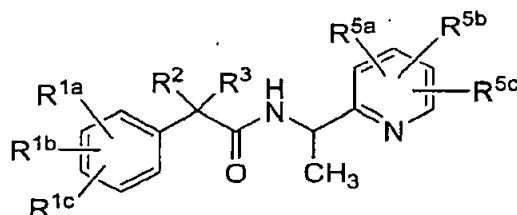
An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ib:



Ib

wherein R1a, R1b, R1c, R2, R3, R4, R5a, R5b and R5c are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

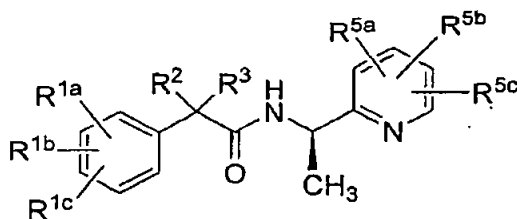
An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ic:



Ic

wherein R1a, R1b, R1c, R2, R3, R5a, R5b and R5c are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ic':

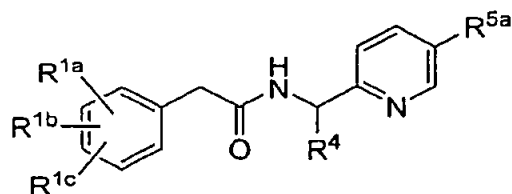


Ic'

wherein R1a, R1b, R1c, R2, R3, R5a, R5b and R5c are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35

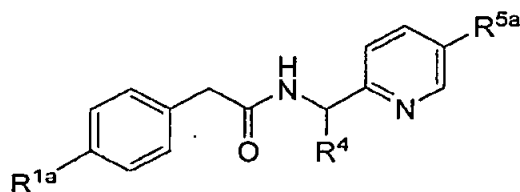
An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Id:



Id

wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R⁴ and R^{5a} are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

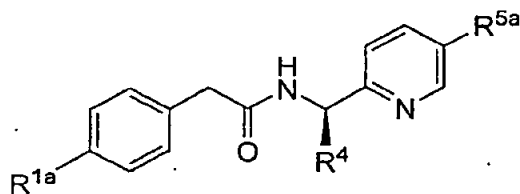
An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ie:



Ie

wherein R^{1a}, R⁴ and R^{5a} are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

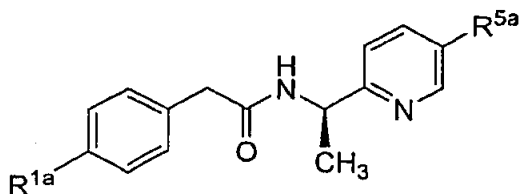
An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ie':



Ie'

wherein R^{1a}, R⁴ and R^{5a} are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ie'':



Ie"

wherein R^{1a} and R^{5a} are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein:

A is selected from the group consisting of phenyl and heteroaryl.

5 An embodiment of the present invention includes compounds wherein A is selected from the group consisting of:

- (1) phenyl,
- (2) oxazolyl,
- (3) isoxazolyl,
- 10 (4) thiazolyl,
- (5) thiadiazolyl,
- (6) triazolyl,
- (7) pyrazolyl,
- (8) pyridyl, and
- 15 (9) pyrimidinyl.

Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein A is phenyl. Also within this embodiment, the present invention includes compounds wherein A is thiazolyl. Also within this embodiment, the present invention includes compounds wherein A is pyridyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein:

20 R^{1a}, R^{1b} and R^{1c} may be absent if the valency of A does not permit such substitution and are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- 25 (4) phenyl or naphthyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl, -SH, -S-C₁-6alkyl, -NO₂, -CO₂-R¹⁰, -CN, or -NR¹⁰R¹¹,
- (5) -O-phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl, -SH, -S-C₁-6alkyl, -NO₂, -CO₂-R¹⁰, -CN, or
- 30 -NR¹⁰R¹¹,
- (6) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or -O-C₁-6alkyl,
- (7) -O-C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or -O-C₁-6alkyl,

- (8) C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
(9) C₂-4alkenyl, which is unsubstituted or substituted with C₃-6cycloalkyl or phenyl,
(10) heterocycle, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl, -SH, -S-C₁-6alkyl, -NO₂, -CO₂H, -CN, or -NR¹⁰R¹¹,
5 (11) -NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from hydrogen and C₁-6alkyl,
(12) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
(13) -S(O)_q-R¹², where q is 0, 1 or 2 and where R¹² is C₁-6alkyl, C₃-6cycloalkyl, or
10 phenyl which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or -O-C₁-6alkyl,
(14) -CO₂H,
(15) -CO₂-R¹²,
(16) -CN, and
15 (17) -NO₂;

or R^{1a} and R^{1b} taken together form a cyclopentyl, cyclohexyl, dihydrofuranyl or dihydropyranyl ring, which is unsubstituted or substituted with -CH₃, (=CH₂), keto, or hydroxyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{1a}, R^{1b}
20 and R^{1c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
(2) halogen,
(3) phenyl or naphthyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl, C₃-6cycloalkyl, -SH, -S-C₁-6alkyl, -NO₂, -CO₂H, or
25 -CN,
(4) -O-phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl, -SH, -S-C₁-6alkyl, -NO₂, -CO₂H, or -CN,
(5) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or -O-C₁-6alkyl,
30 (6) C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or -O-C₁-6alkyl,
(7) C₂-4alkenyl, which is unsubstituted or substituted with C₃-6cycloalkyl or phenyl,
(8) -NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from hydrogen and C₁-6alkyl,

- (9) isoxazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
(10) imidazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
(11) morpholinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
(12) oxazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
5 (13) pyrazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
(14) pyrrolidinyl, which is unsubstituted or substituted with halogen,
(15) tetrazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
(16) thienyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
(17) benzothienyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
10 (18) thiophenyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
(19) triazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
(20) -NO₂, and
(21) -CN,
or R^{1a} and R^{1b} taken together form a cyclopentyl, cyclohexyl, dihydrofuranyl or
15 dihydropyranyl ring, which is unsubstituted or substituted with -CH₃, (=CH₂),
keto, or hydroxyl.

Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R^{1c} is hydrogen, and R^{1a} and R^{1b} are selected from the group consisting of:

- (1) halogen,
20 (2) phenyl or naphthyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, -SH, -S-C₁₋₆alkyl, -NO₂, -CO₂-C₁₋₆alkyl, or -CN,
(3) -O-phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -SH, -S-C₁₋₆alkyl, -NO₂, -CO₂-C₁₋₆alkyl, or -CN,
25 (4) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or -O-C₁₋₆alkyl,
(5) C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or -O-C₁₋₆alkyl,
(6) C₂₋₄alkenyl, which is unsubstituted or substituted with C₃₋₆cycloalkyl or phenyl,
30 (7) -NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl,
(8) isoxazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
(9) imidazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
(10) morpholinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,

39

- (11) oxazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- (12) pyrazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- (13) pyrrolidinyl, which is unsubstituted or substituted with halogen,
- (14) tetrazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- 5 (15) thienyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- (16) benzothienyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- (17) thiophenyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl, and
- (18) triazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,

10 or R^{1a} and R^{1b} taken together form a cyclopentyl, cyclohexyl, dihydrofuranyl or dihydropyranyl ring, which is unsubstituted or substituted with -CH₃, (=CH₂), keto, or hydroxyl.

Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein A is phenyl, R^{1b} is hydrogen, R^{1c} is hydrogen and R^{1a} is independently selected from the group consisting of:

- 15 (1) halogen,
- (2) phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, or-NO₂,
- (3) -O-phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl or -O-C₁₋₆alkyl,
- 20 (4) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
- (5) C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl, and
- (6) C₂₋₄alkenyl, which is unsubstituted or substituted with C₃₋₆cycloalkyl or phenyl.

25 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein A is phenyl, R^{1b} is hydrogen, R^{1c} is hydrogen and R^{1a} is independently selected from the group consisting of:

- (1) isoxazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- (2) imidazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- (3) morpholinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- 30 (4) oxazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- (5) pyrazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- (6) pyrrolidinyl, which is unsubstituted or substituted with halogen,
- (7) tetrazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- (8) thienyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,

40

- (9) benzothienyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- (10) thiophenyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl, and
- (11) triazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl.

5 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein A is phenyl, R^{1a} is phenyl which is unsubstituted or substituted with one or more halogen, R^{1b} is hydrogen and R^{1c} is hydrogen.

 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein A is phenyl, R^{1a} is 4-phenyl, R^{1b} is hydrogen and R^{1c} is hydrogen.

10 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein A is phenyl, R^{1a} is C₁₋₆alkyl, R^{1b} is hydrogen and R^{1c} is hydrogen.

 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein A is phenyl, R^{1a} is isopropyl or tert-butyl, R^{1b} is hydrogen and R^{1c} is hydrogen.

15 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein A is phenyl, R^{1a} is located at the 4-position of the phenyl, R^{1b} is hydrogen and R^{1c} is hydrogen.
 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{1a} is other than -CO₂CH₃.

 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R² and R³ are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- 20 (2) halogen,
- (3) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halo, C₃₋₆cycloalkyl or phenyl, and
- (4) C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halo, C₃₋₆cycloalkyl or phenyl.

25 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R² and R³ are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) fluoro,
- (3) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen or C₃₋₆cycloalkyl,
- 30 and
- (4) C₃₋₆cycloalkyl.

 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R² is hydrogen and R³ is hydrogen. Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R² is fluoro and R³ is fluoro. Within this embodiment, the present

21

invention includes compounds wherein R² is methyl and R³ is hydrogen. Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R² is cyclopropyl and R³ is hydrogen.

5 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R⁴ is other than hydrogen.

Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R⁴ is in the (R) orientation.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R⁴ is selected from the group consisting of:

- 10 (1) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, -O-C₁-6alkyl, C₃-6cycloalkyl, phenyl, or -NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of hydrogen, and C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
- 15 (2) -C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, C₁-6alkyl or phenyl,
- (3) -C₂-6alkenyl,
- (4) phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl or -NO₂,
- (5) -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, and
- 20 (6) -(C=O)-O-C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, C₃-6cycloalkyl or phenyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R⁴ is selected from the group consisting of:

- 25 (1) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, or -O-C₁-6alkyl, and
- (2) -C₂-6alkenyl,
- (3) -C₃-6cycloalkyl.

Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R⁴ is selected from the group consisting of:

- 30 (1) CH₃,
- (2) CH₂OH,
- (3) CH₂OCH₃,
- (4) CH₂CH₃,
- (5) CH=CH₂.

W2

- (6) CH₂CH₂OH,
(7) CH₂CH=CH₂,
(8) CH₂CH₂F,
(9) CH₂CF₂,
5 (10) CH₂-phenyl,
(12) CH₂-cyclopropyl,
(13) CH₂-cyclobutyl,
(14) cyclopropyl,
(15) cyclobutyl,
10 (16) CH₂CH₂CH₃, and
(17) -(C=O)-O-CH₃.

Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R⁴ is CH₃, CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH or cyclopropyl.

Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R⁴ is
15 CH₃.

Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R⁴ is (R)-CH₃.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{5a}, R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of:

- 20 (1) hydrogen,
(2) halogen,
(3) hydroxyl,
(4) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl,
-O-C₁-6alkyl, -O-(CO)C₁-6alkyl, or C₃-6cycloalkyl, and
25 (5) -C₂-4alkenyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{5a}, R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
(2) -O-C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl,
30 phenyl, -O-C₁-6alkyl, or C₃-6cycloalkyl,
(3) C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
(4) -NH-C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl, -O-C₁-6alkyl, -O-(CO)C₁-6alkyl, or C₃-6cycloalkyl,

43

- (5) -N(C₁₋₆alkyl)₂, which each alkyl independently is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl, -O-C₁₋₆alkyl, -O-(CO)C₁₋₆alkyl, or C₃₋₆cycloalkyl,
- 5 (6) phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl or -NO₂,
- (7) -O-phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl or -NO₂,
- (8) -S(O)₂-NH-C₁₋₆alkyl,
- 10 (9) -S(O)₂-N(C₁₋₆alkyl)₂, and
- (10) -S(O)₂-C₁₋₆alkyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{5a}, R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- 15 (2) heterocycle, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, keto, C₁₋₆alkyl or -O-C₁₋₆alkyl,
- (3) -O-heterocycle, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, keto, C₁₋₆alkyl or -O-C₁₋₆alkyl, and
- 20 (4) -NH-heterocycle, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, keto, C₁₋₆alkyl or -O-C₁₋₆alkyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{5b} is hydrogen, R^{5c} is hydrogen and R^{5a} is independently selected from the group consisting of:

- 25 (1) hydrogen,
- (2) fluoro,
- (3) chloro,
- (4) bromo,
- (5) hydroxyl,
- 30 (6) -CH₃,
- (7) -CH₂OH,
- (8) -CH₂CH₃,
- (9) -CH₂=CH₂,
- (10) -CH₂CH₂CH₃, and

(11) -cyclopropyl.

Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R^{5b} is hydrogen, R^{5c} is hydrogen and R^{5a} is -O-C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl, -O-C₁₋₆alkyl, or C₃₋₆cycloalkyl.

5 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R^{5b} is hydrogen, R^{5c} is hydrogen and R^{5a} is independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) -OCH₃,
- (3) -OCH₂F,
- 10 (4) -OCH₂-cyclopropyl,
- (5) -OCH₂-phenyl,
- (6) -OCH₂CH₃,
- (7) -OCH₂CF₃,
- (8) -OCH₂CH₂CH₃,
- 15 (9) -OCH₂(C=O)OCH₂CH₃,
- (10) -OCH₂(C=O)NHCH₂CH₃,
- (11) -OSO₂CH₃, and
- (12) -O(C=O)OCH₃.

20 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R^{5b} is hydrogen, R^{5c} is hydrogen and R^{5a} is -OCH₂CF₃.

Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R^{5b} is hydrogen, R^{5c} is hydrogen and R^{5a} is independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) -NHCH₂CF₃,
- 25 (3) -NHCH₂C(CH₃)₃,
- (4) -NHCH₂CH₂C(CH₃)₃,
- (5) -NHCH(CH₃)CH₂CH₃,
- (6) -NH-cyclopropyl, and
- (7) -NHCH₂-cyclopropyl.

30 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R^{5b} is hydrogen, R^{5c} is hydrogen and R^{5a} is independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) pyridyl,
- (3) -O-pyridyl,
- 35 (4) -NH-pyridyl,

- (5) imidazolyl,
- (6) oxazolyl,
- (7) pyrrolyl,
- (8) pyrrolidinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl, keto or halo,
- 5 (9) morpholinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl,
- (10) thiomorpholinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl, and
- (11) piperazinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁₋₆alkyl.

Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R^{5b} is hydrogen and R^{5c} is hydrogen.

10 Within this embodiment, the present invention includes compounds wherein R^{5a} is located at the 5-position of the pyridyl, R^{5b} is hydrogen and R^{5c} is hydrogen.

Specific embodiments of the present invention include a compound which is selected from the group consisting of the subject compounds of the Examples herein or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 The compounds of the present invention may contain one or more asymmetric centers and can thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. Additional asymmetric centers may be present depending upon the nature of the various substituents on the molecule. Each such asymmetric center will independently produce two optical isomers and it is intended that all of
20 the possible optical isomers and diastereomers in mixtures and as pure or partially purified compounds are included within the ambit of this invention. The present invention is meant to comprehend all such isomeric forms of these compounds.

The independent syntheses of these diastereomers or their chromatographic separations may be achieved as known in the art by appropriate modification of the methodology
25 disclosed herein. Their absolute stereochemistry may be determined by the x-ray crystallography of crystalline products or crystalline intermediates which are derivatized, if necessary, with a reagent containing an asymmetric center of known absolute configuration.

If desired, racemic mixtures of the compounds may be separated so that the individual enantiomers are isolated. The separation can be carried out by methods well known in
30 the art, such as the coupling of a racemic mixture of compounds to an enantiomerically pure compound to form a diastereomeric mixture, followed by separation of the individual diastereomers by standard methods, such as fractional crystallization or chromatography. The coupling reaction is often the formation of salts using an enantiomerically pure acid or base. The diastereomeric derivatives may then be converted to the pure enantiomers by cleavage of the
35 added chiral residue. The racemic mixture of the compounds can also be separated directly by

yb

chromatographic methods utilizing chiral stationary phases, which methods are well known in the art.

Alternatively, any enantiomer of a compound may be obtained by stereoselective synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration by methods well known in the art.

As appreciated by those of skill in the art, halogen or halo as used herein are intended to include fluoro, chloro, bromo and iodo. Similarly, C₁₋₆, as in C₁₋₆alkyl is defined to identify the group as having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbons in a linear or branched arrangement, such that C₁₋₆alkyl specifically includes methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl, and hexyl. Similarly, C₂₋₆alkenyl is defined to identify the group as having 2, 3, 4, 5 or 6 carbons which incorporates at least one double bond, which may be in a E- or a Z-arrangement. A group which is designated as being independently substituted with substituents may be independently substituted with multiple numbers of such substituents. The term "heterocycle" as used herein includes both unsaturated and saturated heterocyclic moieties, wherein the unsaturated heterocyclic moieties (i.e. "heteroaryl") include benzoimidazolyl, benzimidazolonyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, oxazoline, isoxazoline, oxetanyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, and N-oxides thereof, and wherein the saturated heterocyclic moieties include azetidiny, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, thiomorpholinyl, and tetrahydrothienyl, and N-oxides thereof and S-oxides thereof.

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Particular embodiments are the ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts. Salts in the solid form may exist in more than one crystal structure, and may also be in the form of hydrates. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylene-diamine, diethylamine, 2-

diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, and the like.

5 When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-
10 toluenesulfonic acid, and the like. Particular embodiments are citric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, fumaric, and tartaric acids. It will be understood that, as used herein, references to the compounds of Formula I are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts.

 Exemplifying the invention is the use of the compounds disclosed in the
15 Examples and herein. Specific compounds within the present invention include a compound which selected from the group consisting of the compounds disclosed in the following Examples and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual diastereomers thereof.

 The subject compounds are useful in a method of antagonizing T-type calcium channel activity in a patient such as a mammal in need of such inhibition comprising the
20 administration of an effective amount of the compound. The present invention is directed to the use of the compounds disclosed herein as antagonists of T-type calcium channels activity. In addition to primates, especially humans, a variety of other mammals can be treated according to the method of the present invention. The present invention is directed to a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in medicine. The present
25 invention is further directed to a use of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for antagonizing T-type calcium channel activity or treating the disorders and diseases noted herein in humans and animals.

 The subject treated in the present methods is generally a mammal, in particular, a
30 human being, male or female. The term "therapeutically effective amount" means the amount of the subject compound that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. It is recognized that one skilled in the art may affect the neurological and psychiatric disorders by treating a patient presently afflicted with the disorders or by prophylactically
35 treating a patient afflicted with the disorders with an effective amount of the compound of the

YB

present invention. As used herein, the terms "treatment" and "treating" refer to all processes wherein there may be a slowing, interrupting, arresting, controlling, or stopping of the progression of the neurological and psychiatric disorders described herein, but does not necessarily indicate a total elimination of all disorder symptoms, as well as the prophylactic therapy of the mentioned conditions, particularly in a patient who is predisposed to such disease or disorder. The terms "administration of" and or "administering a" compound should be understood to mean providing a compound of the invention or a prodrug of a compound of the invention to the individual in need thereof.

The term "composition" as used herein is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts. Such term in relation to pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent or excipient must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The utility of the compounds in accordance with the present invention as T-type calcium channel antagonists may be readily determined without undue experimentation by methodology well known in the art, including the "FLIPR Ca^{2+} Flux Assay" and the "T-type Calcium (Ca^{2+}) Antagonist Voltage-Clamp Assay" [described by Xia, et al., Assay and Drug Development Tech., 1(5), 637-645 (2003)]. In a typical experiment ion channel function from HEK 293 cells expressing the T-type channel alpha-1G, H, or I (CaV 3.1, 3.2, 3.3) is recorded to determine the activity of compounds in blocking the calcium current mediated by the T-type channel alpha-1G, H, or I (CaV 3.1, 3.2, 3.3). In this T-type calcium (Ca^{2+}) antagonist voltage-clamp assay calcium currents are elicited from the resting state of the human alpha-1G, H, or I (CaV 3.1, 3.2, 3.3) calcium channel as follows. Sequence information for T-type (Low-voltage activated) calcium channels are fully disclosed in e.g., US 5,618,720, US 5,686,241, US 5,710,250, US 5,726,035, US 5,792,846, US 5,846,757, US 5,851,824, US 5,874,236, US 5,876,958, US 6,013,474, US 6,057,114, US 6,096,514, WO 99/28342, and J. Neuroscience, 19(6):1912-1921 (1999). Cells expressing the T-type channels were grown in growth media

which comprised: DMEM, 10% Tetsystem approved FBS (Clontech Laboratories Inc.), 100 microgram/ml Penicillin/Streptomycin, 2mM L-Glutamine, 150 microgram/ml Zeocin, 5 microgram/ml Blasticidin. T-channel expression was induced by exposing the cells to 2mM Tetracycline for 24hrs. Glass pipettes are pulled to a tip diameter of 1-2 micrometer on a pipette puller. The pipettes are filled with the intracellular solution and a chloridized silver wire is inserted along its length, which is then connected to the headstage of the voltage-clamp amplifier. Trypsinization buffer was 0.05 % Trypsin, 0.53 mM EDTA. The extracellular recording solution consists of (mM): 130 mM NaCl, 4 mM KCl, 1mM MgCl₂, 2mM CaCl₂, 20 mM HEPES, 30 Glucose, pH 7.4. The internal solution consists of (mM): 125 CsCl, 10 TEA-Cl, 10 HEPES, 8 NaCl, 0.06 CaCl₂, 0.6 EGTA, 4 ATP-Mg, 0.3 GTP; 135 mM CsMeSO₃, 1 MgCl₂, 10 CsCl, 5 EGTA, 10 HEPES, pH 7.4; or 135 mM CsCl, 2 MgCl₂, 3 MgATP, 2 Na₂ATP, 1 Na₂GTP, 5 EGTA, 10 HEPES, pH 7.4. Upon insertion of the pipette tip into the bath, the series resistance is noted (acceptable range is between 1-4 megaohm). The junction potential between the pipette and bath solutions is zeroed on the amplifier. The cell is then patched, the patch broken, and, after compensation for series resistance ($\geq 80\%$), the voltage protocol is applied while recording the whole cell Ca²⁺ current response. Voltage protocols: (1) -80 mV holding potential every 20 seconds pulse to -20 mV for 70 msec duration; the effectiveness of the drug in inhibiting the current mediated by the channel is measured directly from measuring the reduction in peak current amplitude initiated by the voltage shift from -80 mV to -20 mV; (2). -100 mV holding potential every 15 seconds pulse to -20 mV for 70 msec duration; the effectiveness of the drug in inhibiting the current mediated by the channel is measured directly from measuring the reduction in peak current amplitude initiated by the shift in potential from -100 mV to -20 mV. The difference in block at the two holding potentials was used to determine the effect of drug at differing levels of inactivation induced by the level of resting state potential of the cells. After obtaining control baseline calcium currents, extracellular solutions containing increasing concentrations of a test compound are washed on. Once steady state inhibition at a given compound concentration is reached, a higher concentration of compound is applied. % inhibition of the peak inward control Ca²⁺ current during the depolarizing step to -20 mV is plotted as a function of compound concentration.

The intrinsic T-type calcium channel antagonist activity of a compound which may be used in the present invention may be determined by these assays. In particular, the compounds of the following examples had activity in antagonizing the T-type calcium channel in the aforementioned assays, generally with an IC₅₀ of less than about 10 μ M. Some of the compounds within the present invention had activity in antagonizing the T-type calcium channel in the aforementioned assays with an IC₅₀ of less than about 1 μ M. Such a result is indicative of

90

the intrinsic activity of the compounds in use as antagonists of T-type calcium channel activity.

With respect to other compounds disclosed in the art, the present compounds exhibit unexpected properties, such as with respect to duration of action and/or metabolism, such as increased metabolic stability, enhanced oral bioavailability or absorption, and/or decreased drug-drug interactions.

T-type calcium channels have been implicated in a wide range of biological functions. This has suggested a potential role for these receptors in a variety of disease processes in humans or other species. The compounds of the present invention have utility in treating, preventing, ameliorating, controlling or reducing the risk of a variety of neurological and psychiatric disorders associated with calcium channels, including one or more of the following conditions or diseases: movement disorders, including akinesias and akinetic-rigid syndromes (including Parkinson's disease, drug-induced parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, corticobasal degeneration, parkinsonism-ALS dementia complex and basal ganglia calcification), chronic fatigue syndrome, fatigue, including Parkinson's fatigue, multiple sclerosis fatigue, fatigue caused by a sleep disorder or a circadian rhythm disorder, medication-induced parkinsonism (such as neuroleptic-induced parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremor), Gilles de la Tourette's syndrome, seizure disorders, epilepsy, and dyskinesias [including tremor (such as rest tremor, essential tremor, postural tremor and intention tremor), chorea (such as Sydenham's chorea, Huntington's disease, benign hereditary chorea, neuroacanthocytosis, symptomatic chorea, drug-induced chorea and hemiballism), myoclonus (including generalised myoclonus and focal myoclonus), tics (including simple tics, complex tics and symptomatic tics), restless leg syndrome and dystonia (including generalised dystonia such as idiopathic dystonia, drug-induced dystonia, symptomatic dystonia and paroxymal dystonia, and focal dystonia such as blepharospasm, oromandibular dystonia, spasmodic dysphonia, spasmodic torticollis, axial dystonia, dystonic writer's cramp and hemiplegic dystonia); heart disease, abnormal heart rhythms and arrhythmias, myocardial infarction, congestive heart failure, coronary heart disease, sudden death, stroke, sexual and reproductive dysfunction, such as impaired fertility, infertility, diseases or disorders where abnormal oscillatory activity occurs in the brain, including depression, migraine, neuropathic pain, Parkinson's disease, psychosis and schizophrenia, as well as diseases or disorders where there is abnormal coupling of activity, particularly through the thalamus; enhancing cognitive function; enhancing memory; increasing memory retention; increasing trained performance; increasing immune response; increasing immune function; hot flashes; night sweats; extending life span; schizophrenia; muscle-related

91

disorders that are controlled by the excitation/relaxation rhythms imposed by the neural system such as cardiac rhythm and other disorders of the cardiovascular system; conditions related to proliferation of cells such as vasodilation or vasoconstriction and blood pressure; cancer; cardiac arrhythmia; hypertension; congestive heart failure; conditions of the genital/urinary system;

5 disorders of sexual function and fertility; adequacy of renal function; responsiveness to anesthetics; sleep disorders, sleep disturbances, including enhancing sleep quality, improving sleep quality, increasing sleep efficiency, augmenting sleep maintenance; increasing the value which is calculated from the time that a subject sleeps divided by the time that a subject is attempting to sleep; improving sleep initiation; decreasing sleep latency or onset (the time it takes to fall

10 asleep); decreasing difficulties in falling asleep; increasing sleep continuity; decreasing the number of awakenings during sleep; decreasing intermittent wakings during sleep; decreasing nocturnal arousals; decreasing the time spent awake following the initial onset of sleep; increasing the total amount of sleep; reducing the fragmentation of sleep; altering the timing, frequency or duration of REM sleep bouts; altering the timing, frequency or duration of slow

15 wave (i.e. stages 3 or 4) sleep bouts; increasing the amount and percentage of stage 2 sleep; promoting slow wave sleep; enhancing EEG-delta activity during sleep; increasing the amount of Delta sleep early in the sleep cycle, increasing REM sleep late in the sleep cycle; decreasing nocturnal arousals, especially early morning awakenings; increasing daytime alertness; reducing daytime drowsiness; treating or reducing excessive daytime sleepiness; increasing satisfaction

20 with the intensity of sleep; increasing sleep maintenance; idiopathic insomnia; sleep problems; insomnia, hypersomnia, idiopathic hypersomnia, repeatability hypersomnia, intrinsic hypersomnia, narcolepsy, interrupted sleep, sleep apnea, obstructive sleep apnea, wakefulness, nocturnal myoclonus, REM sleep interruptions, jet-lag, shift workers' sleep disturbances, dyssomnias, night terror, insomnias associated with depression, emotional/mood disorders,

25 Alzheimer's disease or cognitive impairment, as well as sleep walking and enuresis, and sleep disorders which accompany aging; Alzheimer's sundowning; conditions associated with circadian rhythmicity as well as mental and physical disorders associated with travel across time zones and with rotating shift-work schedules, conditions due to drugs which cause reductions in REM sleep as a side effect; fibromyalgia; syndromes which are manifested by non-restorative

30 sleep and muscle pain or sleep apnea which is associated with respiratory disturbances during sleep; conditions which result from a diminished quality of sleep; mood disorders, such as depression or more particularly depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders and dysthymic disorders, or bipolar disorders, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder, mood disorders due to a general medical

35 condition, and substance-induced mood disorders; anxiety disorders including acute stress

disorder, agoraphobia, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic attack, panic disorder, post-traumatic stress disorder, separation anxiety disorder, social phobia, specific phobia, substance-induced anxiety disorder and anxiety due to a general medical condition; acute neurological and psychiatric disorders such as cerebral deficits subsequent to cardiac bypass

5 surgery and grafting, stroke, ischemic stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, hypoglycemic neuronal damage; Huntington's Chorea; amyotrophic lateral sclerosis; multiple sclerosis; ocular damage; retinopathy; cognitive disorders; idiopathic and drug-induced Parkinson's disease; muscular spasms and disorders associated with muscular spasticity including tremors, epilepsy, convulsions; cognitive disorders including

10 dementia (associated with Alzheimer's disease, ischemia, trauma, vascular problems or stroke, HIV disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jacob disease, perinatal hypoxia, other general medical conditions or substance abuse); delirium, amnesic disorders or age related cognitive decline; schizophrenia or psychosis including schizophrenia (paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated), schizophreniform disorder,

15 schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, shared psychotic disorder, psychotic disorder due to a general medical condition and substance-induced psychotic disorder; substance-related disorders and addictive behaviors (including substance-induced delirium, persisting dementia, persisting amnesic disorder, psychotic disorder or anxiety disorder; tolerance, dependence or withdrawal from substances including alcohol, amphetamines,

20 cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, nicotine, opioids, phencyclidine, sedatives, hypnotics or anxiolytics); attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD); conduct disorder; migraine (including migraine headache); urinary incontinence; overactive bladder (OAB); urge urinary incontinence (UUI); lower urinary tract symptoms (LUTS); substance tolerance, substance withdrawal (including, substances such as opiates, nicotine, tobacco products, alcohol,

25 benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics, etc.); psychosis; schizophrenia; anxiety (including generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive compulsive disorder); mood disorders (including depression, mania, bipolar disorders); trigeminal neuralgia; hearing loss; tinnitus; neuronal damage including ocular damage; retinopathy; macular degeneration of the eye; emesis; brain edema; pain, including acute pain, chronic pain, severe pain, intractable

30 pain, inflammatory pain, chronic inflammatory pain, diabetic neuropathy, chronic neuropathic pain, post-traumatic pain, bone and joint pain (osteoarthritis), repetitive motion pain, dental pain, cancer pain, myofascial pain (muscular injury, fibromyalgia), perioperative pain (general surgery, gynecological), chronic pain, neuropathic pain, post-traumatic pain, trigeminal neuralgia, migraine and migraine headache.

93

Thus, in an embodiment the present invention provides methods for: treating, controlling, ameliorating or reducing the risk of epilepsy, including absence epilepsy; treating or controlling Parkinson's disease; treating essential tremor; treating or controlling pain, including neuropathic pain; enhancing the quality of sleep; augmenting sleep maintenance; increasing
5 REM sleep; increasing slow wave sleep; decreasing fragmentation of sleep patterns; treating insomnia; enhancing cognition; increasing memory retention; treating or controlling depression; treating or controlling psychosis; or treating, controlling, ameliorating or reducing the risk of schizophrenia, in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of the present invention. The subject
10 compounds are further useful in a method for the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases, disorders and conditions noted herein.

The dosage of active ingredient in the compositions of this invention may be varied, however, it is necessary that the amount of the active ingredient be such that a suitable dosage form is obtained. The active ingredient may be administered to patients (animals and
15 human) in need of such treatment in dosages that will provide optimal pharmaceutical efficacy. The selected dosage depends upon the desired therapeutic effect, on the route of administration, and on the duration of the treatment. The dose will vary from patient to patient depending upon the nature and severity of disease, the patient's weight, special diets then being followed by a patient, concurrent medication, and other factors which those skilled in the art will recognize.

20 Generally, dosage levels of between 0.0001 to 10 mg/kg. of body weight daily are administered to the patient, e.g., humans and elderly humans, to obtain effective antagonism of T-type calcium channel. The dosage range will generally be about 0.5 mg to 1.0 g. per patient per day which may be administered in single or multiple doses. In one embodiment, the dosage range will be about 0.5 mg to 500 mg per patient per day; in another embodiment about 0.5 mg to 200 mg per
25 patient per day; in another embodiment about 1 mg to 100 mg per patient per day; and in another embodiment about 5 mg to 50 mg per patient per day; in yet another embodiment about 1 mg to 30 mg per patient per day. Pharmaceutical compositions of the present invention may be provided in a solid dosage formulation such as comprising about 0.5 mg to 500 mg active ingredient, or comprising about 1 mg to 250 mg active ingredient. The pharmaceutical
30 composition may be provided in a solid dosage formulation comprising about 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg or 250 mg active ingredient. For oral administration, the compositions may be provided in the form of tablets containing 1.0 to 1000 milligrams of the active ingredient, such as 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, and 1000 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of

gk

the dosage to the patient to be treated. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day, such as once or twice per day.

The compounds of the present invention may be used in combination with one or more other drugs in the treatment, prevention, control, amelioration, or reduction of risk of diseases or conditions for which compounds of the present invention or the other drugs may have utility, where the combination of the drugs together are safer or more effective than either drug alone. Such other drug(s) may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of the present invention. When a compound of the present invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition in unit dosage form containing such other drugs and the compound of the present invention is envisioned. However, the combination therapy may also include therapies in which the compound of the present invention and one or more other drugs are administered on different overlapping schedules. It is also contemplated that when used in combination with one or more other active ingredients, the compounds of the present invention and the other active ingredients may be used in lower doses than when each is used singly. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention. The above combinations include combinations of a compound of the present invention not only with one other active compound, but also with two or more other active compounds.

Likewise, compounds of the present invention may be used in combination with other drugs that are used in the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases or conditions for which compounds of the present invention are useful. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of the present invention. When a compound of the present invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of the present invention is envisioned. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention.

The weight ratio of the compound of the compound of the present invention to the second active ingredient may be varied and will depend upon the effective dose of each ingredient. Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when a compound of the present invention is combined with another agent, the weight ratio of the compound of the present invention to the other agent will generally range from about 1000:1 to about 1:1000, including about 200:1 to about 1:200. Combinations of a compound of the present

99

invention and other active ingredients will generally also be within the aforementioned range, but in each case, an effective dose of each active ingredient should be used. In such combinations the compound of the present invention and other active agents may be administered separately or in conjunction. In addition, the administration of one element may be prior to, concurrent to, or subsequent to the administration of other agent(s).

The compounds of the present invention may be employed in combination with an anti-seizure agent such as carbamazepine, clonazepam, divalproex, ethosuximide, felbamate, fosphenytoin, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, lorazepam, midazolam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, tiagabine, topiramate, valproate, vigabatrin or zonisamide.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with acetophenazine, alantemol, benzhexol, bromocriptine, biperiden, chlorpromazine, chlorprothixene, clozapine, diazepam, fenoldopam, fluphenazine, haloperidol, levodopa, levodopa with benserazide, levodopa with carbidopa, lisuride, loxapine, mesoridazine, molindolone, naxagolide, olanzapine, pergolide, perphenazine, pimozide, pramipexole, risperidone, sulpiride, tetrabenazine, trihexyphenidyl, thioridazine, thiothixene, trifluoperazine or valproic acid.

In another embodiment, the compounds of the present invention may be employed in combination with levodopa (with or without a selective extracerebral decarboxylase inhibitor such as carbidopa or benserazide), anticholinergics such as biperiden (optionally as its hydrochloride or lactate salt) and trihexyphenidyl (benzhexol) hydrochloride, COMT inhibitors such as entacapone, MOA-B inhibitors, antioxidants, A2a adenosine receptor antagonists, cholinergic agonists, serotonin receptor antagonists and dopamine receptor agonists such as alantemol, bromocriptine, fenoldopam, lisuride, naxagolide, pergolide and pramipexole. It will be appreciated that the dopamine agonist may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, alantemol hydrobromide, bromocriptine mesylate, fenoldopam mesylate, naxagolide hydrochloride and pergolide mesylate. Lisuride and pramipexol are commonly used in a non-salt form.

In another embodiment, the compounds of the present invention may be employed in combination with a compound from the phenothiazine, thioxanthene, heterocyclic dibenzazepine, butyrophenone, diphenylbutylpiperidine and indolone classes of neuroleptic agent. Suitable examples of phenothiazines include chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, acetophenazine, fluphenazine, perphenazine and trifluoperazine. Suitable examples of thioxanthenes include chlorprothixene and thiothixene. An example of a dibenzazepine is clozapine. An example of a butyrophenone is haloperidol. An example of a diphenylbutylpiperidine is pimozide. An example of an indolone is molindolone. Other

gb

neuroleptic agents include loxapine, sulpiride and risperidone. It will be appreciated that the neuroleptic agents when used in combination with the subject compound may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, chlorpromazine hydrochloride, mesoridazine besylate, thioridazine hydrochloride, acetophenazine maleate, fluphenazine hydrochloride, flurphenazine enathate, fluphenazine decanoate, trifluoperazine hydrochloride, thiothixene hydrochloride, haloperidol decanoate, loxapine succinate and molindone hydrochloride. Perphenazine, chlorprothixene, clozapine, haloperidol, pimozide and risperidone are commonly used in a non-salt form.

In another embodiment, the compounds of the present invention may be employed in combination with an opiate agonist, a lipooxygenase inhibitor, such as an inhibitor of 5-lipoxygenase, a cyclooxygenase inhibitor, such as a cyclooxygenase-2 inhibitor, an interleukin inhibitor, such as an interleukin-1 inhibitor, an NMDA antagonist, an inhibitor of nitric oxide or an inhibitor of the synthesis of nitric oxide, a non-steroidal antiinflammatory agent, or a cytokine-suppressing antiinflammatory agent, for example with a compound such as acetaminophen, aspirin, codeine, fentanyl, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, morphine, naproxen, phenacetin, piroxicam, a steroidal analgesic, sufentanyl, sunlindac, tenidap, and the like. Similarly, the subject compound may be administered with a pain reliever; a potentiator such as caffeine, an H2-antagonist, simethicone, aluminum or magnesium hydroxide; a decongestant such as phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudophedrine, oxymetazoline, ephinephrine, naphazoline, xylometazoline, propylhexedrine, or levo-desoxy-ephedrine; an antitussive such as codeine, hydrocodone, caramiphen, carbetapentane, or dextromethorphan; a diuretic; and a sedating or non-sedating antihistamine. In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with an L-type calcium channel antagonist, such as amlodipine. In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with an NK-1 receptor antagonists, a beta-3 agonist, a 5-alpha reductase inhibitor (such as finasteride or dutasteride), a M3 muscarinic receptor antagonist (such as darifenacin, fesoterodine, oxybutynin, solifenacin, tolterodine or trospium) or duloxetine.

In another embodiment, the compounds of the present invention may be administered in combination with compounds which are known in the art to be useful for enhancing sleep quality and preventing and treating sleep disorders and sleep disturbances, including e.g., sedatives, hypnotics, anxiolytics, antipsychotics, antianxiety agents, antihistamines, benzodiazepines, barbiturates, cyclopyrrolones, GABA agonists, 5HT-2 antagonists including 5HT-2A antagonists and 5HT-2A/2C antagonists, histamine antagonists including histamine H3 antagonists, histamine H3 inverse agonists, imidazopyridines, minor tranquilizers, melatonin agonists and antagonists, melatonergic agents, other orexin antagonists,

97

orexin agonists, prokineticin agonists and antagonists, pyrazolopyrimidines, other T-type calcium channel antagonists, triazolopyridines, and the like, such as: adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptyline, amobarbital, amoxapine, armodafinil, APD-125, bentazepam, benzocetamine, brotizolam, bupropion, busprione, butabarbital, butalbital, capromorelin, capuride, carbocloral, chloral betaine, chloral hydrate, chlordiazepoxide, clomipramine, clonazepam, cloperidone, clorazepate, clorethate, clozapine, conazepam, cyprazepam, desipramine, dexclamol, diazepam, dichloralphenazone, divalproex, diphenhydramine, doxepin, EMD-281014, eplivanserin, estazolam, eszopiclone, ethchlorynol, etomidate, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamine, fluoxetine, fosazepam, gaboxadol, glutethimide, halazepam, hydroxyzine, ibutamoren, imipramine, indiplon, lithium, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotiline, MDL-100907, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, meprobamate, methaqualone, methypylon, midaflur, midazolam, modafinil, nefazodone, NGD-2-73, nisobamate, nitrazepam, nortriptyline, oxazepam, paraldehyde, paroxetine, pentobarbital, perlapine, perphenazine, phenelzine, phenobarbital, prazepam, promethazine, propofol, protriptyline, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamide, secobarbital, sertraline, suproclonidine, TAK-375, temazepam, thioridazine, tiagabine, tracazolate, tranlycypromaine, trazodone, triazolam, trepipam, tricetamide, triclofos, trifluoperazine, trimetozine, trimipramine, uldazepam, venlafaxine, zaleplon, zolazepam, zopiclone, zolpidem, and salts thereof, and combinations thereof, and the like, or the compound of the present invention may be administered in conjunction with the use of physical methods such as with light therapy or electrical stimulation.

In another embodiment, the compounds of the present invention may be employed in combination with an anti-depressant or anti-anxiety agent, including norepinephrine reuptake inhibitors (including tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α -adrenoreceptor antagonists, neurokinin-1 receptor antagonists, atypical anti-depressants, benzodiazepines, 5-HT_{1A} agonists or antagonists, especially 5-HT_{1A} partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Specific agents include: amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and trimipramine; amoxapine, desipramine, maprotiline, nortriptyline and protriptyline; fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline; isocarboxazid, phenelzine, tranlycypromine and selegiline; moclobemide; venlafaxine; aprépitant; bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine; alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam and prazepam; buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

C98

In another embodiment, the compounds of the present invention may be employed in combination with anti-Alzheimer's agents; beta-secretase inhibitors; gamma-secretase inhibitors; growth hormone secretagogues; recombinant growth hormone; HMG-CoA reductase inhibitors; NSAID's including ibuprofen; vitamin E; anti-amyloid antibodies; CB-1 receptor antagonists or CB-1 receptor inverse agonists; antibiotics such as doxycycline and rifampin; N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, such as memantine; cholinesterase inhibitors such as galantamine, rivastigmine, donepezil, and tacrine; growth hormone secretagogues such as ibutamoren, ibutamoren mesylate, and capromorelin; histamine H₃ antagonists; AMPA agonists; PDE IV inhibitors; GABA_A inverse agonists; or neuronal nicotinic agonists.

The compounds of the present invention may be administered by oral, parenteral (e.g., intramuscular, intraperitoneal, intravenous, ICV, intracisternal injection or infusion, subcutaneous injection, or implant), by inhalation spray, nasal, vaginal, rectal, sublingual, or topical routes of administration and may be formulated, alone or together, in suitable dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles appropriate for each route of administration. In addition to the treatment of warm-blooded animals such as mice, rats, horses, cattle, sheep, dogs, cats, monkeys, etc., the compounds of the invention are effective for use in humans.

The pharmaceutical compositions for the administration of the compounds of this invention may conveniently be presented in dosage unit form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the pharmaceutical compositions are prepared by uniformly and intimately bringing the active ingredient into association with a liquid carrier or a finely divided solid carrier or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation. In the pharmaceutical composition the active object compound is included in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of diseases. As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

Pharmaceutical compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the

SA

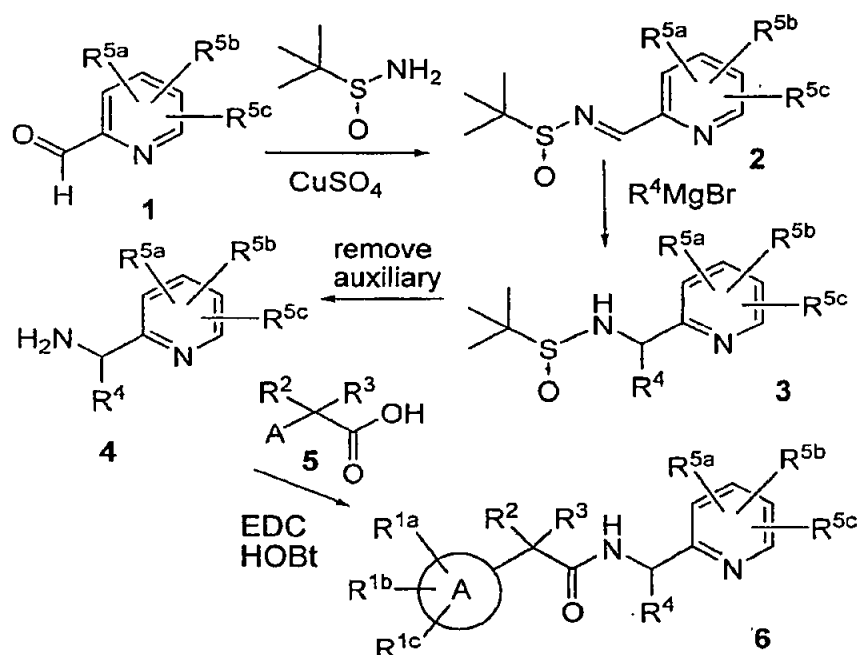
manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. Compositions for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil. Aqueous suspensions contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a suitable oil. Oil-in-water emulsions may also be employed. Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Pharmaceutical compositions of the present compounds may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension. The compounds of the present invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration. For topical use, creams, ointments, jellies, solutions or suspensions, etc., containing the compounds of the present invention may be employed. The compounds of the present invention may also be formulated for administered by inhalation. The compounds of the present invention may also be administered by a transdermal patch by methods known in the art.

Several methods for preparing the compounds of this invention are illustrated in the following Schemes and Examples. Starting materials are made according to procedures known in the art or as illustrated herein. The following abbreviations are used herein: Me: methyl; Et: ethyl; t-Bu: *tert*-butyl; Ar: aryl; Ph: phenyl; Bn: benzyl; BuLi: butyllithium; Piv: pivaloyl; Ac: acetyl; THF: tetrahydrofuran; DMSO: dimethylsulfoxide; EDC: N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide; Boc: *tert*-butoxy carbonyl; Et₃N: triethylamine; DCM: dichloromethane; DCE: dichloroethane; DME: dimethoxyethane; DEA: diethylamine; DAST: diethylaminosulfur trifluoride; EtMgBr: ethylmagnesium bromide; BSA: bovine serum albumin; TFA: trifluoroacetic acid; DMF: N,N-dimethylformamide; SOCl₂: thionyl chloride; CDI: carbonyl diimidazole; rt: room temperature; HPLC: high performance liquid chromatography. The compounds of the present invention can be prepared in a variety of fashions.

In some cases the final product may be further modified, for example, by manipulation of substituents. These manipulations may include, but are not limited to, reduction,

oxidation, organometallic cross-coupling, alkylation, acylation, and hydrolysis reactions which are commonly known to those skilled in the art. In some cases the order of carrying out the foregoing reaction schemes may be varied to facilitate the reaction or to avoid unwanted reaction products. The following examples are provided so that the invention might be more fully understood. These examples are illustrative only and should not be construed as limiting the invention in any way.

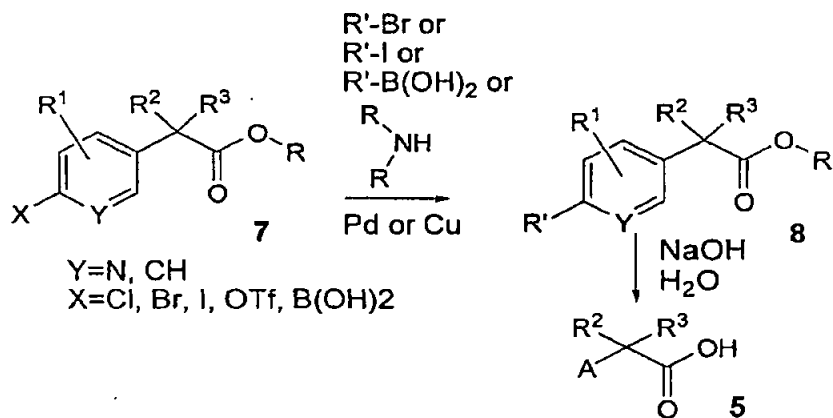
SCHEME 1



- Compounds of the invention may be prepared as outlined in Scheme 1. An appropriately substituted 2-formylpyridine **1** is condensed with tert-butane sulfinamide and addition of an organometallic reagent introduces the R^4 substituent. Removal of the auxiliary provides amines **4** which can be coupled to a variety of carboxylic acid derivatives **5** to afford compounds of the formula **6**. Compound of the formula **6** can be further modified by manipulation of the substituent groups by general methods known in the art, including (but not limited to) cross coupling, oxidation, reduction, dealkylation, alkylation, acylation and the like.

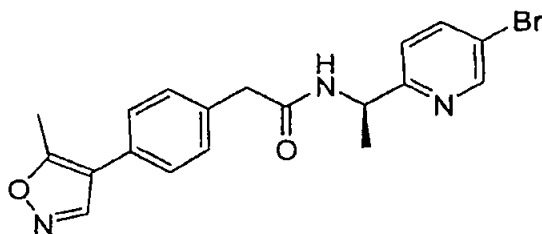
SCHEME 2

6



Intermediate carboxylic acid derivatives of formula 5 may be prepared as shown in Scheme 2. Thermal or metal mediated (e.g. palladium or copper) coupling of appropriately substituted halides, amines, and boronic acids with appropriately substituted esters 7 give esters of the formula 8 which can be hydrolyzed to the desired acids 5.

EXAMPLE 1



N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide

2-(acetoxymethyl)-5-bromopyridine: To a solution of 2-methyl-5-bromopyridine (40 g, 0.23 mol) in dichloromethane (500 ml) was added m-CPBA (64 g, 0.25 mol) in batches at 0 °C. After stirring for 16 h at room temperature, the mixture was washed with sat. aq. NaHCO₃, aq. NaHSO₃ and brine successively. The organic layer was dried over MgSO₄ and then concentrated to give 35 g, (79.2 %) of 2-acetoxymethyl-5-bromopyridine as a yellow solid. A mixture of 35 g (0.19 mol) 2-acetoxymethyl-5-bromopyridine and Ac₂O (160 ml) was heated to reflux for 1 hour. To this mixture was cautiously added 150 mL EtOH (until the excess Ac₂O was converted to EtOAc and AcOH). After concentration, the residue was neutralized with aq. KHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The extract was dried over MgSO₄ and purified by silica gel

chromatography to give 2-(acetoxymethyl)-5-bromopyridine. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (q, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 (q, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.16 (s, 3H) m/z : 231.15 (M^{+1})

2-hydroxymethyl-5-bromopyridine: A solution of 40g (170mmol) 2-(acetoxymethyl)-5-

5 bromopyridine in conc. HCl (200 ml) was heated to reflux for 1 hour. The solution was concentrated in vacuo and the residue was neutralized with aq. KHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . Concentration of the extract afforded 2-hydroxymethyl-5-bromopyridine. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 8.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.42 (q, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 1H), 5.49 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H) m/z : 189.12 (M^{+1})

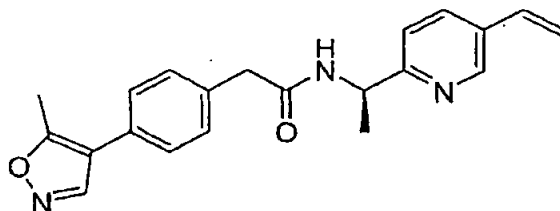
10 (R)-N-[(1E)-(5-bromopyridin-2-yl)methylene]-2-methylpropane-2-sulfinamide: To a 0°C solution of 2-hydroxymethyl-5-bromopyridine (20 g, 0.106 mol) in CHCl_3 (450 ml) was added active MnO_2 (50 g, 0.57 mol) and the reaction mixture was then refluxed for 2 h. The reaction mixture was filtered, and the filter cake was washed with boiling CHCl_3 three times. The filtrate was washed with brine, dried over MgSO_4 , and filtered. To the filtrate was added 13.3g
15 (0.11mol) (R) t-butanesulfinamide and 35g (0.22mol) CuSO_4 and the resulting mixture stirred at room temperature for 16 hours then filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography to afford (R)-N-[(1E)-(5-bromopyridin-2-yl)methylene]-2-methylpropane-2-sulfinamide m/z : 290.29 (M^{+1}).

(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethanamine: To a -78°C solution of (R)-N-[(1E)-(5-bromopyridin-2-yl)methylene]-2-methylpropane-2-sulfinamide (16 g, 55.4 mmol) in THF (300 ml) was added
20 a solution of methylmagnesium bromide in THF (3 M, 65 ml, 0.19 mol). After stirring for 45 min at -78°C , the reaction was quenched by the addition of saturated aq. ammonium chloride and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to afford 16 g of oil. To this oil
25 was added to a solution of HCl in MeOH (200 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The resulting mixture was concentrated in vacuo. To the residue was added fresh ethanol, and the mixture was concentrated again. Crystallization from EtOH and ether provided 1(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethanamine $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 8.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.59 (s, 3H), 8.14 (q, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H),
30 4.49 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) m/z : 201.89 (M^{+1})

[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetic acid: To a solution of 0.50 g (1.91 mmol) 2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetic acid in 1.90 ml CH₃CN and 1.90 ml water was added 0.48 g (2.29 mmol) 4-iodo-5-methyl-isoxazole, 0.08 g (0.12 mmol) TXPTS, 0.01 g (0.05 mmol) Palladium (II) acetate, and 0.54 mL (3.82 mmol) diisopropylamine. After 20 min in the microwave at 120 °C, the reaction mixture was cooled, acidified to a pH of 1 with 1N HCl, extracted with CH₂Cl₂, and washed with brine. The organic layer was dried over NaSO₄, filtered and concentrated in vacuo and afforded 0.57 g of ([4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetic acid that was used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.50-7.47 (m, 2H); 7.39-7.33 (m, 3H); 7.32-7.26 (m, 1H); 3.70 (s, 2H). Electrospray mass spec M+H= 218.1.

N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide: To a solution of 0.20 g (0.921 mmol) [4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetic acid in 2.00 ml DMF was added 0.22 g (.92 mmol) (1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethanamine hydrochloride salt, 0.16 g (1.20 mmol) HOAT, 0.23 g (1.20 mmol) EDC, and 0.48 mL (2.76 mmol) DIEA. After 1.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed three times with water, and washed with brine. The organic layer was dried over NaSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (1 x 14 cm silica gel, linear gradient 38 - 85% EtOAc:hexane) afforded N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.53 (d, 1H, J = 2.11 Hz); 8.35 (s, 1H); 7.76 (dd, 1H, J = 2.38 Hz, 8.33 Hz); 7.35 (s, 4H); 7.13 (d, 1H, J = 8.24 Hz); 6.73 (br d, 1H J = 6.32 Hz); 5.11 (m, 1H); 3.61 (s, 2H); 2.58 (s, 3H); 1.42 (d, 3H, J = 6.87). Electrospray mass spec M+H = 402.0.

EXAMPLE 2

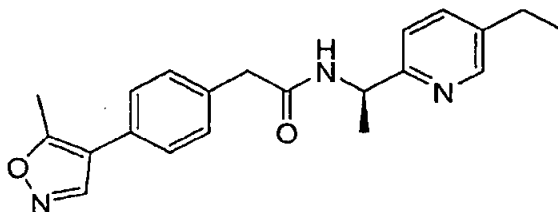


2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-vinylpyridin-2-yl)ethyl]acetamide

C4

To a solution of 0.18 g (0.46 mmol) N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide in 0.50 ml CH₃CN and 0.50 ml water was added 0.07 g (0.46 mmol) 2-vinyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane, 0.02 g (0.03 mmol) TXPTS, 0.003 g (0.01 mmol) Palladium (II) acetate, and 0.13 mL (0.92 mmol) diisopropylamine. After 20 min in the microwave at 120 °C, the reaction mixture was cooled, extracted with CH₂Cl₂, and washed with brine. The organic layer was dried over NaSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (1 x 14 cm silica gel, linear gradient 40 - 85% EtOAc:hexane) afforded 2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-vinylpyridin-2-yl)ethyl]acetamide. Electrospray mass spec M+H = 348.1.

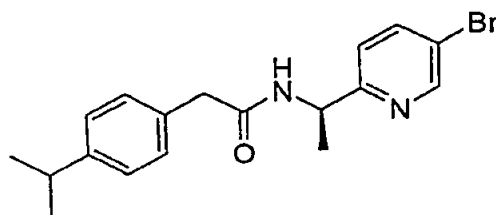
EXAMPLE 3

N-[(1R)-1-(5-ethylpyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide

To a solution of 0.11 g (0.32 mmol) 2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-vinylpyridin-2-yl)ethyl]acetamide in 1.30 ml EtOAc was added 0.010 g of 10% palladium on carbon. The reaction flask was equipped with a hydrogen balloon. After 24 h at room temperature, the reaction mixture was filter through celite, washed three times with methanol, and concentrated in vacuo. Purification by automated flash chromatography (40g silica gel cartridge 20-100% EtAOC/hex over 15 min) afforded N-[(1R)-1-(5-ethylpyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.35 (s, 1H); 8.31 (d, 1H, J = 1.56 Hz); 7.47 (dd, 1H, J = 2.19 Hz, 7.96 Hz); 7.36 (d, 4H, J = 2.29 Hz); 7.13 (d, 1H, J = 7.88 Hz); 6.97 (br d, 1H J = 7.88 Hz); 5.10 (m, 1H); 3.62 (s, 2H); 2.63 (q, 2H, J = 7.60 Hz, 15.11 Hz); 2.57 (s, 3H); 1.43 (d, 3H, J = 6.69); 1.24 (t, 3H, J = 7.60). HRMS (ES) exact mass calcd for C₂₁H₂₃N₃O₂: 350.1864, Found: 350.1856.

EXAMPLE 4

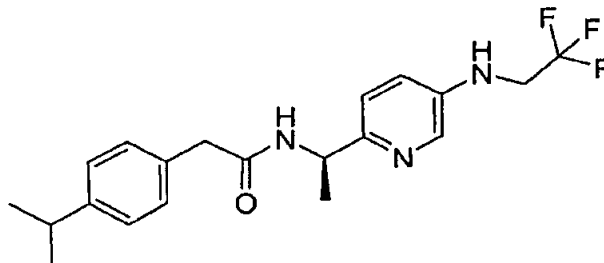
69



N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide

To a suspension of 4-isopropylphenylacetic acid (0.356g, 2.000 mmol), (1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethanamine hydrochloride (0.475g, 2.000 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.383g, 2.000 mmol), and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (0.272g, 2.000 mmol) in 15.0 ml of CH₂Cl₂ was added slowly triethylamine (0.836ml, 6.000mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine. Organics were extracted with CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by normal phase chromatography (0-80% EtOAc/Hex) gave N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.503 (d, J = 2.20 Hz, 1H); 7.740 (dd, J = 2.20 Hz, J = 8.30 Hz, 1H); 7.207 (d, J = 8.30 Hz, 2H); 7.182 (d, J = 8.30 Hz, 2H); 7.102 (d, J = 8.30 Hz, 1H); 6.591 (br d, J = 7.08 Hz, 1H); 5.094 (dq, J = 7.08 Hz, 1H); 3.571 (d, J = 15.87 Hz, 1H); 3.536 (d, J = 16.11 Hz, 1H); 2.907 (sept, J = 6.83 Hz, 1H); 1.391 (d, J = 6.59 Hz, 3H); 1.254 (d, J = 6.83 Hz, 6H); MS (Electrospray): m/z 361.0 (M+H).

EXAMPLE 5



2-(4-isopropylphenyl)-N-((1R)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyridin-2-yl}ethyl)acetamide

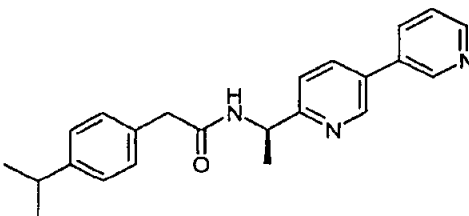
To a 10.0 ml microwave reaction tube was added N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide (0.100g, 0.277 mmol), trifluoroethylamine (0.025ml, 0.332 mmol), NaOtBu (0.042g, 0.441 mmol), (+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.018g, 0.029mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.013g, 0.015mmol) and 2.5 ml

of anhydrous toluene. N₂ was bubbled through the mixture while stirring for 5 minutes. Then it was heated at 120 °C for 15 minutes in a microwave reaction chamber. Cooled to room temperature, filtered and concentrated. The residue was purified using reverse phase HPLC to afford 2-(4-isopropylphenyl)-N-((1R)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyridin-2-

5 yl)ethyl)acetamide as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.291 (d, J = 6.84 Hz, 1H); 8.174 (s, 1H); 7.516 (d, J = 8.79 Hz, 1H); 7.357 (d, J = 8.79 Hz, 1H); 7.167 (d, J = 8.30 Hz, 2H); 7.141 (d, J = 8.30 Hz, 2H); 5.823 (br s, 1H); 5.106 (dq, J = 7.32 Hz, 1H); 3.692 (br d, J = 7.57 Hz, 2H); 3.543 (d, J = 14.90 Hz, 1H); 3.501 (d, J = 15.14 Hz, 1H); 2.852 (sept, J = 6.83 Hz, 1H); 1.563 (d, J = 7.08 Hz, 3H); 1.199 (d, J = 7.08 Hz, 6H); MS (Electrospray): m/z 380.1 (M+H).

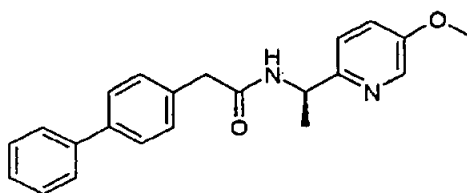
10

EXAMPLE 6

N-[(1R)-1-(3,3'-bipyridin-6-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide

To a mixture of N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)-acetamide (40 mg, 0.11 mmol), tetrakis(triphenyl)phosphine)palladium (0) (1.3 mg, 0.01 mmol),
15 sodium carbonate (22 mg, 0.20 mmol) in DME/water (4:1, 3.0 ml) was added 3-pyridyl boronic acid (19 mg, 0.16 mmol). The reaction was heated for ten minutes in the Smith Personal microwave system at 100°C and then washed with brine. Organics were extracted with EtOAc and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to give a red oily solid. Reverse phase prep HPLC chromatography afforded the mono-trifluoroacetate salt of N-[(1R)-1-(3,3'-
20 bipyridin-6-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide as an oil. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9.18 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.84 (d, J = 4.80 Hz, 1H); 8.78 (dd, J = 1.20 Hz and 6.40 Hz, 1H); 8.29 (dd, J = 2.40 and 8.40 Hz, 1H); 8.06 (dd, J = 5.20 and 8.20 Hz, 1H); 7.61 (d, J = 8.40 Hz, 1H); 7.19 (m, 4H); 5.10 (q, J = 6.80 Hz, 1H); 3.55 (s, 2H); 2.86 (m, 1H); 1.55 (d, J = 7.20 Hz, 3H); 1.21 (d, J = 6.80 Hz, 6H); HRMS (ES) exact mass calcd for C₂₃H₂₅N₃O: 360.2071,
25 Found: 360.2070

EXAMPLE 7



2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide

5-methoxy-2-methylpyridine: To a suspension of potassium hydroxide (113g, 2mol) in DMSO (800ml) was added 53.9g, (0.49mol) 5-hydroxy-2-methylpyridine and the mixture stirred for 1h.

- 5 To this was added CH_3I (34ml, 0.55mol) and the reaction mixture was stirred for one hour, then poured into water (2400ml) and extracted with ether (1000ml $\times$ 5). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to provide 5-methoxy-2-methylpyridine as a yellow oil. ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=8.8, 3.8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

- 10 (5-methoxypyridin-2-yl)methanol: To a 0°C solution of 10g (72 mmol) 5-methoxy-2-methylpyridine in CHCl_3 (50ml) was slowly added 20g (93.9mmol) mCPBA and the mixture was stirred at room temperature for 16h. The mixture was neutralized with excess sat. NaHSO_3 solution. The aqueous layer was extracted with CHCl_3 three times. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated to give 7g of 5-methoxy-2-methyl-1-oxopyridine as a
- 15 yellow solid. This was added slowly to hot (100°C) acetic anhydride (25 mL, 26 mmol) over 30 minutes and the mixture heated an additional 30 minutes, whereupon ethanol was added until the excess acetic anhydride was consumed. The mixture was cooled, concentrated, and neutralized with aqueous KHCO_3 solution. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 , dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo to afford 7.5 of (5-methoxypyridin-2-yl)methyl acetate as a
- 20 dark oil. To this oil was added 25 mL of concentrated HCl and the mixture heated to reflux for 1 hour then concentrated in vacuo. The residue was treated with aqueous KHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The CH_2Cl_2 extract was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to give (5-methoxypyridin-2-yl)methanol as an oil. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.25 (s, 3H).

- 25 5-methoxypyridine-2-carbaldehyde: To a solution of 5.7g (41 mmol) (5-methoxypyridin-2-yl)methanol in 100 mL CHCl_3 was added 15g MnO_2 and the mixture heated to reflux for 2 hours, filtered, and washed with boiling CHCl_3 . The filtrate was washed with brine, dried over MgSO_4 ,

68

and concentrated in vacuo to afford 5-methoxypyridine-2-carbaldehyde as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.3 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 3.95 (s, 2H).

(R)-N-[(1E)-(5-methoxypyridin-2-yl)methylene]-2-methylpropane-2-sulfinamide: To a solution of (R) t-butanesulfinamide (292mg, 2.4mmol) in CH₂Cl₂ (10ml) was added anhydrous CuSO₄ (770mg, 4.8mmol) and 5-methoxypyridine-2-carbaldehyde (330mg, 2.4mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16h. The reaction mixture was filtered and the CuSO₄ cake was washed well with CH₂Cl₂ and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography afforded (R)-N-[(1E)-(5-methoxypyridin-2-yl)methylene]-2-methylpropane-2-sulfinamide (69.9%) as white solid. (300MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J=3Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.8Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

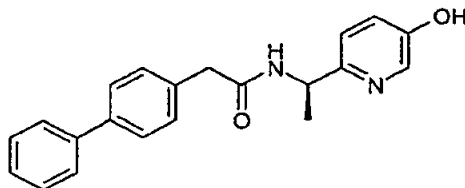
(R)[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide: To a solution of (R)-N-[(1E)-(5-methoxypyridin-2-yl)methylene]-2-methylpropane-2-sulfinamide (1.2g, 5mmol) in THF (100ml) at -78°C was added a 3M solution of MeMgCl in THF (7.5ml). After 45min, the reaction was quenched by the addition of saturated aqueous solution of NH₄Cl (100ml) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to afford (R)[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide. (400MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.22~7.17 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.26 (s, 9H).

(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethanamine: To a solution of HCl in MeOH (10ml) was added 1g (3.7mmol) (R)[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide and the mixture was stirred at room temperature for 30min. Diethyl ether was added dropwise and the resulting precipitate was filtered and recrystallized from EtOH and ether to afford (1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethanamine as a white solid. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (bs, 2H), 8.30 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.49~7.54 (m, 2H), 4.45 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.8Hz, 3H).

2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide: To a mixture of 4-biphenylacetic acid (2.00g, 9.42 mmol), (1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethanamine hydrochloride (1.96g, 10.36 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (1.70g, 12.49 mmol) and diisopropyl-ethyl amine (5.20 ml, 31.46mmol) in DMF (55 ml) was added 1-(3-

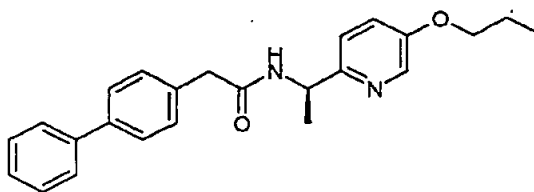
dimethylaminopropyl)- 3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.40 g, 12.52 mmol) at room temperature. The reaction was stirred for 18 hours and then washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine. Organics were extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by normal phase chromatography (0-80% EtOAc/Hex) afforded 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16 (s, 1H); 7.58 (m, 4H); 7.44 (m, 2H); 7.34 (m, 3H); 7.14 (m, 2H); 6.78 (d, J = 6.80 Hz, 1H); 5.10 (m, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.63 (s, 2H); 1.41 (d, J = 6.80 Hz, 3H). MS (Electrospray): m/z 347.1 (M+H).

EXAMPLE 8

2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide

To a mixture of 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide (200 mg, 0.58 mmol) in DMSO (4.0ml) was added sodium cyanide (141mg, 2.89 mmol) and heated to 180°C for one hour. An additional amount of sodium cyanide (207 mg, 4.22 mmol) was added and the mixture was further heated for another hour until no significant increase in desired product was observed by LC/MS. After cooling reaction to room temperature, the reaction was taken to neutral pH with the careful addition of 1.0 N HCl solution. Organics were extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to give an oil. Normal phase chromatography (0-100% EtOAc/Hex) afforded 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide as an oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.55 (brs, 1H); 8.07 (m, 1H); 7.50 (m, 4H); 7.41 (m, 2H); 7.28 (m, 3H); 7.00 (m, 2H); 6.82 (d, J = 7.20 Hz, 1H); 5.03 (m, 1H); 3.57 (s, 2H); 1.37 (d, J = 6.40 Hz, 3H); MS (Electrospray): m/z 333.1 (M⁺H).

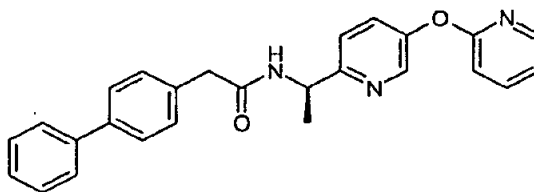
EXAMPLE 9



2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-propoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide

To a mixture of 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide (30 mg, 0.09 mmol) (Example 8), 1-bromopropane (0.02 ml, 0.22 mmol) in DMF (1.2 ml) was added potassium carbonate (37 mg, 0.27 mmol). The reaction was stirred at 40°C for 18 hours and then filtered through a cotton plug to remove any precipitates, washing with DMSO (2 ml). The collected filtrate was purified using reverse phase prep HPLC chromatography to afford the mono-trifluoroacetate salt of 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-propoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide as an oil. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H); 7.97 (dd, J = 2.80 and 9.20 Hz, 1H); 7.74 (d, J = 8.80 Hz, 1H); 7.56 (m, 4H); 7.40 (m, 2H); 7.33 (m, 3H); 5.07 (m, 1H); 4.11 (t, J = 6.40 Hz, 2H); 3.61 (s, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.57 (d, J = 7.20 Hz, 3H); 1.05 (t, J = 7.60 Hz, 3H). HRMS (ES) exact mass calcd for C₂₄H₂₆N₂O₂: 375.2067, Found: 375.2078.

EXAMPLE 10



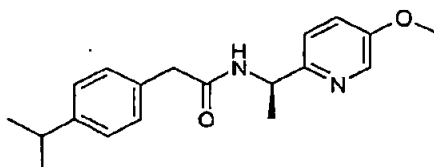
2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-[5-(pyridine-2-yloxy)pyridine-2-yl]ethyl]acetamide

To a mixture of 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide (40 mg, 0.12 mmol) and 2-fluoropyridine (31 μL, 0.36 mmol) in DMF (3.0 ml) was added cesium carbonate (137 mg, 0.42 mmol). The reaction was heated to 130°C for 30 minutes. An additional amount of 2-fluoropyridine (31 μL, 0.36 mmol) was added and the mixture heated for one hour at 130°C. The reaction was cooled, washed with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to give an oil. Reverse phase prep HPLC chromatography afforded the mono-trifluoroacetate salt of 2-

(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-[5-(pyridine-2-yloxy)pyridine-2-yl]ethyl]acetamide as a yellow oil. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H); 8.11 (dd, J = 1.60 and 4.80 Hz, 1H); 8.01 (dd, J = 2.80 and 8.80 Hz, 1H); 7.89 (m, 1H); 7.71 (d, J = 8.80 Hz, 1H); 7.56 (m, 4H); 7.38 (m, 5H); 7.18 (m, 1H); 7.12 (d, J = 8.40 Hz, 1H); 5.12 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.58 (d, J = 7.20 Hz, 3H).

5 HRMS (ES) exact mass calcd for C₂₆H₂₃N₃O₂: 410.1863, Found: 410.1873

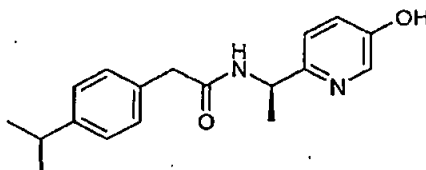
EXAMPLE 11



2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide

To a suspension of 4-isopropylphenylacetic acid (2.5g, 14.0mmol), (1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethylamine hydrochloride (3.2g, 16.8mmol), EDC (3.24g, 16.9mmol), and
10 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (2.3g, 16.8mmol) in DMF (60mL) was added N,N-diisopropylethylamine (5.2mL, 29.6mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h and then concentrated to 20mL and diluted with CH₂Cl₂ (100mL). The solution was washed with water (100mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂
15 (2x75mL). The combined organic layer was washed with water (100mL), dried over MgSO₄, concentrated and purified by normal phase chromatography (10-100% EtOAc/Hexanes) to give of 2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide as a pale yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.14 (d, J=2.56 Hz, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.13 (m, 2H), 6.69 (d, J=6.78 Hz, 1H), 5.08 (quint., J=6.96 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.90 (sept., J=6.96
20 Hz, 1H), 1.39 (d, J=6.77 Hz, 3H), 1.25 (d, J=6.96 Hz, 6H); MS (Electrospray): m/z 313.4 (M+H).

EXAMPLE 12

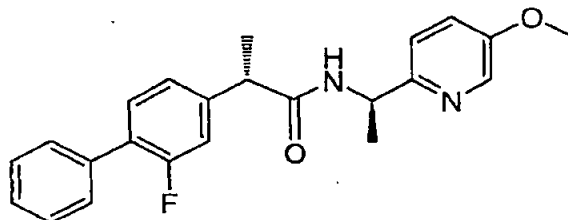


N-[(1R)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide

72

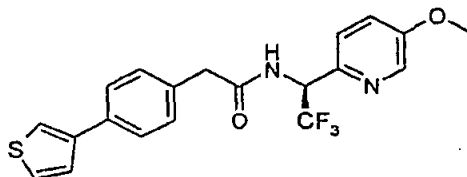
2-(4-Isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide (3.8g, 12.2mmol) (Example 11) was dissolved in DMSO (20mL) and transferred to a sealed tube. To this solution was added NaCN (3.6 g, 73.0mmol) and the mixture was stirred at 175°C for 16 h. The mixture was cooled to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (200mL) and water (100mL). The pH of the aqueous layer was brought to neutral by the addition of 2N HCl and the layers were separated. The organic layer was washed with water (100mL) and brine (100mL), concentrated, and purified by normal phase chromatography (2-10% MeOH/CH₂Cl₂) to give N-[(1R)-1-(5-hydroxypyridine-2-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide as a tan solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.06 (t, J=1.65 Hz, 1H), 7.17 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 6.67 (d, J=7.50Hz, 1H), 5.03 (quint., J=6.96 Hz, 1H), 3.53 (d, J=2.20 Hz, 2H), 2.88 (sept., J=6.69 Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.77 Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.95, 6H); MS (Electrospray): m/z 299.3 (M+H).

EXAMPLE 13



(2S)-2-(2-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]propanamide
To a solution of .70 g (2.87 mmol) (S)-(+)-2-fluoro-α-methyl-4-biphenylacetic acid in 6.00 ml DMF was added 0.60 g (3.15 mmol) (1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethanaminium chloride, 0.51 g (3.73 mmol) HOAT, 0.71 g (3.73 mmol) EDC, and 1.50 mL (8.60 mmol) DIEA. After 2.00 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed three times with water, and washed with brine. The organic layer was dried over NaSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (1 x 14 cm silica gel, linear gradient 30 - 65% EtOAc:hexane) afforded (2S)-2-(2-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]propanamide. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.19 (m, 1H); 7.56-7.54 (m, 2H); 7.46-7.34 (m, 4H); 7.20-7.14 (m, 4H); 6.78 (br d, 1H, J = 7.33Hz); 5.09 (m, 1H); 3.85 (s, 1H); 3.60 (q, 1H, J = 7.15 Hz, 14.29 Hz); 1.53 (d, 3H, J = 7.14); 1.37 (d, 3H, J = 6.77 Hz). HRMS (ES) exact mass calcd for C₂₃H₂₃FN₂O₂: 379.1817, Found: 379.1817.

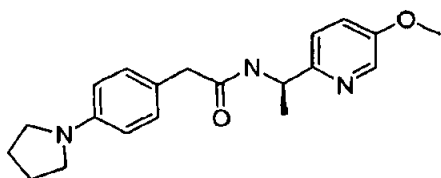
EXAMPLE 14



- (R)-N-[(1E)-(5-methoxypyridin-2-yl)methylene]-2-methylpropane-2-sulfinamide
TMSCF₃ in THF (12ml, 24mmol) was added to a mixture of (R)-N-[(1E)-(5-methoxypyridin-2-yl)methylene]-2-methylpropane-2-sulfinamide (2.4g, 10mmol) and TBAT (10.8g, 22mmol) in THF (100ml) at -55°C. The reaction mixture was stirred at -55°C for 10min and raised to -30°C for 2h. Saturated aqueous NH₄Cl was added and the reaction mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, purified by silica gel chromatography to afford (R)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoroethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide as oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.4, 2.8Hz, 1H), 5.68 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).
- 2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethanamine: (R)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoroethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (0.9g, 2.9mmol) was added to HCl in MeOH (20ml) and stirred at room temperature for 30min, then the solvent was evaporated. Water and ether was added to the residue, then separated the organic layer. The remained aqueous layer was evaporated to give 0.67g of 2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethanamine hydrochloride. ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (br, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.63 (m, 1H), 3.86 (s, 3H).
- 2-[4-(3-thienyl)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide: To a solution of 0.04g (0.18 mmol) [4-(3-thienyl)phenyl]acetic acid in 0.75 mL DMF was added 0.06g (0.2mmol) 2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethanamine hydrochloride, 0.1 mL (0.6 mmol) triethylamine, 0.03g (0.2mmol) HOAt, and 0.05g (0.2mmol) EDC and the mixture stirred for 1 hour at room temperature. Purification (no workup) by preparative reverse phase HPLC (linear gradient 5 to 95% CH₃CN/H₂O over 30min, 0.05% added TFA, C18 SunFire 19x150 mm) afforded 2-[4-(3-thienyl)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide high resolution mass spec calc for C₂₀H₁₇F₃N₂O₂S 407.1036, found 407.1043.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20(d, 1H, J=2.84 Hz); 7.58 (d, 2H, J=8.33 Hz); 7.46 (t, 1H, J=2.10); 7.39 (d, 2H, J=2.10Hz); 7.30 (m, 3H); 7.22 (dd, 1H, J= 2.93 and 8.60 Hz); 5.73 (dq, 1H, J=7.14 and 7.14 Hz); 3.86 (s, 3H); 3.70 (s, 2H)

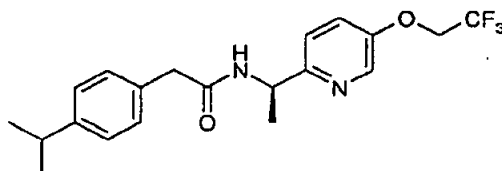
EXAMPLE 15



5 N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)acetamide

To a suspension of (4-pyrrolidin-1-ylphenyl)acetic acid (US Patent 3,641,040) (0.50 g, 2.4 mmol), (1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethylamine hydrochloride (0.57 g, 3.0 mmol), and HATU (1.2 g, 3.1 mmol) in DMF (3 mL) was added N,N-diisopropylethylamine (1.7 mL, 9.7 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 16h. The solution was concentrated and the crude residue was partitioned between water and EtOAc. The organic layer was washed with brine and water, dried over MgSO₄, and purified by normal phase chromatography (10-100% EtOAc/hexanes) to give N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)acetamide as a tan solid. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.16 (m, 1H), 7.11 (m, 4H), 6.54 (m, 3H), 5.09 (m, 1H) 3.83 (s, 3H), 3.48 (d, J=3.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.4 Hz, 4H), 2.01 (m, 4H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 3H); MS (Electrospray): m/z 340.4 (M⁺H)

EXAMPLE 16



20 2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide

To a suspension of 2-methyl-5-hydroxypyridine (10.5 g, 96.0 mmol) and cesium carbonate (36.1 g, 111 mmol) in DMF (100 mL) was added 2,2,2-trifluoroethyl-trifluoromethanesulfonate (25.7 g, 111 mmol) dropwise over 30 min. The reaction was exothermic and the mixture, which turned to a dark brown color, was stirred for an additional 1h. The mixture was diluted with water (200 mL) and extracted with EtOAc (200 mL). The organic

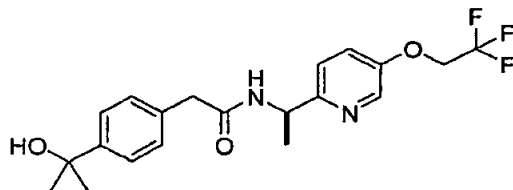
layer was washed with water (100 mL) then dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to give 2-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine as a dark oil that was used in the next step without further purification; MS (Electrospray): m/z 192.1 (M^+H). To a solution of 2-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine (30.0 g, 157 mmol) in chloroform (350 mL) was added mCPBA (50.0 g, 212 mmol, 73% purity) and the mixture was stirred at room temperature. During addition of mCPBA, the reaction turned from a deep brown color to pale red and some heat was evolved so the reaction flask with immersed in a room temperature water bath. After stirring for 1.5 h, the reaction was washed with a saturated sodium bicarbonate solution (500 mL) and the organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to give 2-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-*N*-oxide as a yellow solid that was used directly in the next step without further purification; MS (Electrospray): m/z 208.1 (M^+H). A solution of 2-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-*N*-oxide (32.5 g, 157 mmol) in acetic anhydride (100 mL) was heated at 100 °C for 1h. LC/MS analysis of the reaction mixture indicated that all starting material was consumed. The mixture was concentrated to ~1/3 volume and diluted with methanol (150 mL). Potassium carbonate (130 g, 941 mmol) was then added very slowly to the vigorously stirred mixture (Caution: extensive gas evolution). LC/MS analysis after 30 min indicated the presence of only the desired alcohol. Water (200 mL) was added to the mixture and the remaining methanol was removed on the rotary evaporator. The remaining aqueous solution was extracted with EtOAc (2 x 200 mL) and the organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude residue was purified by silica gel chromatography (5-95% EtOAc/Hexanes) to give (5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methanol (21 g, 64%) as a yellowish oil; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.41 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.50 (br s, 1H); MS (Electrospray): m/z 208.1 (M^+H). To a solution of (5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methanol (21.0 g, 101 mmol) in dichloromethane (200 mL) was added a 15% aqueous KBr solution (20 mL) followed by a saturated bicarbonate solution (85 mL). The biphasic mixture was cooled in an ice bath and TEMPO (792 mg, 5.07 mmol) was added. After stirring for 10 min, commercial bleach (100 mL, ~6.15% NaOCl, 115 mmol) was added dropwise over 30 min. LC/MS of the organic layer indicated mostly desired aldehyde but some remaining alcohol. An additional 15 mL of bleach was added dropwise to bring the reaction to completion. The mixture was poured into a separatory funnel and the

76

organic layer was separated directly into a flask for the next reaction; MS (Electrospray): m/z 206.1 (M^+H). To a dichloromethane solution of 5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-carboxaldehyde (19 g, 93 mmol) was added $CuSO_4$ (37.1 g, 233 mmol) followed by (R)-2-methyl-2-propanesulfinamide (11.3 g, 93 mmol) and the mixture was stirred for 14h at room temperature. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated. The crude material was purified by silica gel chromatography (0-75% EtOAc/Hexanes) to give (R)-2-methyl-N-[(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methylene]propane-2-sulfinamide (19 g, 66%) as a flaky solid; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.47 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=2.8$ Hz and 8.8 Hz, 1H), 4.48 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.28 (s, 9H); MS (Electrospray): m/z 309.2 (M^+H). To a -78 °C cooled solution of (R)-2-methyl-N-[(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methylene]propane-2-sulfinamide (12.4 g, 40.2 mmol) in dichloromethane (200 mL) was added methylmagnesium bromide (1.4M, 60 mL, 84 mmol). The Grignard reagent was added at a rate such that the internal reaction temperature was never warmer than -75 °C. After complete addition the mixture was stirred for 1h then warmed to room temperature and quenched with a saturated ammonium chloride solution. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted once with EtOAc. The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give a crude oil. 1H -NMR indicated a ~16:1 diastereomeric ratio of products that were separated by silica gel chromatography (50-100% EtOAc/hexanes) to give (R)-2-methyl-N-[(1R)-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]propane-2-sulfinamide (12 g, 92%) as a pale yellow oil; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 4.55-4.59 (m, 2H), 4.39 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.49 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H); MS (Electrospray): m/z 325.3 (M^+H). To a solution of (R)-2-methyl-N-[(1R)-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]propane-2-sulfinamide (11.8 g, 36.4 mmol) in MeOH (40 mL) was added HCl in ether (2M, 50 mL, 100 mmol). After stirring for 15 min at room temperature, the mixture was concentrated to give a yellow oil. The oil was then swished with ether to generate a white solid that was filtered and dried under high vacuum to give (R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethylamine as the bis-hydrochloride salt; MS (Electrospray): m/z 221.1 (M^+H). To a suspension of (R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethylamine bis-HCl (9.0 g, 31 mmol), 4-isopropylphenylacetic acid (6.0 g, 34 mmol), EDC (7.0 g, 37 mmol), and 1-hydroxy-7-

azabenzotriazole (5.0 g, 37 mmol) in DMF (50 mL) was added diisopropylethylamine (21.5 mL, 123 mmol). After stirring for 2h at room temperature, the mixture was slowly added to vigorously stirred water (500 mL) to generate a white precipitate that was filtered and dried. The resulting solid was recrystallized from hexane (~3 g solid/200 mL hexane) to give 2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide (9.7 g, 83%) as a white solid; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 6H), 6.62 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.07-5.14 (m, 1H), 4.37 (q, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 1.39 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.25 (d, *J*=7.2 Hz, 6H); MS (Electrospray): *m/z* 381.3 (M⁺H).

EXAMPLE 17



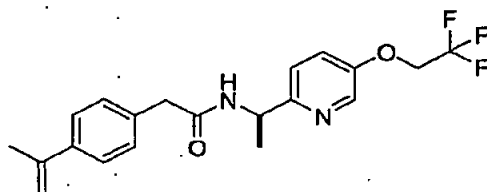
10

2-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide

To a suspension of [4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]acetic acid (266 mg, 1.37 mmol), (1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethylamine bis-hydrochloride (400 mg, 1.37 mmol), EDC (315 mg, 1.64 mmol), and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (224 mg, 1.64 mmol) in DMF (20 mL) was added N,N-diisopropylethylamine (741 μ L, 4.25 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, then concentrated to ~5mL and diluted with CH₂Cl₂ (50 mL). The solution was washed with water (50 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). The combined organic layer was washed with water (50 mL), dried over MgSO₄, concentrated and purified by normal phase chromatography (15-100% EtOAc/Hexanes) to give 270 mg (50%) of 2-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (d, *J*=2.75 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 6.68 (d, *J*=7.33 Hz, 1H), 5.11 (quint, *J*=6.96 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=8.00 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.40 (d, *J*=6.77 Hz, 3H); MS (Electrospray): *m/z* 397.3 (M⁺H).

25

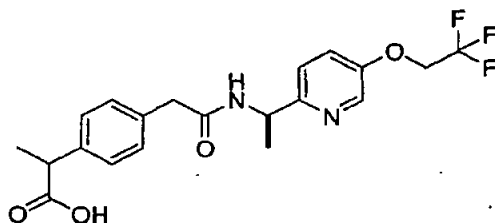
EXAMPLE 18



2-(4-isopropenylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide

A mixture of 2-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-{(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide (400 mg, 1.01 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (38.4 mg, 0.202 mmol) in toluene (4.5 mL) was heated at 100 °C in a sealed tube for 6 h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with CH₂Cl₂ (40 mL) and washed with water (2 x 50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated and purified by normal phase chromatography (20-100% EtOAc/Hexanes) to give 316 mg (83%) of 2-(4-isopropenylphenyl)-N-{(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.21 (d, *J*=2.35 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 6.64 (d, *J*=7.32 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.37 (q, *J*=7.94 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.39 (d, *J*=6.77 Hz, 3H); MS (Electrospray): *m/z* 379.5 (M+H).

EXAMPLE 19



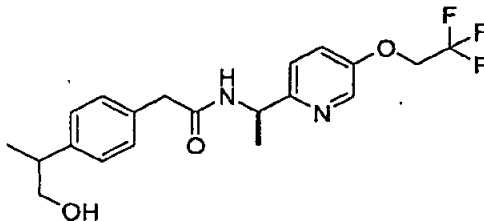
2-{4-[2-oxo-2-(((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)ethyl]amino)ethyl]phenyl}-propionic acid

A suspension of 2-(4-bromomethyl)phenylpropionic acid (2.0 g, 8.2 mmol) and potassium cyanide (1.6 g, 24.7 mmol) in EtOH (10 mL) and water (2 mL) was heated at 80 °C in a sealed tube for 1h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with water (10 mL) and the EtOH was removed under reduced pressure. The remaining aqueous mixture was extracted once with EtOAc then acidified carefully with 2N HCl until pH~3 is reached. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layer was dried over MgSO₄,

filtered, and concentrated to give 2-[4-(cyanomethyl)phenyl]propionic acid in ~90% purity. This material was used directly in the next step. A mixture of 2-[4-(cyanomethyl)phenyl]propionic acid (1.4 g, 7.4 mmol) in MeOH (8 mL) and aqueous NaOH (5N, 8 mL, 40 mmol) was heated at 85 °C in a sealed tube for 1.5h. The mixture was cooled to room temperature, the MeOH was removed under reduced pressure, and the remaining aqueous was extracted with once ether. The aqueous layer was acidified with 2N HCl until pH~2 to generate a precipitate that was filtered and dried under vacuum to afford 2-[4-(carboxymethyl)phenyl]propionic acid (1.1 g, 71%) as an off-white solid; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (br s, 1H), 7.15-7.22 (m, 4H), 3.61 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 1.30 (d, J=7.2 Hz, 3H); MS (Electrospray): m/z 163.1 (M-CO₂H).

To a suspension of (R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl]ethanamine bis-HCl (0.39 g, 1.3 mmol), 2-[4-(carboxymethyl)phenyl]propionic acid (0.35 g, 1.7 mmol), EDC (0.35 g, 1.8 mmol), and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (0.25 g, 1.8 mmol) in DMF (5 mL) was added diisopropylethylamine (1.2 mL, 6.7 mmol). After stirring for 2h at room temperature, the mixture was diluted with water (20 mL) and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to give a crude oil that was purified by preparative reversed-phase HPLC to give 2-{4-[2-oxo-2-(((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl]ethyl)amino)ethyl]phenyl}propionic acid mono-TFA salt as a foam; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=2.8 and 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 4H), 4.88-4.93 (m, 1H), 4.85 (q, J=8.8 Hz, 2H), 3.62 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 1.35 (d, J=8.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J=7.6 Hz, 3H); MS (Electrospray): m/z 411.4 (M⁺H).

EXAMPLE 20

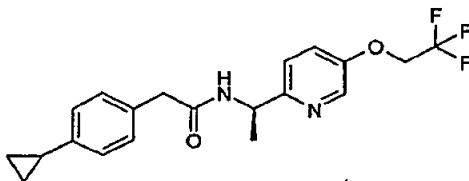


25 2-[4-(2-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide



A microwave vial was charged with 2-(4-isopropenylphenyl)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide (300 mg, 0.793 mmol) and THF (500 μ L). The solution was cooled to 0 °C and borane tetrahydrofuran complex (1.19 mL, 1.19 mmol) was added via syringe. The reaction was warmed to room temperature over 1.5 h., then NaOH (5M, 634 μ L, 3.17 mmol) was added dropwise, followed by the slow addition of hydrogen peroxide (30 wt.% in water, 991 μ L, 8.72 mmol). After stirring for 30 min, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ (30 mL) and water (30 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) and the combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The resulting crude material was purified by normal phase chromatography (20-100% EtOAc/Hexanes) to give 133 mg (42%) of 2-[4-(2-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (d, *J*=2.57 Hz, 1H), 7.21 (m, 6H), 6.69 (d, *J*=6.96 Hz, 1H), 5.10 (quint. *J*=6.96 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=8.00, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.96 (m, 1H), 1.40 (d, *J*=6.67 Hz, 3H), 1.28 (d, *J*=6.96 Hz, 3H); MS (Electrospray): *m/z* 397.4 (M+H). The two diastereomers were separable by chiral HPLC under the following conditions: Column: ChiralPak AD (4.6mm x 250mm, 10 μ), Solvent: Hex/EtOH/MeOH (85/7.5/7.5), 1 mL/L diethylamine, Flow rate: 1 mL/min, Retention times: 11.3 and 12.8 min

EXAMPLE 21



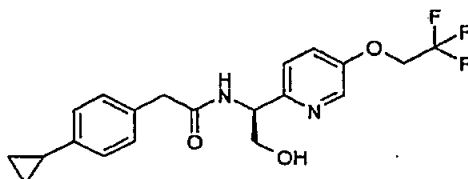
20 2-[4-(Cyclopropylphenyl)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide

To a 1 l round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar were added ethyl 4-bromophenylacetate (25.00 g, 103.0 mmol), cyclopropyl boronic acid (11.48 g, 134.0 mmol), tricyclohexyl phosphine (2.880 g, 10.28 mmol) and K₃PO₄ (76.00 g, 360.0 mmol) into 420 ml of toluene/H₂O (20:1) mixed solvent. Under nitrogen, palladium(II) acetate (1.154 g, 5.140 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 100 °C for 16h, and then cooled to room temperature. It was diluted with EtOAc (200 ml) and water (400 ml), and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (200 ml). The combined organic layers were washed with water (400 ml) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered. The filtrate was concentrated in vacuum to give 19.00 g of

41

- yellow-brown oil as the crude product. Purification by flash chromatography (SiO₂, 5-18% ethyl acetate in hexanes, gradient) gave the title compound as a light yellow oil (16.20 g, 77.0%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.164 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H); 7.021 (m, 2H); 4.133 (q, *J* = 7.14 Hz, 2H); 3.556 (s, 2H); 1.867 (m, 1H); 1.242 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H); 0.936 (m, 2H); 0.669 (m, 2H); MS (Electrospray): *m/z* 205.1 (M+H).
- 5 To a solution of ethyl 4-cyclophenylacetate (16.20 g, 79.00 mmol) in methanol (100.0 ml) was added drop wise 1.0 N LiOH water solution (100.0 ml, 100.0 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16h. The solvent was evaporated under reduced pressure. To the remained solution was titrated with 1.0 N HCl drop wise while stirring to pH<=2. A white precipitate was collected by filtration and washed with distilled water. Dried under vacuum to afford the title compound as a white solid (13.80 g, 99.0%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.149 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H); 7.022 (dd, *J* = 1.74 Hz, *J* = 8.24 Hz, 2H); 3.581 (s, 2H); 1.864 (m, 1H); 0.935 (m, 2H); 0.666 (m, 2H); MS (Electrospray): *m/z* 177.1 (M+H).
- 10 To a 100 ml round bottom flask equipped with a magnetic stir bar were added 4-cyclopropylphenylacetic acid (1.040 g, 5.902 mmol), (1R)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxo]pyridin-2-yl}ethylamine dihydrochloride (1.730 g, 5.902 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-
- 15 carbodiimide hydrochloride (1.131 g, 5.902 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (0.803 g, 5.902 mmol) and triethylamine (1.645 ml, 11.80 mmol) into 20.0 ml of CH₂Cl₂. The resulting solution was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with water and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. The
- 20 filtrate was concentrated in vacuum. Purification by flash chromatography (10-50% EtOAc/Hexanes) gave 2-(4-Cyclopropylphenyl)-N-((1R)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxo]pyridin-2-yl}ethyl)acetamide as a white solid (2.000 g, 90%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.210 (d, *J* = 2.74 Hz, 1H); 7.195 (d, *J* = 2.75 Hz, 1H); 7.172 (s, 1H); 7.147 (m, 2H); 7.040 (m, 2H); 6.590 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H); 5.103 (dq, *J* = 7.15 Hz, 1H); 4.374 (dd, *J* = 7.88 Hz, *J* = 8.05 Hz, 2H);
- 25 3.534 (dd, *J* = 1.10 Hz, *J* = 15.93 Hz, 2H); 1.886 (m, 1H); 1.380 (d, *J* = 6.77 Hz, 3H); 0.960 (m, 2H); 0.683 (m, 2H); MS (Electrospray): *m/z* 379.1 (M+H).

EXAMPLE 22



2-(4-cyclopropylphenyl)-N-((1S)-2-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide

To a mixture of 2-methyl-N-((1E)-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]methylidene)propane-2-sulfonamide (10.0 g, 32.4 mmol) and tetrahydrofuran (150 ml) at -78°C was added dropwise 1.0M vinylmagnesium bromide in tetrahydrofuran (58.4 ml, 58.4 mmol), maintaining temperature during addition below -70°C. Reaction was stirred at -78°C for an hour. To complete reaction, an additional amount of 1.0M vinylmagnesium bromide (19.4 ml, 19.4 mmol) was required. The reaction was then quenched by pouring mixture into a cold solution of saturated NH₄Cl (800 ml) and ethyl acetate (600 ml) with vigorous stirring at 0°C. Layers were separated and organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuum. The resulting brown oil was purified by flash chromatography (SiO₂, 25-100% ethyl acetate in hexanes, gradient) to give 2-((1R)-1-[(tert-butylthio)amino]prop-2-enyl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine as a white solid (8.10 g, 73.5%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 5.92-5.83 (m, 1H), 5.34 (dd, *J*=16 Hz and 33 Hz, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.99 (bs, 1H), 4.39 (q, *J*=8.0Hz, 2H), 1.28 (s, 9H); MS(Electrospray): *m/z* 337.1 (M+H).

Ozone was bubbled through a mixture of (R)-2-methyl-N-[(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl)methylene]propane-2-sulfonamide (8.10 g, 24.1 mmol) in a 1:1 mixture of dichloromethane and methanol (96 ml) at -78°C until no starting material was observed by LC/MS. Nitrogen was bubbled through the reaction for fifteen minutes. To the solution was added in portions sodium borohydride (3.64 g, 96.0 mmol) over ten minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature, stirred for 16 hours and then concentrated in vacuum. The resulting residue was washed with brine (2 x 60 ml) and extracted with ethyl acetate (2 x 75 ml). The organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give an oil. Purification by flash chromatography (SiO₂, 50-100% ethyl acetate in hexanes, followed by 0-10% methanol in ethyl acetate, gradient) gave N-((1S)-2-hydroxy-1-[5-

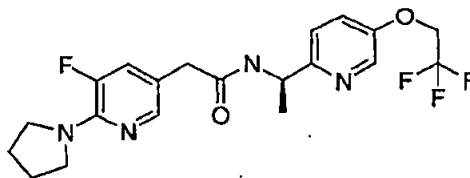
83

(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}-2-methylpropane-2-sulfinamide as a white solid (5.10 g, 61.6%); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=2.8$ Hz and 8.4 Hz, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.39 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 1.27 (s, 9H); MS (Electrospray): m/z 341.1 (M^+H).

To a solution of N-((1S)-2-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (3.84 g, 11.3 mmol) and methanol (50 ml) was added 2.0N HCl in ether (45.1 ml, 90 mmol). The reaction was stirred for an hour and concentrated to give (2S)-2-amino-2-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethanol dihydrochloride as a white foam (3.49 g, 100%). MS (Electrospray): m/z 237.1 (M^+H). To a 100 ml round bottom flask equipped with a magnetic stir bar were added 4-cyclopropylphenylacetic acid (1.79 g, 10.2 mmol), (2S)-2-amino-2-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethanol dihydrochloride (3.14 g, 10.2 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.34 g, 12.2 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (1.66 g, 12.2 mmol) and triethylamine (4.25 ml, 30.5 mmol) into 68 ml of dimethylformamide. The resulting solution was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was washed with brine (3 x 50 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 70 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. The filtrate was concentrated in vacuum to give an oil. Purification by flash chromatography (SiO_2 , 50-100% EtOAc/Hexanes, gradient) gave 2-(4-cyclopropylphenyl)-N-((1S)-2-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide as a light yellow solid (3.00 g, 75%); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=2.4$ Hz and 6.8 Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.63 (q, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.64 (m, 2H); MS (Electrospray): m/z 395.2 (M^+H).

25

EXAMPLE 23



2-(5-fluoro-6-pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide

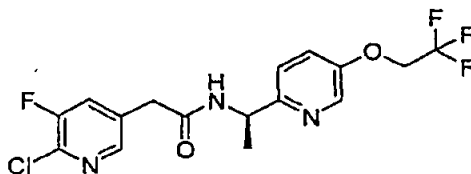
A solution of 2,3-difluoro-5-iodo pyridine (*J. Org. Chem* 2005, 70, 3039) (13 g, 37.8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.5 g) and Et₃N (25 g, 0.25 mol) in MeOH (200 ml) was mixed in a sealed autoclave. After the air in the autoclave was replaced with CO, the pressure was adjusted to 0.3 Mpa, and the reaction mixture was stirred at 65°C overnight. After cooling to room temperature, the mixture was filtered by suction, the filtrate was concentrated under vacuum, and the residue was purified by column to afford methyl 5-fluoro-6-methoxynicotinate as a white solid (4 g, 57.5 %). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, *J* = 2 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (dd, *J*₁ = 10.4 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, Ar-H), 4.09 (s, 3H, -OCH₃), 3.92 (s, 3H, -COOCH₃)

A mixture of methyl 5-fluoro-6-methoxynicotinate (3.5 g, 18.9 mmol) and KOH (4.2 g, 61.5 mmol) in MeOH (70 ml) was stirred at room temperature for 5 h. After concentration, the residue was dissolved in water, and the obtained solution was washed with ether. The aqueous phase was acidified to pH = 1 with dilute hydrochloric acid, and extracted with ether, and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford 5-fluoro-6-methoxynicotinic acid (3.2g, 98%) as a white solid. To a dry-ice cooled solution of 5-fluoro-6-methoxynicotinic acid (3.5 g, 20.5 mmol) and Et₃N (2.3 g, 22.8 mmol) in dry THF (50ml), was added isobutyl chloroformate (3.1 g, 22.7 mmol) slowly to keep the reaction temperature below -20°C. After the mixture was stirred for 1h at the same temperature, to it ice-water was added, and the resulting mixture was extracted with ether, and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford 5.5 g of (5-fluoro-6-methoxypyridin-3-yl)carbonyl isobutyl carbonate as a yellow oil (98%). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, *J* = 2Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (dd, *J*₁ = 10 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, Ar-H), 4.11 (s, 3H, -OCH₃), 3.73(m, 2H, -OCH₂), 2.09 (m, 1H, -CH), 0.98 (m, 6H, -CH₃). A mixture of (5-fluoro-6-methoxypyridin-3-yl)carbonyl isobutyl carbonate (3.7 g, 13.6 mmol) and CH₂N₂-ether (30 mmol) was stirred for 5h at -40°C then overnight at room temperature. The reaction was quenched by the addition of water, and the resulting mixture was extracted with ether, and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The residue was purified by column to afford 3 g of 2-diazo-1-(5-fluoro-6-methoxypyridin-3-yl)ethanone (90%). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 2Hz, 1H, Ar-H), 7.79 (dd, *J*₁ = 10.4 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, Ar-H), 5.85 (s, -CH), 4.09 (s, 3H, -OCH₃). A mixture of 2-diazo-1-(5-fluoro-6-methoxypyridin-3-yl)ethanone (6 g, 30.8 mmol) in EtOH (100 ml) was heated to 40 °C, then to it was added AgOAc (2 g, 12 mmol) and the resulting mixture was stirred at 70 °C for 2 h. After filtration, the filter cake was washed with THF. The filtrate was concentrated under vacuum, and the residue was purified by

column to afford 2.5 g of ethyl (5-fluoro-6-methoxypyridin-3-yl)acetate as a solid (38.5%). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 1.6Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (dd, *J*₁ = 10 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, Ar-H), 4.16 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 4.00 (s, 3H, -OCH₃), 3.54 (s, 2H, Ar-CH₂), 1.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H, -CH₃). A mixture of ethyl (5-fluoro-6-methoxypyridin-3-yl)acetate (2.5 g, 11.7 mol), PCl₅ (5 g, 24 mmol) and DMF (0.5 ml) in POCl₃ (20 ml) was stirred overnight at 80°C. After concentration to remove the excess POCl₃, the residue was poured into ice-water (100 ml), and the solution was neutralized to pH = 7 with diluted *aq.* NaOH, and extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum, the residue was purified by column to afford 1.5 g of ethyl (6-chloro-5-fluoropyridin-3-yl)acetate as an oil (60%). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 1.6Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, Ar-H), 4.19 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 3.63 (s, 3H, -OCH₃), 1.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H, -CH₃). A solution of ethyl (6-chloro-5-fluoropyridin-3-yl)acetate (1.5g, 6.9mmol) in *conc.* HCl (30 ml) was stirred at 120 °C for 5 h. After concentration, the residue was poured into into water (50 ml), and the resulting mixture was extracted with ether. The combined organic layers was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford 0.8 of (6-chloro-5-fluoropyridin-3-yl)acetic acid (61.2%). ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 3.70 (s, 3H, -OCH₃). A mixture of (6-chloro-5-fluoropyridin-3-yl)acetic acid (2 g, 10.6 mmol) and pyrrolidine (2.2 g, 31.7 mmol) in dioxane (50 ml) was stirred at 110 °C overnight. After concentration, the residue was purified by *prep.* HPLC to afford 1.2 g (20%) of (5-fluoro-6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)acetic acid TFA salt as a white solid. ¹H-NMR(400 MHz CDCl₃) δ 10.11 (br, 3 H, COOH), 7.77 (s, 1H, Ar-H), 7.54 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, Ar-H), 3.80 (m, 4H, CH₂-CH₂), 3.49 (m, Ar-CH₂), 2.09 (m, 4H, CH₂-CH₂). To a 15 ml round bottom flask equipped with a magnetic stir bar were added (5-fluoro-6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)acetic acid (45.9 mg, 0.21 mmol), (R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethylamine bis-hydrochloride salt (60.0 mg, 0.21 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (47.1 mg, 0.25 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (33.4 mg, 0.25 mmol) and triethylamine (0.09 ml, 0.61 mmol) into 2.0 ml of dimethylformamide. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Reaction mixture was directly purified by preparative reversed-phase HPLC to give 2-(5-fluoro-6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide bis-TFA salt as an oil (53.0 mg, 39.2%); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 2.8 Hz and 8.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.6 Hz and 14 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.04 (q, *J* = 6.8Hz, 1H), 4.71 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.56(s, 2H), 2.11-2.05 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (Electrospray): *m/z* 427.1 (M⁺H).

46

EXAMPLE 24



2-(6-chloro-5-fluoropyridine-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide

5 To a 50 ml round bottom flask equipped with a magnetic stir bar were added 2-(6-chloro-5-fluoropyridine-3-yl)acetic acid (190.0 mg, 1.000 mmol), (1R)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxo]pyridin-2-yl]ethylamine dihydrochloride (293.0 mg, 1.000 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (192.0 mg, 1.000 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (136.0 mg, 1.000 mmol) and triethylamine (0.2790 ml, 2.000 mmol) into 10.0

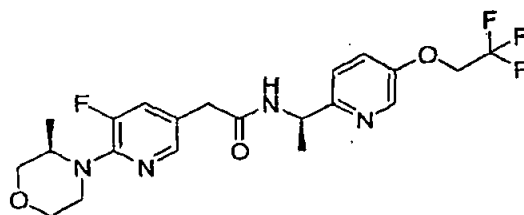
10 ml of CH₂Cl₂. The resulting solution was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with water and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated in vacuum. The residue was dissolved into CH₂Cl₂ (15 ml). Hexanes was added while stirring until slightly cloudy. A white

15 crystal gradually crystallized on the wall of the flask. The mixture was allowed to sit overnight. The solvent was decanted and the crystal was washed with hexanes (3 x 10 ml). Dried under vacuum to give 2-(6-chloro-5-fluoropyridine-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide as a white solid (286 mg, 73.0%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.263 (d, J = 2.65 Hz, 1H); 8.122 (d, J = 1.56 Hz, 1H); 7.547 (dd, J = 1.88 Hz, J = 8.75 Hz, 1H); 7.256 (dd, J = 2.84 Hz, J = 8.51 Hz, 1H); 7.199 (d, J = 8.52 Hz, 1H); 6.960 (d, J = 6.31 Hz, 1H); 5.095 (dq, J = 6.77 Hz, 1H); 4.387 (dd, J = 7.97 Hz, J = 15.93 Hz, 2H); 3.571 (s, 2H); 1.438 (d, J = 6.68 Hz, 3H); MS (Electrospray): m/z 492.0 (M+H).

20

EXAMPLE 25

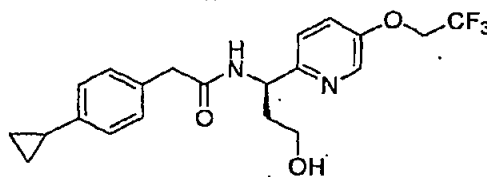
67



2-{5-fluoro-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyridin-3-yl}-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide

To a sealed microwave reaction vessel containing 2-(6-chloro-5-fluoropyridine-3-yl)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide (39.20 mg, 0.1000 mmol), (3R)-3-methylmorpholine hydrochloride (16.40 mg, 0.1200 mmol), *rac*-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (6.230 mg, 10.00 μ mol), Sodium *tert*-butoxide (25.00 mg, 0.2600 mmol), and Pd₂(dba)₃ (4.580 mg, 5.000 μ mol) was added 1.0 ml of toluene. The reaction mixture was microwave radiated at 120 °C for 15.0 min. It was cooled to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (2.0 ml). The suspension was filtered, washed with CH₂Cl₂ (3 x 2.0 ml), and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified using reverse phase HPLC to give the titled compound (6.400 mg, 14.0% yield) 2-{5-fluoro-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyridin-3-yl}-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.419 (d, *J* = 2.75 Hz, 1H); 8.270 (d, *J* = 7.14 Hz, 1H); 7.917 (s, 1H); 7.627 (dd, *J* = 2.84 Hz, *J* = 8.70 Hz, 1H); 7.557 (d, *J* = 8.79 Hz, 1H); 7.361 (dd, *J* = 0.65 Hz, *J* = 13.74 Hz, 1H); 5.161 (dq, *J* = 7.14 Hz, 1H); 4.508 (m, 2H); 4.159 (m, 1H); 3.961 (d, *J* = 11.53 Hz, 1H); 3.831 (dd, *J* = 3.03 Hz, *J* = 11.45 Hz, 1H); 3.690 (m, 2H); 3.537 (m, 2H); 3.485 (s, 2H); 1.559 (d, *J* = 7.14 Hz, 3H); 1.286 (d, *J* = 6.78 Hz, 3H); MS (Electrospray): *m/z* 457.2 (M+H).

EXAMPLE 26



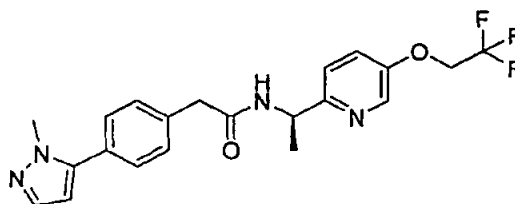
2-(4-cyclopropylphenyl)-N-{(1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl}acetamide

To a -78 °C cooled solution of (R)-2-methyl-N-[(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methylene]propane-2-sulfonamide (25.3 g, 82 mmol) in THF (1000 mL) was added allylmagnesium chloride (2.0M in THF, 59.5 mL, 119 mmol). The Grignard reagent was added at a rate such that the internal reaction temperature was never warmer than -70 °C. After complete addition of the Grignard reagent, the mixture was quenched with a saturated ammonium chloride solution and allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with water and EtOAc, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted once with EtOAc. The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to give a crude oil. ¹H-NMR indicated a ~3:1 diastereomeric ratio of products that were separated by silica gel chromatography (10-100% EtOAc/hexanes) to give 2-methyl-N-{(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]but-3-en-1-yl}propane-2-sulfonamide (19.4 g, 67%) as a yellow oil; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.07-7.25 (m, 2H), 5.64-5.74 (m, 1H), 5.01-5.30 (m, 2H) 4.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.46 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.9 Hz, 2H), 2.56-2.61 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); MS (Electrospray): m/z 350.8 (M⁺H). A solution of 2-methyl-N-{(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]but-3-en-1-yl}propane-2-sulfonamide (11.6 g, 33.0 mmol) in methanol (300 mL) and CH₂Cl₂ (300 mL) was cooled to -78 °C. Ozone was bubbled into the reaction mixture until the solution turned pale blue (30minutes). The ozone source was then removed and NaBH₄ (6.24 g, 165 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature overnight. Water (200 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 150 mL) and the combined organic was dried over MgSO₄, concentrated and purified by silica gel chromatography (40-100% EtOAc/hexanes) to give N-{(1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl]propyl}-2-methylpropane-2-sulfonamide (8.9g, 78%) as a brown solid; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.11-7.34 (m, 2H), 4.57-4.69 (m, 2H), 4.39 (q, J=7.9 Hz, 2H), 3.67-3.80 (m, 2H), 2.46 (t, J=5.3 Hz, 1H), 2.04 (q, J=6.0 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H); MS (Electrospray): m/z 354.8 (M⁺H). To a solution of N-{(1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl]propyl}-2-methylpropane-2-sulfonamide (1g, 2.8 mmol) in MeOH (20 mL) was added HCl in ether (2M, 3.1 mL, 6.2 mmol). After stirring for 2 hours at room temperature, the mixture was concentrated to give a yellow oil. The yellow oil was foamed under high vacuum and triturated with ethyl ether

48

(100mL) to give (3R)-3-amino-3-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propan-1-ol as the bis-hydrochloride salt; MS (Electrospray): m/z 250.9 (M^+H). To a suspension of (3R)-3-amino-3-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propan-1-ol bis-HCl (0.91 g, 2.8 mmol), 4-cyclopropylphenylacetic acid (0.50 g, 2.8 mmol), EDC (0.65 g, 3.4 mmol), and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (0.46 g, 3.4 mmol) in DCM (40 mL) was added diisopropylethylamine (2.85 mL, 16.3 mmol). After stirring overnight at room temperature, the mixture was washed with water (2 x 50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by silica gel chromatography (20-100% EtOAc/hexanes) to give 2-(4-cyclopropylphenyl)-N-
5 { (1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl } acetamide (0.87 g, 76%) as a colorless, waxy solid; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.04-7.26 (m, 6H), 5.18-5.24 (m, 1H), 4.39 (q, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 4H), 1.86-2.01 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H); MS (Electrospray): m/z 408.9 (M^+H).

EXAMPLE 27



15

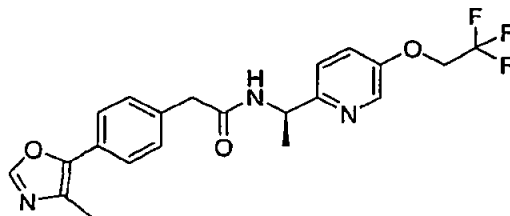
2-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]-N-{(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide

To a 5°C solution of 5.00 mL (60.9 mmol) n-methylpyrazole in 100 mL THF was added dropwise 381 mL (60.9 mmol) 1.6M n-BuLi in hexanes. The reaction mixture was warmed to room temperature, and after 1 hr at room temperature, the reaction mixture was cooled to -78°C. 18.4 mL (79.0 mmol) isopropyl borate was added. After 1.00 h at -78°C, the reaction mixture was quenched with 12.0mL of 2N HCl. The resulting solution was concentrated *in vacuo* and azotroped with toluene. The resulting crude material was dissolved in 111mL THF. 6.57g (55.6mmol) pinacol and 1.00g of molecular sieves were added. After 24.0 hr at room
25 temperature, the reaction mixture was filtered and concentrated. The resulting residue was dissolved in 100mL hexanes, washed twice with water, dried over $NaSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 5.90g (51%) 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-

CD

2-yl)-1H-pyrazole. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.45(d, 1H, J = 1.92); 7.67 (d, 2H, J = 1.92Hz); 4.04 (s, 3H); 1.35 (s, 12H). ESMS+1 for C₁₀H₁₇BN₂O₂: 209.1. To a sealed vessel containing 9.20 g (19.8mmol) 2-(4-iodophenyl)-N-{(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide, 4.95 g (23.8mmol) 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole, .133 g (.476mmol) tricyclohexylphosphine, and .181 g (.198mmol) Pd₂(dba)₃ was added 52.8 mL dioxane and 26.5 mL of 1.27M K₃PO₄. After 12.0 h at 100°C, the reaction mixture was cooled to room temperature and extracted three times with CH₂Cl₂ and washed with brine. The organic layer was dried over NaSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (1 x 14 cm silica gel, linear gradient 50 - 100% EtOAc:hexane). The resulting solid was recrystallized from n-butylchloride to afford 5.00 g (60%) 2-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]-N-{(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.23 (d, 1H, J = 2.74Hz); 7.51 (d, 1H, J = 1.83Hz); 7.38 (m, 4H); 7.22 (m, 2H); 6.79 (br d, 1H, J = 7.15Hz); 6.30 (d, 1H, J = 2.01Hz); 5.13 (m, 1H); 4.38 (q, 2H, J = 8.05Hz); 3.90 (s, 3H); 3.63 (s, 2H); 1.43 (d, 3H, J = 6.78). HRMS (ES) exact mass calcd for C₂₁H₂₁F₃N₄O₂: 419.1682, Found: 419.1690.

EXAMPLE 28



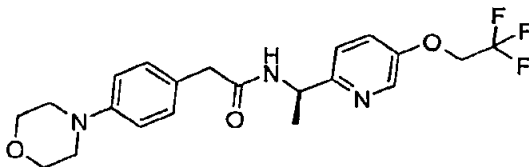
2-[4-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-N-{(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide

To a solution of 3.00 g (14.0 mmol) 4-bromophenyl acetic acid in 25.0 ml DMF was added 3.60 g (27.9 mmol) 4-methyl-1,3-oxazole-5-carboxylic acid, 6.80 g (20.9 mmol) cesium carbonate, 4.1 g (14.0 mmol) tetrabutyl ammonium chloride monohydrate, and .400g (.700 mmol) bis(tri-t-butylphosphine)palladium(0). After 3.00 h at 140°C, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with 10% citric acid, washed twice with water, and washed with brine. The organic layer was dried over NaSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative HPLC (5 -> 95% CH₃CN/H₂O over 20min, 0.05% added TFA, C18 50x150 mm) afforded 0.730 g (24%) [4-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)phenyl]acetic acid. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.14 (s, 1H); 7.61 (d, 2H, J = 8.32Hz); 7.41 (d, 2H, J = 8.33Hz); 3.65 (s,

al

2H); 2.41 (s, 3H). ESMS+1 for $C_{12}H_{11}NO_3$: 218.1. To a solution of 0.725 g (3.34 mmol) [4-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)phenyl]acetic acid in 7.00 ml CH_2Cl_2 was added 0.978 g (3.34 mmol) 2-[(1R)-1-ammonioethyl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy) pyridinium dichloride, 0.591 g (4.34 mmol) HOAT, 0.832 g (4.34 mmol) EDC, and 1.75 mL (10.0 mmol) DIEA. After 24.0 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed three times with water, and washed with brine. The organic layer was dried over $NaSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (1 x 14 cm silica gel, linear gradient 20 - 100% EtOAc:hexane) afforded 0.720g (51.4%) 2-[4-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.22 (d, 1H, $J = 2.38$ Hz); 7.83 (s, 1H); 7.59 (dd, 2H, $J = 1.83$ Hz, 6.59Hz); 7.36 (d, 2H, $J = 8.42$ Hz); 7.22 (m, 2H); 6.72 (br d, 1H, $J = 7.51$ Hz); 5.12 (m, 1H); 4.38 (q, 2H, $J = 8.06$ Hz); 3.62 (s, 2H); 2.45 (s, 3H); 1.41 (d, 3H, $J = 6.78$). HRMS (ES) exact mass calcd for $C_{21}H_{20}F_3N_3O_3$: 420.1540, Found: 420.1530.

EXAMPLE 29



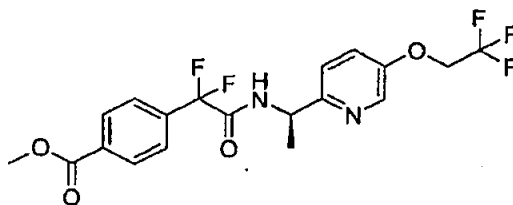
2-(4-morpholin-4-ylphenyl)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide
To a sealed microwave reaction vessel containing ethyl 4-bromophenylacetate

(1.220 g, 5.019 mmol), morphine (0.5250 ml, 6.002 mmol), 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (154.0 mg, 0.3760 mmol), K_3PO_4 (1.491 g, 7.026 mmol), and $Pd_2(dba)_3$ (230.0 mg, 0.2510 mmol) was added 3.0 ml of ethylene glycol dimethyl ether. The reaction mixture was microwave radiated at 120 °C for 20.0 min. It was cooled to room temperature and diluted with CH_2Cl_2 (20.0 ml). The suspension was filtered, washed with CH_2Cl_2 (3 x 10.0 ml), and the filtrate was washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered. The filtrate was concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , 5-40% ethyl acetate in hexanes, gradient) gave the title compound as a light yellow oil (470.0 mg, 37%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.193 (m, 2H); 6.872 (m, 2H); 4.272 (q, $J = 7.14$ Hz, 2H); 3.853 (m, 2H); 3.533 (s, 2H); 3.140 (m, 2H); 1.247 (t, $J = 7.14$

Hz, 3H); MS (Electrospray): m/z 250.1 (M+H). To a solution of ethyl 4-(morphin-4-yl)phenylacetate (450.0 mg, 1.805 mmol) in Methanol (5.0 ml) was added drop wise 1.0 N LiOH water solution (2.707 ml, 2.707 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was suspended into CH₂Cl₂ (20.0 ml). To the suspension was added drop wise conc. HCl until most of the white solid was dissolved. The solution was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered. The filtrate was concentrated. Dried under vacuum to afford the title compound 4-(Morphin-4-yl)phenylacetic acid as a white solid (360.0 mg, 90%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.61 (d, J = 8.61 Hz, 2H); 7.517 (d, J = 8.60 Hz, 2H); 4.140 (t, J = 4.67 Hz, 4H); 3.713 (s, 2H); 3.699 (t, J = 19.60 Hz, 4H);

MS (Electrospray): m/z 222.1 (M+H). 2-(4-morpholin-4-ylphenyl)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide is prepared as described in Example 28. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.214 (d, J = 2.75 Hz, 1H); 7.208 (dd, J = 2.75 Hz, J = 8.60 Hz, 1H); 7.171 (d, J = 8.60 Hz, 1H); 7.170 (d, J = 8.43 Hz, 2H); 6.884 (m, 2H); 6.575 (d, J = 7.33 Hz, 1H); 5.109 (dq, J = 7.14 Hz, 1H); 4.376 (dd, J = 7.97 Hz, J = 15.97 Hz, 2H); 3.869 (t, J = 4.76 Hz, 4H); 3.510 (dd, J = 15.93 Hz, J = 18.13 Hz, 2H); 3.156 (t, J = 4.76 Hz, 4H); 1.379 (d, J = 6.78 Hz, 3H); MS (Electrospray): m/z 424.1 (M+H).

EXAMPLE 30



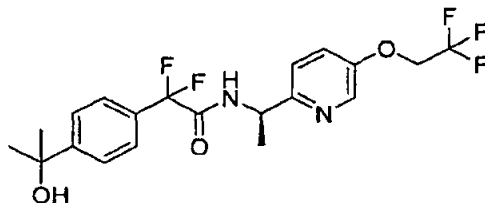
Methyl 4-[1,1-difluoro-2-oxo-2-({(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}amino)ethyl]benzoate

To a solution of 0.400 g (1.72mmol) difluoro[4-(methoxycarbonyl)phenyl]acetic acid in 3.50 ml CH₂Cl₂ was added 0.560 g (1.90mmol) 2-[(1*R*)-1-ammonioethyl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridinium dichloride, 0.308 g (2.26 mmol) HOAT, 0.433g (2.26 mmol) EDC, and .911mL (5.21 mmol) DIEA. After 24.0 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed three times with water, and washed with brine. The organic layer was dried over NaSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography

a3

(1 x 14 cm silica gel, linear gradient 0 - 30% EtOAc:hexane) afforded .485g (65%) Methyl 4-[1,1-difluoro-2-oxo-2-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)amino)ethyl]-benzoate. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.32 (d, 1H, *J* = 2.84Hz); 8.10 (d, 2H, *J* = 8.05Hz); 7.93 (br d, 1H, *J* = 5.95Hz); 7.71 (d, 2H, *J* = 8.25Hz); 7.28 (d, 1H, *J* = 2.75Hz); 7.23 (d, 1H, *J* = 17.12Hz); 5.19 (m, 1H); 4.41 (q, 2H, *J* = 7.87Hz); 3.93 (d, 3H, *J* = 0.55Hz); 1.49 (d, 3H, *J* = 6.68). ESMS+1 for C₁₉H₁₇F₅N₂O₄: 433.1.

EXAMPLE 31

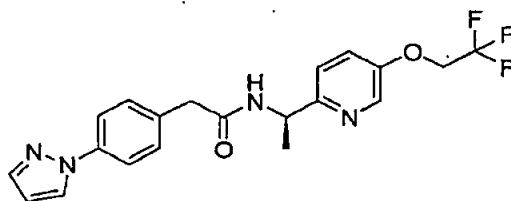


2,2-difluoro-2-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide

To a solution of .370 g (.856mmol) Methyl 4-[1,1-difluoro-2-oxo-2-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)amino)ethyl]benzoate in 2.00 ml THF was added 1.28 mL (3.85mmol) 3.0M methyl magnesium bromide in ether. After 20.0 min at room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl, extracted twice with CH₂Cl₂, and washed with brine. The organic layer was dried over NaSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (1 x 14 cm silica gel, linear gradient 0 - 10% MeOH:CH₂Cl₂) afforded .284g (77%) 2,2-difluoro-2-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.32 (d, 1H, *J* = 2.84Hz); 7.88 (br d, 1H, *J* = 6.23Hz); 7.57 (q, 4H, *J* = 8.61Hz); 7.26 (d, 1H, *J* = 8.52Hz); 7.21 (d, 1H, *J* = 8.51Hz); 5.11 (m, 1H); 4.41 (q, 1H, *J* = 7.97); 1.58 (s, 6H); 1.49 (d, 3H, *J* = 6.78). ESMS+1 for C₂₀H₂₁F₅N₂O₃: 433.1.

EXAMPLE 32

CPH



2-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide

To a 50 ml round bottom flask equipped with a magnetic stir bar were added 4-iodophenylacetic acid (1.048 g, 4.000 mmol), (1R)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxo]pyridin-2-yl}ethylamine dihydrochloride (1.172 g, 4.000 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.767 g, 4.000 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (0.544 g, 4.000 mmol) and triethylamine (1.115 ml, 8.000 mmol) into 10.0 ml of CH₂Cl₂. The resulting solution was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with water and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated in vacuum. The residue was dissolved into CH₂Cl₂ (20 ml). Hexanes was added while stirring until slightly cloudy. A white crystal gradually crystallized on the wall of the flask. The mixture was allowed to sit overnight. The solvent was decanted and the crystal was washed with hexanes (3 x 10 ml). Dried under vacuum to give 2-(4-iodophenyl)-N-[(1R)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxo]pyridin-2-yl}ethyl]acetamide as a white solid (1.700 g, 92%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.226 (d, *J* = 2.75 Hz, 1H); 7.657 (d, *J* = 8.33 Hz, 2H); 7.223 (dd, *J* = 2.89 Hz, *J* = 8.57 Hz, 1H); 7.169 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H); 7.031 (d, *J* = 8.15 Hz, 2H); 6.736 (d, *J* = 6.87 Hz, 1H); 5.091 (dq, *J* = 7.01 Hz, 1H); 4.387 (dd, *J* = 7.97 Hz, *J* = 15.93 Hz, 2H); 3.513 (s, 2H); 1.400 (d, *J* = 6.77 Hz, 3H); MS (Electrospray): *m/z* 465.0 (M+H). To a sealed microwave reaction vessel containing 2-(4-iodophenyl)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide (116.0 mg, 0.2500 mmol), pyrazole (26.00 mg, 0.3750 mmol), salicylaldehyde (7.000 mg, 0.05000 mmol), Cs₂CO₃ (130.0 mg, 0.4000 mmol), and Cu₂O (2.000 mg, 0.01200 mmol) was added 3.0 mL of CH₃CN. The reaction mixture was microwave radiated at 150 °C for 20.0 min. It was cooled to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (2.0 ml). The suspension was filtered, washed with CH₂Cl₂ (3 x 2.0 ml), and the filtrate was concentrated

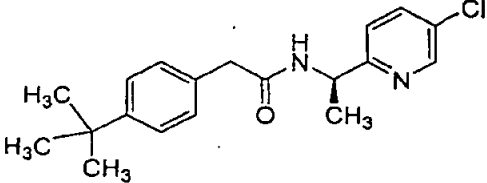
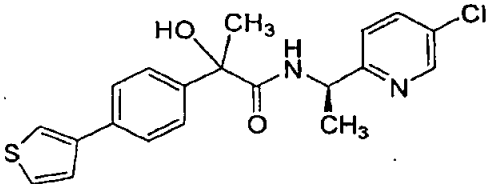
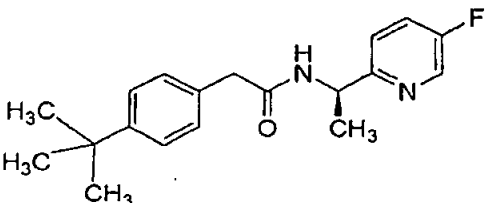
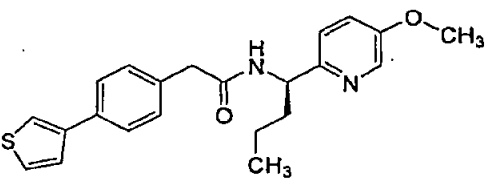
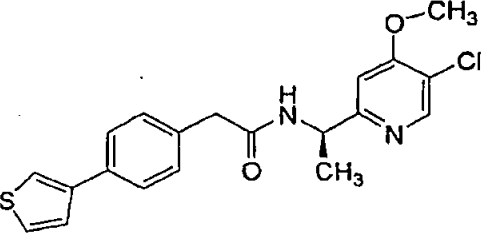
under reduced pressure. The residue was purified using reverse phase HPLC to give the titled compound (65.00 mg, 64% yield) 2-[4-(pyrazol-1-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.209 (d, *J* = 2.56 Hz, 1H); 7.920 (d, *J* = 2.38 Hz, 1H); 7.727 (d, *J* = 2.47 Hz, 1H); 7.673 (m, 2H); 7.368 (m, 2H); 7.217 (dd, *J* = 2.84 Hz, *J* = 8.51 Hz, 1H); 7.160 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H); 6.721 (d, *J* = 7.14 Hz, 1H); 6.475 (dd, *J* = 2.02 Hz, *J* = 2.38 Hz, 1H); 5.114 (dq, *J* = 6.96 Hz, 1H); 4.373 (dd, *J* = 8.06 Hz, *J* = 15.93 Hz, 2H); 3.617 (s, 2H); 1.400 (d, *J* = 6.78 Hz, 3H); MS (Electrospray): *m/z* 405.1 (M+H).

TABLE I

The following compounds were prepared using the foregoing methodology, but substituting the appropriately substituted reagent, such as organometallic or amine, as described in the foregoing examples. The requisite starting materials were commercially available, described in the literature or readily synthesized by one skilled in the art of organic synthesis without undue experimentation.

Structure	Name	M+1
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-acetamide	327.2
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	381.2

96

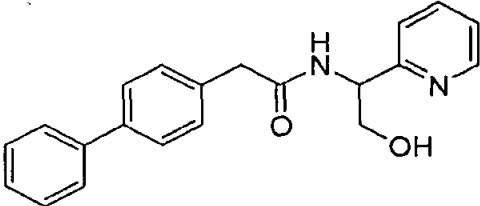
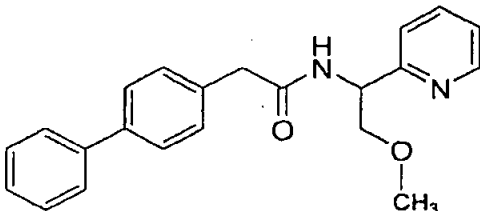
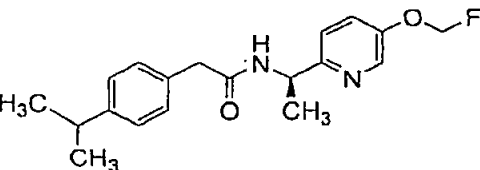
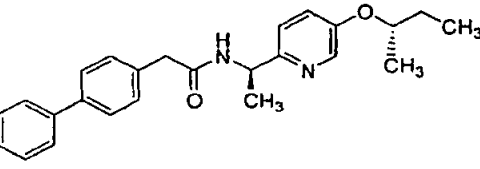
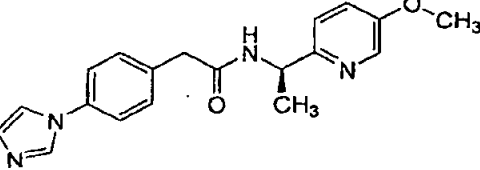
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-chloropyridin-2-yl)ethyl]acetamide	331.2
	N-[(1R)-1-(5-chloropyridin-2-yl)ethyl]-2-hydroxy-2-[4-(3-thienyl)phenyl]-propanamide	386
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]acetamide	315.1
	N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)butyl]-2-[4-(3-thienyl)phenyl]-acetamide	381.1
	N-[(1R)-1-(5-chloro-4-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(3-thienyl)phenyl]acetamide	387

	2-(3,4-dichlorophenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	339.2
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(R)-cyclopropyl(5-methoxypyridin-2-yl)methyl]acetamide	353.2
	N-[(1S)-1-(5-chloropyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoroethyl]-2-[4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]acetamide	409
	2-(4-vinylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	297.1
	2-(4-cyclopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	311.1
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-(fluoromethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide	345.2

	N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide	352.1
	N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)acetamide	325.1
	N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]acetamide	338.3
	2-biphenyl-4-yl-N-[(1R)-1-(6-bromopyridin-2-yl)ethyl]acetamide	396.1
	N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]acetamide	339.1
	2-biphenyl-4-yl-N-[(1R)-1-(6-cyclopropylpyridin-2-yl)ethyl]acetamide	357.1

	2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[6-(cyclopropylamino)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	372.1
	2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	347.1
	N-((1R)-1-[5-(cyclobutylmethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)-2-(4-isopropylphenyl)acetamide	367.4
	6-((1R)-1-[(2-biphenyl-4-ylacetyl)amino]ethyl)pyridin-3-yl methanesulfonate	411.1
	6-((1R)-1-[(biphenyl-4-ylacetyl)amino]ethyl)pyridin-3-yl methyl carbonate	391.1
	2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-propoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	341.3

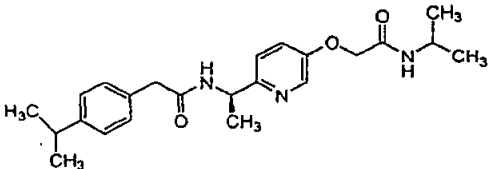
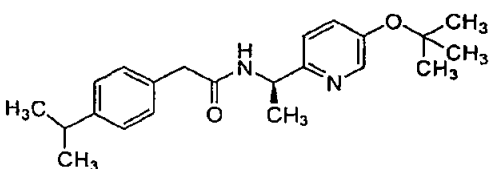
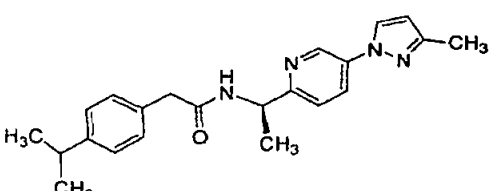
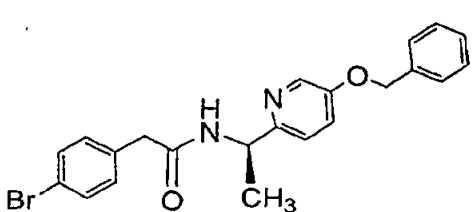
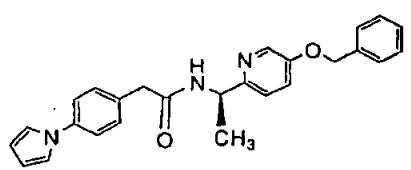
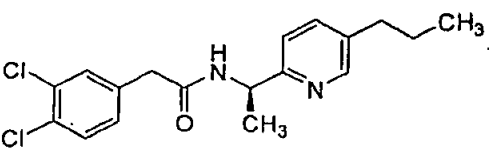
100

	2-biphenyl-4-yl-N-(2-hydroxy-1-pyridin-2-ylethyl)acetamide	333.3
	2-biphenyl-4-yl-N-(2-methoxy-1-pyridin-2-ylethyl)acetamide	347.3
	2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-fluoromethoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	331.1
	2-biphenyl-4-yl-N-[(1R)-1-(5-{[(1S)-1-methylpropyl]oxy}pyridin-2-yl)ethyl]acetamide	389.2
	2-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	337.3

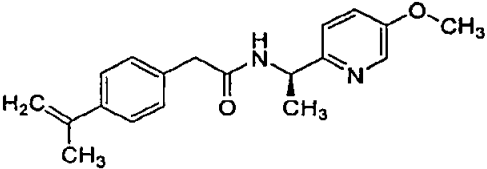
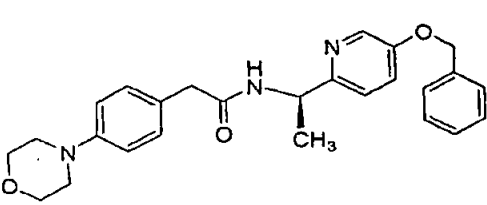
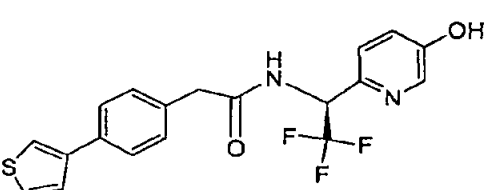
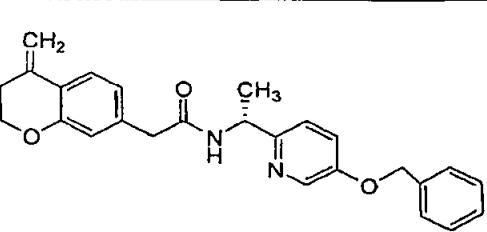
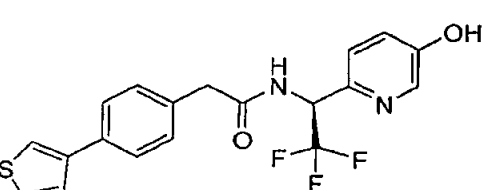
	2-[4-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	358.3
	ethyl {[6-((1R)-1-[[4-isopropylphenyl]acetyl]amino)ethyl]pyridin-3-yl}oxy} acetate	385.3
	2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-[5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	349.1
	N-[(1R)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-ylmethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide	385.4
	N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)acetamide	389

	N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-hydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)acetamide	391
	N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-hydroxy-4-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)acetamide	405
	2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-(1H-pyrrol-1-yl)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide	348.1
	6-((1R)-1-([2-(4-isopropylphenyl)acetyl]amino)ethyl)pyridin-3-yl 4-methylbenzenesulfonate	453.5
	N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-methylene-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)acetamide	387

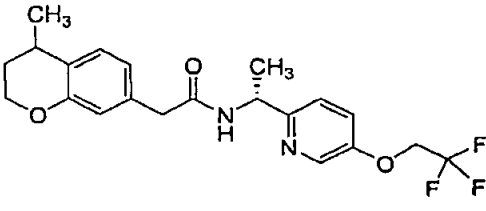
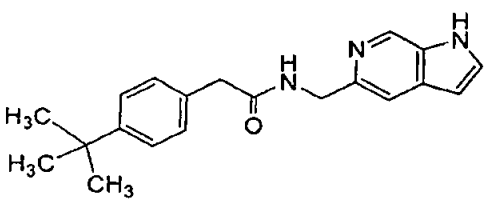
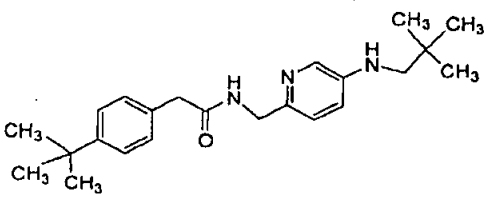
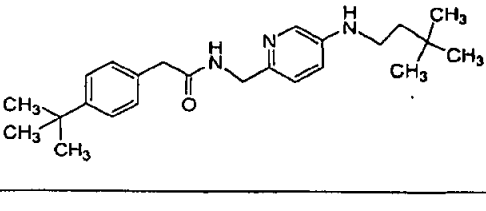
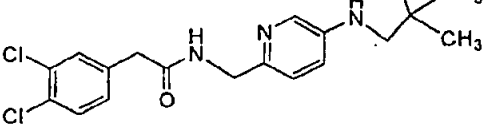
103

	N-((1R)-1-{5-[2-(isopropylamino)-2-oxoethoxy]pyridin-2-yl}ethyl)-2-(4-isopropylphenyl)acetamide	398.4
	N-[(1R)-1-(5-tert-butoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide	355.2
	2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-{5-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl}ethyl]acetamide	363.2
	N-[(1R)-1-{5-(benzyloxy)pyridin-2-yl}ethyl]-2-(4-bromophenyl)acetamide	426.1
	N-[(1R)-1-{5-(benzyloxy)pyridin-2-yl}ethyl]-2-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]acetamide	412.2
	2-(3,4-dichlorophenyl)-N-[(1R)-1-(5-propylpyridin-2-yl)ethyl]acetamide	351

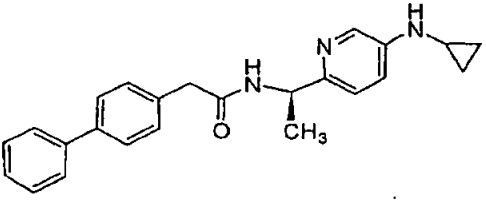
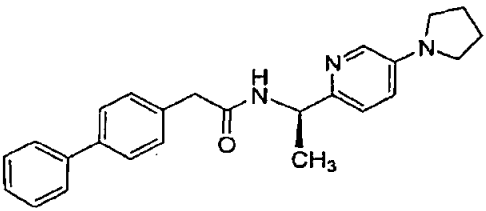
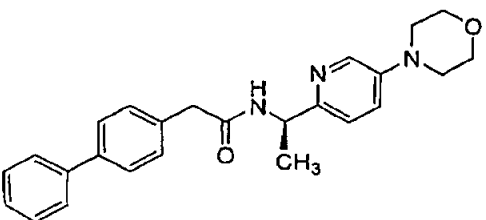
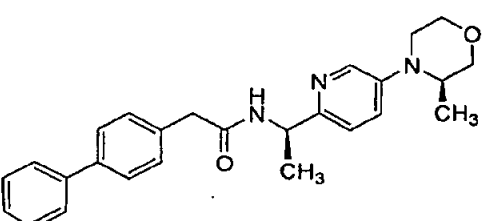
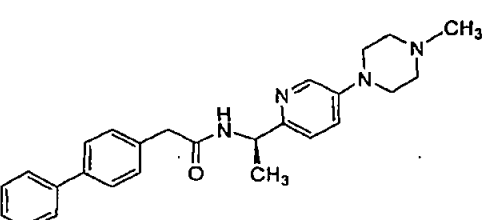
104

	2-(4-isopropenylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	311.3
	N-[(1R)-1-[5-(benzyloxy)pyridin-2-yl]ethyl]-2-(4-morpholin-4-ylphenyl)acetamide	432.2
	2-[4-(3-thienyl)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	393.0
	N-[(1R)-1-(5-benzyloxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-methylene-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)acetamide	415.2
	2-[4-(3-thienyl)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	393.1

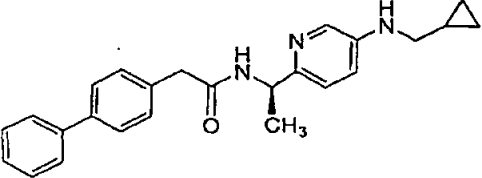
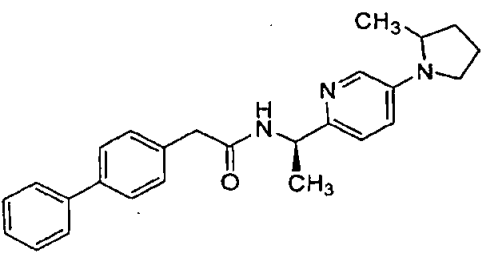
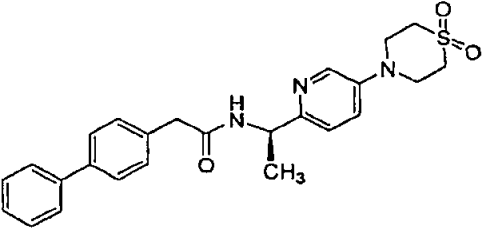
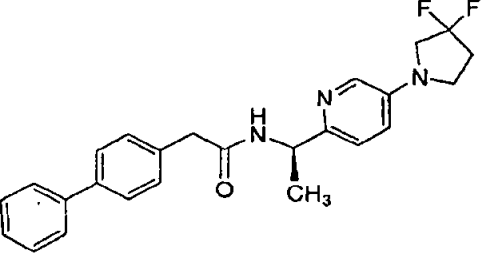
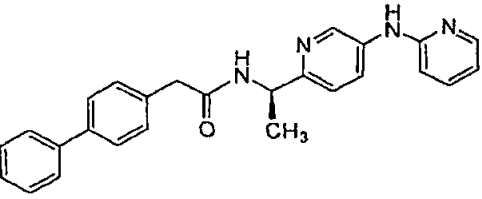
105

	2-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	409.1
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-ylmethyl)acetamide	322.2
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-((5-[(3,3-dimethylpropyl)amino]pyridin-2-yl)methyl)acetamide	368.3
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-((5-[(3,3-dimethylbutyl)amino]pyridin-2-yl)methyl)acetamide	382.3
	2-(3,4-dichlorophenyl)-N-((5-[(2,2-dimethylpropyl)amino]pyridin-2-yl)methyl)acetamide	380.1

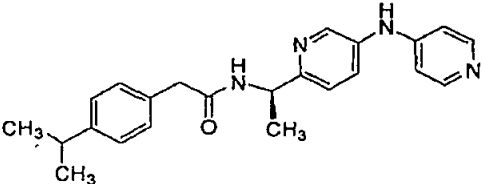
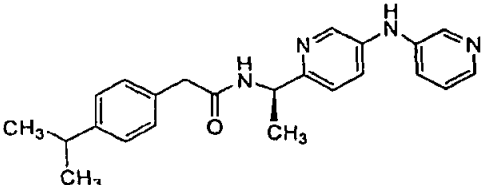
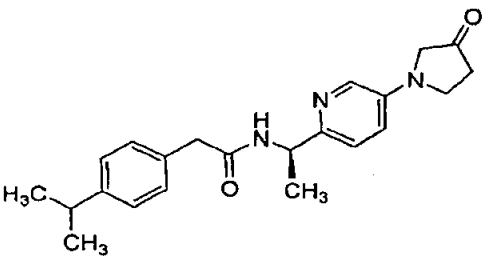
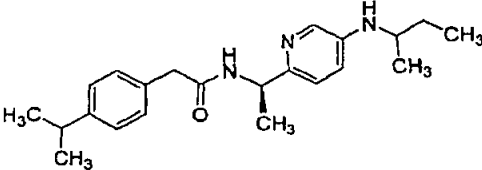
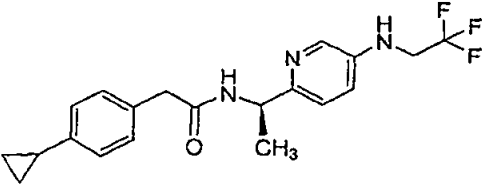
106

	2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(cyclopropylamino)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	372.3
	2-biphenyl-4-yl-N-[(1R)-1-(5-pyrrolidin-1-ylpyridin-2-yl)ethyl]acetamide	386.2
	2-biphenyl-4-yl-N-[(1R)-1-(5-morpholin-4-ylpyridin-2-yl)ethyl]acetamide	402.2
	2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-{5-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyridin-2-yl}ethyl)acetamide	416.2
	2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	415.3

107

	2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(cyclopropylmethylamino)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	386.2
	2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	400.2
	2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	450.2
	2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	422.2
	2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(pyridin-2-ylamino)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	409.2

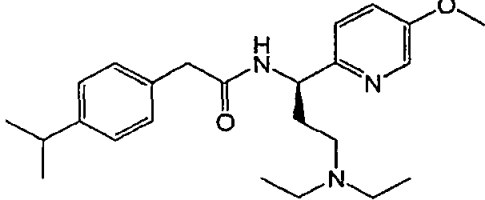
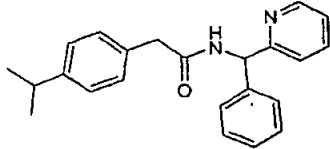
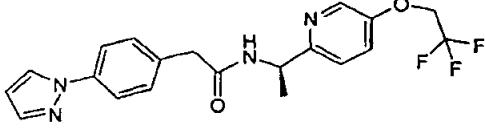
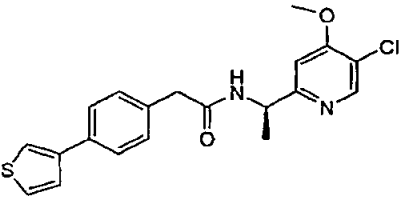
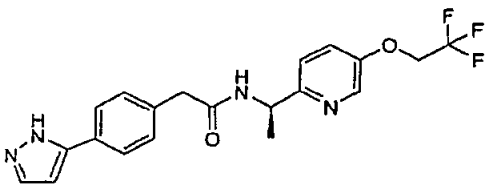
108

	2-(4-isopropylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(pyridin-4-ylamino)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	375.2
	2-(4-isopropylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(pyridin-3-ylamino)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	375.2
	2-(4-isopropylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(3-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	366.1
	N-((1R)-1-[5-(sec-butylamino)pyridin-2-yl]ethyl)-2-(4-isopropylphenyl)acetamide	354.2
	2-(4-cyclopropylphenyl)-N-((1R)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	378.1

109

	2-(4-isopropylphenyl)-N-((1R)-1-{5-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyridin-2-yl}ethyl)acetamide	390
	N-[(1R)-1-(5-chloropyridin-2-yl)ethyl]-2-[2-fluoro-4-(3-thienyl)phenyl]-2-oxoacetamide	389.0
	N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)acetamide	354.1
	2-[2-(4-fluorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide	372
	methyl [(biphenyl-4-ylacetyl)amino]-(pyridin-2-yl)acetate	361.3

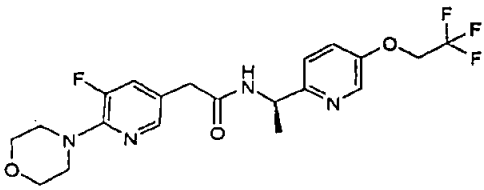
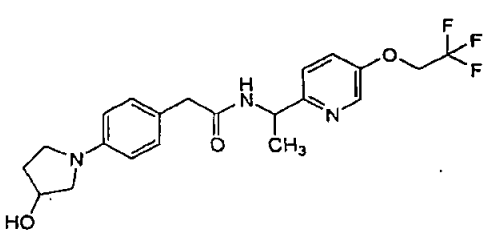
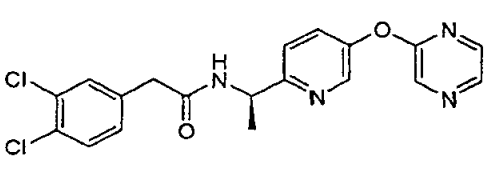
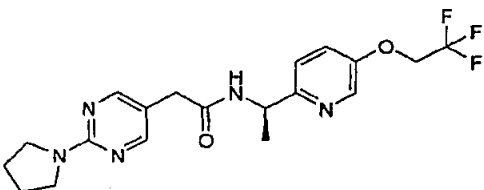
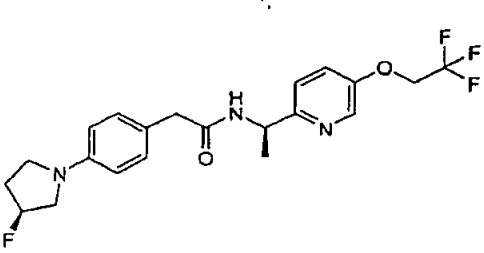
110

	N-[(1R)-3-(diethylamino)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)propyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide	398.5
	2-(4-isopropylphenyl)-N-[phenyl(pyridin-2-yl)methyl]acetamide	345.1
	2-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	405.1
	N-[(1R)-1-(5-chloro-4-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(3-thienyl)phenyl]acetamide	387.0
	2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	405.1

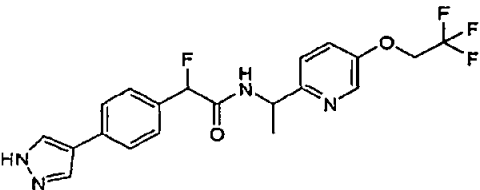
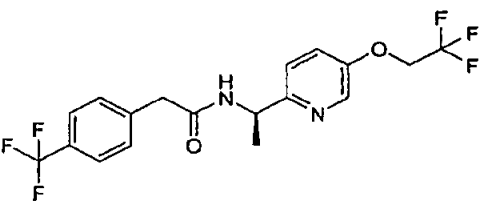
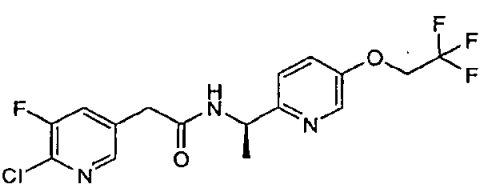
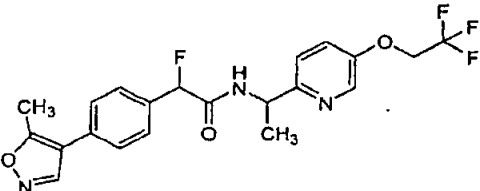
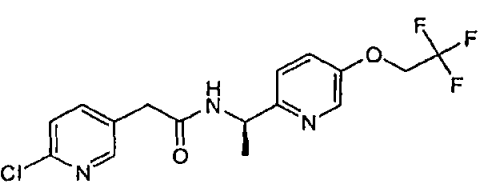
111

	2-[4-(1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N- {(1R)-1-[5-(2,2,2- trifluoroethoxy)pyridin-2- yl]ethyl} acetamide	406.1
	2-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)- N-((1R)-1-[5-(2,2,2- trifluoroethoxy)pyridin-2- yl]ethyl} acetamide	442.1
	N-((1R)-1-[5-(2,2- difluoropropoxy)pyridin-2-yl]ethyl)- 2-[4-(3-oxomorpholin-4- yl)phenyl]acetamide	438.1
	2-(4-pyridin-3-ylphenyl)-N-((1R)-1- [5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2- yl]ethyl} acetamide	416.1
	N-(3-hydroxy-1-[5-(2,2,2- trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]butyl)- 2-(4-isopropylphenyl)acetamide	425.5

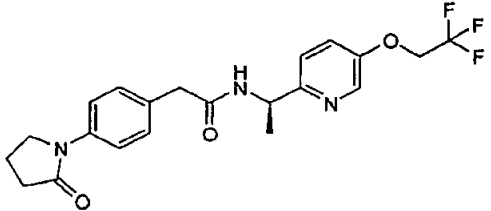
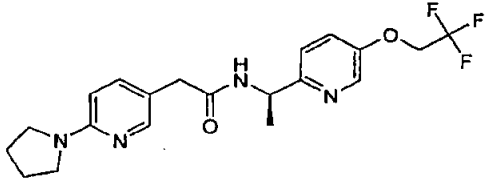
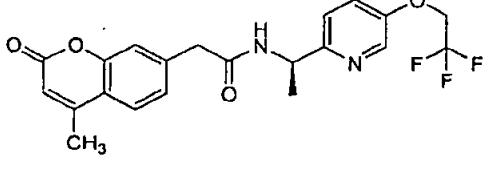
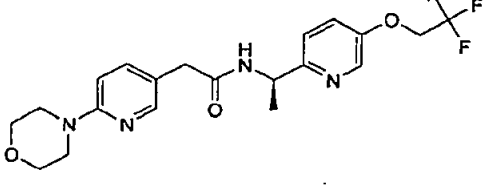
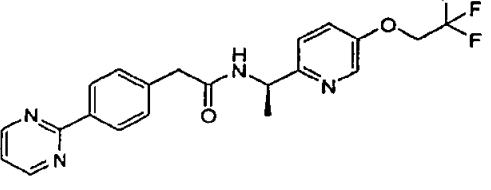
112

	2-(5-fluoro-6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	443.1
	2-[4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)phenyl]-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide	424.4
	2-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R)-1-[5-(pyrazin-2-yloxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	403
	2-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	410.4
	2-{4-[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]phenyl}-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	426.4

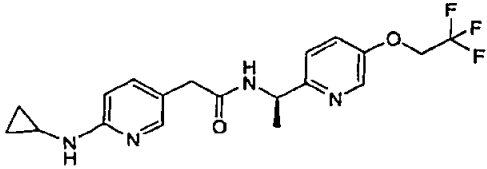
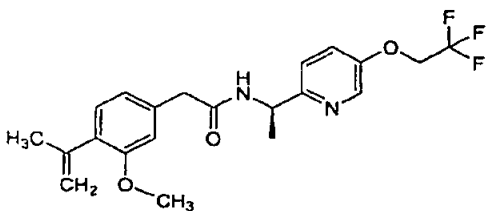
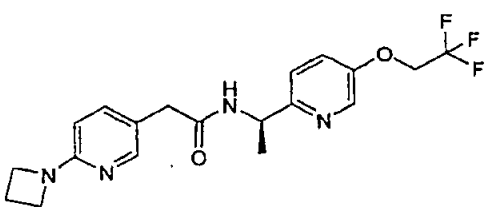
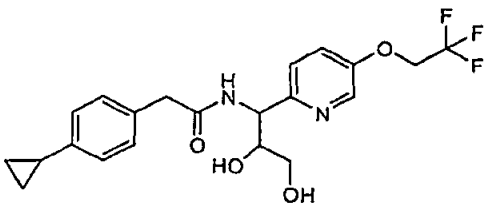
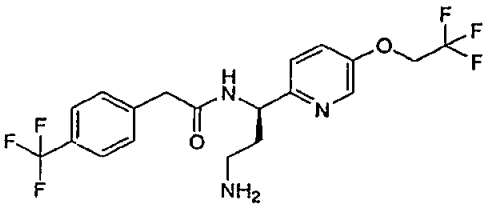
113

	2-fluoro-2-[4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide	423.1
	N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide	407.4
	2-(6-chloro-5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	392.3
	2-fluoro-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide	438.1
	2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	374.1

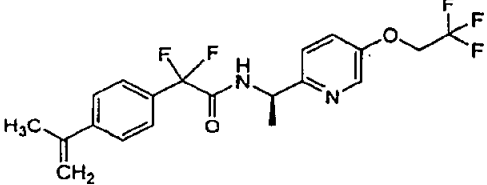
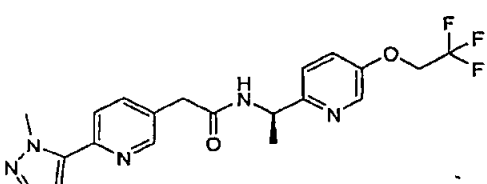
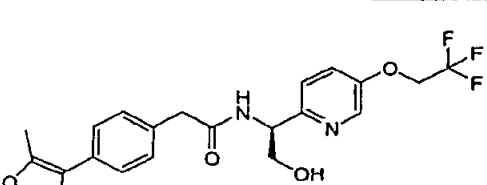
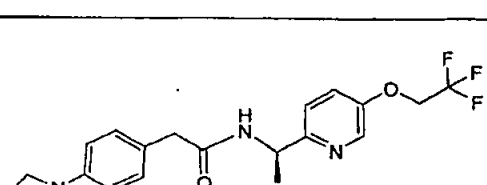
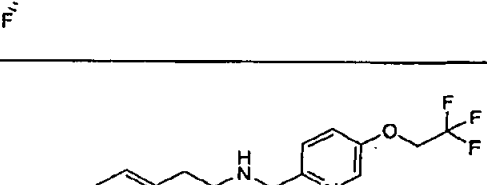
114

	2-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	422.5
	2-(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	409.2
	2-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	421.1
	2-(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	425.1
	2-(4-pyrimidin-2-ylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	417.1

115

	2-[6-(cyclopropylamino)pyridin-3-yl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	395.1
	2-(4-isopropenyl-3-methoxyphenyl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	409.1
	2-(6-azetidin-1-ylpyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	395.1
	2-(4-cyclopropylphenyl)-N-{2,3-dihydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl}acetamide	425.1
	N-((1R)-3-amino-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide	436

116

	2,2-difluoro-2-(4-isopropenylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	415.1
	2-[6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	420.1
	N-((1S)-2-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide	436.1
	2-{4-[(3R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]phenyl}-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	426.1
	2-[6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	445.1

117

	2-{6-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl}-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	439.3
	N-[(1S)-2-methoxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide	450.1
	2-{4-[(2R)-2-(fluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl}-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	440.2
	N-{3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]butyl}-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide	451
	2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(fluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl}-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	459.1

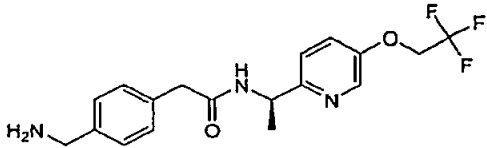
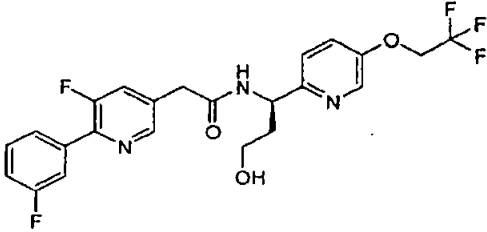
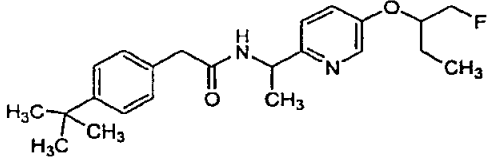
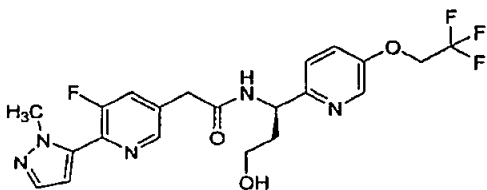
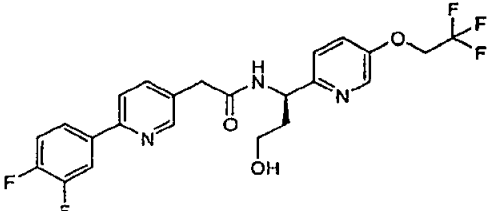
118

	2-[4-(3-methylisothiazol-4-yl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	436.1
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)acetamide	424.9
	2-(6-chloro-5-methoxypyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	403.9
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)pyridin-2-yl]propyl)acetamide	408.2
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-cyclopropylpyridin-2-yl)-3-hydroxypropyl]acetamide	367.2

119

	2-(3',4'-difluorobiphenyl-4-yl)-N-((1S)-2-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	467.1
	2-[4-(1-hydroxycyclopropyl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	395.0
	2-[4-(1-cyano-1-methylethyl)phenyl]-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}propanamide	420
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-(1-{5-[1-(hydroxymethyl)propoxy]pyridin-2-yl}ethyl)acetamide	385.2
	2-[4-(3-methylisoxazol-4-yl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	420.1

190

	2-[4-(aminomethyl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	367.9
	2-[5-fluoro-6-(3-fluorophenyl)pyridin-3-yl]-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)acetamide	481.8
	2-(4-tert-butylphenyl)-N-(1-{5-[1-(fluoromethyl)propoxy]pyridin-2-yl}ethyl)acetamide	387.2
	2-[5-fluoro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl]-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)acetamide	468
	2-[6-(3,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)acetamide	481.9

121

	N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)-2-(2,3',4'-trifluorobiphenyl-4-yl)acetamide	499
	methyl 4-[2-((1R)-1-[5-(2,2-difluoro-3-hydroxypropoxy)pyridin-2-yl]ethyl)amino]-1,1-difluoro-2-oxoethyl]benzoate	445.1
	2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide	406.1
	2-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-3-fluorophenyl]-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)acetamide	481.9
	N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)-2-[4-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)phenyl]acetamide	449.9

122

	2-hydroxy-2-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide	413.1
	2-phenyl-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	338.9
	2-(4-cyclopropylphenyl)-2-hydroxy-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide	395.1
	2-[4-(1-methylcyclopropyl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	392.8
	2-[3-hydroxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	421.1

123

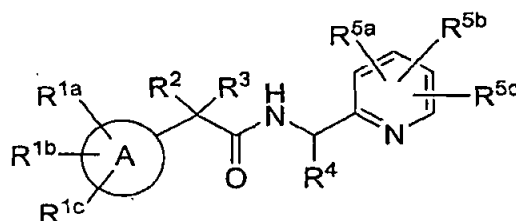
	2-[3-methoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	435.2
	2-[4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	435.1
	2,2-difluoro-2-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-[(1R)-1-[(1S)-1-methylpropyl]oxy]pyridin-2-yl]ethyl]acetamide	407.3

While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various adaptations, changes, modifications, substitutions, deletions, or additions of procedures and protocols may be made without departing from the spirit and scope of the invention.

124

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula I:



I

wherein:

A is selected from the group consisting of phenyl, naphthyl and heteroaryl;

R1a, R1b and R1c may be absent if the valency of A does not permit such substitution and are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- (4) -O_n-phenyl or -O_n-naphthyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R13,
- (5) -O_n-heterocycle, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R13,
- (6) -O_n-C₁₋₆alkyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R13,
- (7) -O_n-C₃₋₆cycloalkyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R13,
- (8) -C₂₋₄alkenyl, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R13,
- (9) -NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of:

125

- (a) hydrogen,
(b) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
(c) C₃₋₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
(d) cycloalkyl which is unsubstituted or substituted with R¹³,
(e) phenyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³, and
(f) heterocycle, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
or R¹⁰ and R¹¹ taken together with the nitrogen atom to which they are attached
form a pyrrolidine, piperidine, azetidine or morpholine ring, which is
unsubstituted or substituted with R¹³,

(10) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,

(11) -S(O)_q-R¹², where q is 0, 1 or 2 and where R¹² is selected from the definitions of
R¹⁰ and R¹¹,

(12) -CO₂H,

(13) -CO₂-R¹²,

(14) -CN, and

(15) -NO₂;

or R^{1a} and R^{1b} taken together form a cyclopentyl, cyclohexyl, dihydrofuranyl or
dihydropyranyl ring, which is unsubstituted or substituted with one or more
substituents selected from -CH₃, (=CH₂), keto, and hydroxyl;

R² and R³ are independently selected from the group consisting of:

(1) hydrogen,

(2) hydroxyl,

(3) halogen

(4) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R¹³,

(5) C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more
substituents selected from R¹³,

(6) -O-C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R¹³,

(7) -O-C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more
substituents selected from R¹³,

or R² and R³ and the carbon atom to which they are attached form a keto group,

or R² and R³ and the carbon atom to which they are attached form a C₃₋₆cycloalkyl ring,

which is unsubstituted or substituted with R¹³;

R16

R⁴ is selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
5 selected from R¹³,
- (3) -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more
substituents selected from R¹³,
- (4) C₂₋₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R¹³,
- 10 (5) C₂₋₆alkynyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R¹³,
- (6) phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R¹³,
- (7) -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, and
- 15 (8) -(C=O)-O-C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more
substituents selected from R¹³,

R^{5a}, R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- 20 (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- (4) -O_n-C₁₋₆alkyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where
the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected
from R¹³,
- 25 (5) -O_n-C₃₋₆cycloalkyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and
where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents
selected from R¹³,
- (6) -C₂₋₄alkenyl, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more
substituents selected from R¹³,
- 30 (7) -O_n-phenyl or -O_n-naphthyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present)
and where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more
substituents selected from R¹³,
- (8) -O_n-heterocycle, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where
the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents
35 selected from R¹³,

- (9) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$,
(10) $-NR^{10}R^{11}$,
(11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
(12) $-NR^{10}-S(O)_2R^{11}$,
5 (13) $-S(O)_q-R^{12}$, where q is 0, 1 or 2 and where R^{12} is selected from the definitions of R^{10} and R^{11} ,
(14) $-CO_2H$,
(15) $-CN$,
(16) $-NO_2$,
10 (17) or R^{5a} and R^{5b} taken together form a pyrrolyl or imidazolyl ring, which is unsubstituted or substituted with $-CH_3$, $(=CH_2)$, keto, or hydroxyl;

R^{13} is selected from the group consisting of:

- (1) halogen,
15 (2) hydroxyl,
(3) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}alkyl$, where m is 0 or 1 and n is 0 or 1 (wherein if m is 0 or n is 0, a bond is present, and wherein if m is 0 and n is 0, a single bond is present) where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{14} ,
20 (4) $-O_n-(C_{1-3})perfluoroalkyl$,
(5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}cycloalkyl$, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{14} ,
(6) $-(C=O)_m-C_{2-4}alkenyl$, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{14} ,
25 (7) $-(C=O)_m-O_n-phenyl$ or $-(C=O)_m-O_n-naphthyl$, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{14} ,
(8) $-(C=O)_m-O_n-heterocycle$, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{14} ,
(9) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$,
30 (10) $-NR^{10}R^{11}$,
(11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
(12) $-S(O)_q-R^{12}$,
(13) $-CO_2H$,
(14) $-CN$, and

128

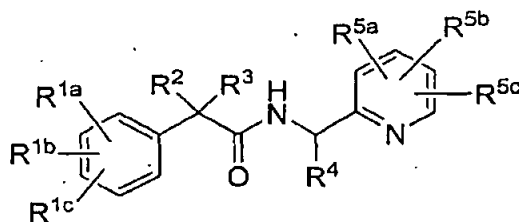
(15) -NO₂;

R¹⁴ is selected from the group consisting of:

- (1) hydroxyl,
- 5 (2) halogen,
- (3) C₁-6alkyl,
- (4) -C₃-6cycloalkyl,
- (5) -O-C₁-6alkyl,
- (6) -O(C=O)-C₁-6alkyl,
- 10 (7) -NH-C₁-6alkyl,
- (8) phenyl,
- (9) heterocycle,
- (10) -CO₂H, and
- (11) -CN;

15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of Claim 1 of the formula Ib:

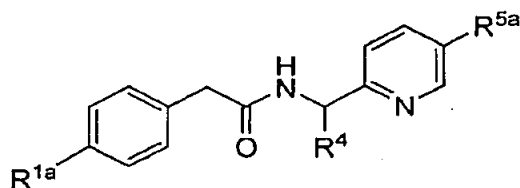


Ib

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Ned

3. The compound of Claim 2 of the formula Ie:

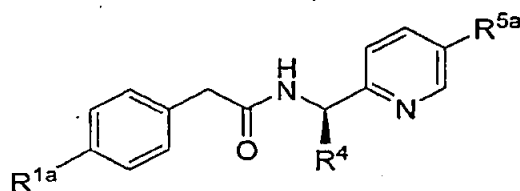


Ie

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

4. The compound of Claim 3 of the formula Ie':



Ie'

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

5. The compound of Claim 1 wherein A is selected from the group consisting of:

- (1) phenyl,
- (2) oxazolyl,
- (3) isoxazolyl,
- 15 (4) thiazolyl,
- (5) thiadiazolyl,
- (6) triazolyl,
- (7) pyrazolyl,
- (8) pyridyl, and
- 20 (9) pyrimidinyl.

6. The compound of Claim 1 wherein R^{1a}, R^{1b} and R^{1c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,

130

- (2) halogen,
(3) phenyl or naphthyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl, C₃-6cycloalkyl, -SH, -S-C₁-6alkyl, -NO₂, -CO₂H, or -CN,
5 (4) -O-phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl, -SH, -S-C₁-6alkyl, -NO₂, -CO₂H, or -CN,
(5) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or -O-C₁-6alkyl,
(6) C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl,
10 phenyl or -O-C₁-6alkyl,
(7) C₂-4alkenyl, which is unsubstituted or substituted with C₃-6cycloalkyl or phenyl,
(8) -NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from hydrogen and C₁-6alkyl,
(9) isoxazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
15 (10) imidazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
(11) morpholinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
(12) oxazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
(13) pyrazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
(14) pyrrolidinyl, which is unsubstituted or substituted with halogen,
20 (15) tetrazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
(16) thienyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
(17) benzothienyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
(18) thiophenyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
(19) triazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
25 (20) -NO₂, and
(21) -CN,
or R^{1a} and R^{1b} taken together form a cyclopentyl, cyclohexyl, dihydrofuranyl or dihydropyranyl ring, which is unsubstituted or substituted with -CH₃, (=CH₂), keto, or hydroxyl.

30

7. The compound of Claim 6 wherein R^{1c} is hydrogen, and R^{1a} and R^{1b} are selected from the group consisting of:

- (1) halogen,

131

- (2) phenyl or naphthyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl, C₃-6cycloalkyl, -SH, -S-C₁-6alkyl, -NO₂, -CO₂-C₁-6alkyl, or -CN,
- (3) -O-phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl, -SH, -S-C₁-6alkyl, -NO₂, -CO₂-C₁-6alkyl, or -CN,
- (4) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or -O-C₁-6alkyl,
- (5) C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or -O-C₁-6alkyl,
- (6) C₂-4alkenyl, which is unsubstituted or substituted with C₃-6cycloalkyl or phenyl,
- (7) -NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from hydrogen and C₁-6alkyl,
- (8) isoxazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
- (9) imidazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
- (10) morpholinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
- (11) oxazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
- (12) pyrazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
- (13) pyrrolidinyl, which is unsubstituted or substituted with halogen,
- (14) tetrazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
- (15) thienyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
- (16) benzothienyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
- (17) thiophenyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl, and
- (18) triazolyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
- or R^{1a} and R^{1b} taken together form a cyclopentyl, cyclohexyl, dihydrofuranyl or dihydropyranyl ring, which is unsubstituted or substituted with -CH₃, (=CH₂), keto, or hydroxyl.

8. The compound of Claim 7 wherein A is phenyl, R^{1a} is C₁-6alkyl, R^{1b} is hydrogen and R^{1c} is hydrogen.

9. The compound of Claim 1 wherein R² and R³ are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,

132

- (3) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halo, C₃-6cycloalkyl or phenyl, and
(4) C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halo, C₃-6cycloalkyl or phenyl.

5

10. The compound of Claim 1 wherein R⁴ is other than hydrogen.

11. The compound of Claim 10 wherein R⁴ is in the (R) orientation.

10

of:

12. The compound of Claim 11 wherein R⁴ is selected from the group consisting

15

- (1) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, -O-C₁-6alkyl, C₃-6cycloalkyl, phenyl, or -NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of hydrogen, and C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
(2) -C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, C₁-6alkyl or phenyl,
(3) -C₂-6alkenyl,
(4) phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl or -NO₂,
(5) -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, and
(6) -(C=O)-O-C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, C₃-6cycloalkyl or phenyl.

20

25

of:

13. The compound of Claim 12 wherein R⁴ is selected from the group consisting

30

- (1) CH₃,
(2) CH₂OH,
(3) CH₂OCH₃,
(4) CH₂CH₃,
(5) CH=CH₂,
(6) CH₂CH₂OH,
(7) CH₂CH=CH₂,
(8) CH₂CH₂F,

133

- (9) CH_2CF_2 ,
- (10) CH_2 -phenyl,
- (12) CH_2 -cyclopropyl,
- (13) CH_2 -cyclobutyl,
- 5 (14) cyclopropyl,
- (15) cyclobutyl,
- (16) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, and
- (17) $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$.

10 14. The compound of Claim 1 wherein R^{5a} , R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- 15 (4) C_1 -6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl, $-\text{O}-\text{C}_1$ -6alkyl, $-\text{O}-(\text{CO})\text{C}_1$ -6alkyl, or C_3 -6cycloalkyl, and
- (5) $-\text{C}_2$ -4alkenyl.

20 15. The compound of Claim 1 wherein R^{5a} , R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) $-\text{O}-\text{C}_1$ -6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl, $-\text{O}-\text{C}_1$ -6alkyl, or C_3 -6cycloalkyl,
- (3) C_3 -6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
- 25 (4) $-\text{NH}-\text{C}_1$ -6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl, $-\text{O}-\text{C}_1$ -6alkyl, $-\text{O}-(\text{CO})\text{C}_1$ -6alkyl, or C_3 -6cycloalkyl,
- (5) $-\text{N}(\text{C}_1$ -6alkyl) $_2$, which each alkyl independently is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl, $-\text{O}-\text{C}_1$ -6alkyl, $-\text{O}-(\text{CO})\text{C}_1$ -6alkyl, or C_3 -6cycloalkyl,
- 30 (6) phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C_1 -6alkyl, $-\text{O}-\text{C}_1$ -6alkyl or $-\text{NO}_2$,
- (7) $-\text{O}$ -phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C_1 -6alkyl,

134

- O-C₁₋₆alkyl or-NO₂,
(8) -S(O)₂-NH-C₁₋₆alkyl,
(9) -S(O)₂-N(C₁₋₆alkyl)₂, and
(10) -S(O)₂-C₁₋₆alkyl.

5

16. The compound of Claim 1 wherein R^{5a}, R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
(2) heterocycle, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, keto,
10 C₁₋₆alkyl or -O-C₁₋₆alkyl,
(3) -O-heterocycle, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, keto, C₁₋₆alkyl or -O-C₁₋₆alkyl, and
(4) -NH-heterocycle, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, keto, C₁₋₆alkyl or -O-C₁₋₆alkyl.

15

17. The compound of Claim 14 wherein R^{5b} is hydrogen, R^{5c} is hydrogen and R^{5a} is independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
(2) fluoro,
20 (3) chloro,
(4) bromo,
(5) hydroxyl,
(6) -CH₃,
(7) -CH₂OH,
25 (8) -CH₂CH₃,
(9) -CH₂=CH₂,
(10) -CH₂CH₂CH₃, and
(11) -cyclopropyl.

30

18. The compound of Claim 15 wherein R^{5b} is hydrogen, R^{5c} is hydrogen and R^{5a} is independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
(2) -OCH₃,
(3) -OCH₂F,

125

- 5
- (4) -OCH₂-cyclopropyl,
 - (5) -OCH₂-phenyl,
 - (6) -OCH₂CH₃,
 - (7) -OCH₂CF₃,
 - (8) -OCH₂CH₂CH₃,
 - (9) -OCH₂(C=O)OCH₂CH₃,
 - (10) -OCH₂(C=O)NHCH₂CH₃,
 - (11) -OSO₂CH₃, and
 - (12) -O(C=O)OCH₃.
- 10

19. The compound of Claim 15 wherein R^{5b} is hydrogen, R^{5c} is hydrogen and R^{5a} is independently selected from the group consisting of:

- 15
- (1) hydrogen,
 - (2) -NHCH₂CF₃,
 - (3) -NHCH₂C(CH₃)₃,
 - (4) -NHCH₂CH₂C(CH₃)₃,
 - (5) -NHCH(CH₃)CH₂CH₃,
 - (6) -NH-cyclopropyl, and
 - (7) -NHCH₂-cyclopropyl.
- 20

20. The compound of Claim 16 wherein R^{5b} is hydrogen, R^{5c} is hydrogen and R^{5a} is independently selected from the group consisting of:

- 25
- (1) hydrogen,
 - (2) pyridyl,
 - (3) -O-pyridyl,
 - (4) -NH-pyridyl,
 - (5) imidazolyl,
 - (6) oxazolyl,
 - (7) pyrrolyl,
 - (8) pyrrolidinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl, keto or halo,
 - (9) morpholinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl,
 - (10) thiomorpholinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl, and
 - (11) piperazinyl, which is unsubstituted or substituted with C₁-6alkyl.
- 30

136

21. A compound which is selected from the group consisting of:

- N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide;
2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-vinylpyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
N-[(1R)-1-(5-ethylpyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide;
5 N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;
2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyridin-2-yl}ethyl]acetamide;
N-[(1R)-1-(3,3'-bipyridin-6-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;
2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
10 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-propoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-{5-(pyridine-2-yloxy)pyridine-2-yl}ethyl]acetamide;
2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
N-[(1R)-1-(5-hydroxypyridine-2-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;
(2S)-2-(2-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]propanamide;
15 (R)[(1S)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoroethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide;
N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)acetamide;
2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
20 2-(4-isopropenylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-{4-[2-oxo-2-(((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine-2-yl]ethyl)amino)ethyl]phenyl}-propionic acid;
2-[4-(2-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
25 2-(4-cyclopropylphenyl)-N-[(1R)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxo]pyridin-2-yl}ethyl]acetamide;
2-(4-cyclopropylphenyl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
2-(5-fluoro-6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
30 2-(6-chloro-5-fluoropyridine-3-yl)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
2-{5-fluoro-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyridin-3-yl}-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
2-(4-cyclopropylphenyl)-N-[(1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl]acetamide;
35

137

- 2-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
2-[4-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
5 2-(4-morpholin-4-ylphenyl)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
Methyl 4-[1,1-difluoro-2-oxo-2-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]amino]ethyl]benzoate
2,2-difluoro-2-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
10 2-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-acetamide;
2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-chloropyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
15 N-[(1R)-1-(5-chloropyridin-2-yl)ethyl]-2-hydroxy-2-[4-(3-thienyl)phenyl]-propanamide
2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)butyl]-2-[4-(3-thienyl)phenyl]-acetamide;
N-[(1R)-1-(5-chloro-4-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(3-thienyl)phenyl]acetamide;
2-(3,4-dichlorophenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
20 2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(R)-cyclopropyl(5-methoxypyridin-2-yl)methyl]acetamide;
N-[(1S)-1-(5-chloropyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoroethyl]-2-[4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]acetamide;
2-(4-vinylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-(4-cyclopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
25 2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1R)-1-[5-(fluoromethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide;
N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)acetamide;
N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-[(1R)-1-(6-bromopyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
30 N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-[(1R)-1-(6-cyclopropylpyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-[(1R)-1-[6-(cyclopropylamino)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-[(1R)-1-[5-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
N-[(1R)-1-[5-(cyclobutyl-methoxy)pyridin-2-yl]ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;
35 6-[(1R)-1-[(2-biphenyl-4-ylacetyl)amino]ethyl]pyridin-3-yl methanesulfonate;

138

- 6-((1R)-1-[(biphenyl-4-ylacetyl)amino]ethyl)pyridin-3-yl methyl carbonate;
2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-propoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-(2-hydroxy-1-pyridin-2-ylethyl)acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-(2-methoxy-1-pyridin-2-ylethyl)acetamide;
5 2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-fluoromethoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-[(1R)-1-(5-[(1S)-1-methylpropyl]oxy)pyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-[4-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
ethyl {[6-((1R)-1-[(4-isopropylphenyl)acetyl]amino)ethyl]pyridin-3-yl}oxy} acetate
10 2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-[5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
N-[(1R)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-ylmethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;
N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)acetamide;
N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-hydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)acetamide;
N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-hydroxy-4-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-7-
15 yl)acetamide;
2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-[5-(1H-pyrrol-1-yl)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
6-((1R)-1-[2-(4-isopropylphenyl)-acetyl]amino)ethyl)pyridin-3-yl 4-methylbenzenesulfonate;
N-[(1R)-1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-methylene-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)acetamide;
N-((1R)-1-[5-[2-(isopropylamino)-2-oxoethoxy]pyridin-2-yl]ethyl)-2-(4-
20 isopropylphenyl)acetamide;
N-[(1R)-1-(5-tert-butoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;
2-(4-isopropylphenyl)-N-[(1R)-1-[5-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
N-[(1R)-1-[5-(benzyloxy)pyridin-2-yl]ethyl]-2-(4-bromophenyl)acetamide;
N-[(1R)-1-[5-(benzyloxy)pyridin-2-yl]ethyl]-2-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]acetamide;
25 2-(3,4-dichlorophenyl)-N-[(1R)-1-(5-propylpyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-(4-isopropenylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
N-[(1R)-1-[5-(benzyloxy)pyridin-2-yl]ethyl]-2-(4-morpholin-4-ylphenyl)acetamide;
2-[4-(3-thienyl)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
N-[(1R)-1-(5-benzyloxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(4-methylene-3,4-dihydro-2H-chromen-7-
30 yl)acetamide;
2-[4-(3-thienyl)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
2-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-
yl]ethyl]acetamide;
2-(4-tert-butylphenyl)-N-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-ylmethyl)acetamide;
35 2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(5-[(3,3-dimethylpropyl)amino]pyridin-2-yl)methyl]acetamide;

- 2-(4-tert-butylphenyl)-N-({5-[(3,3-dimethylbutyl)amino]pyridin-2-yl}methyl)acetamide;
2-(3,4-dichlorophenyl)-N-({5-[(2,2-dimethylpropyl)amino]pyridin-2-yl}methyl)acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(cyclopropylamino)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
5 2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(cyclopropylmethylamino)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
10 2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(3,3-di-fluoropyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-biphenyl-4-yl-N-((1R)-1-[5-(pyridin-2-ylamino)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-(4-isopropylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(pyridin-4-ylamino)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-(4-isopropylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(pyridin-3-ylamino)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
15 2-(4-isopropylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(3-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
N-((1R)-1-[5-(sec-butylamino)pyridin-2-yl]ethyl)-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;
2-(4-cyclopropylphenyl)-N-((1R)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-(4-isopropylphenyl)-N-((1R)-1-[5-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
20 N-[(1R)-1-(5-chloropyridin-2-yl)ethyl]-2-[2-fluoro-4-(3-thienyl)phenyl]-2-oxoacetamide;
N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)acetamide;
2-[2-(4-fluorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]-N-[(1R)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)ethyl]acetamide;
methyl [(biphenyl-4-ylacetyl)amino]-(pyridin-2-yl)acetate
25 N-[(1R)-3-(diethylamino)-1-(5-methoxypyridin-2-yl)propyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;
2-(4-isopropylphenyl)-N-[phenyl(pyridin-2-yl)methyl]acetamide;
2-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
N-[(1R)-1-(5-chloro-4-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-[4-(3-thienyl)phenyl]acetamide
30 2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-[4-(1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;

MO

- N-((1R)-1-[5-(2,2-difluoropropoxy)pyridin-2-yl]ethyl)-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]acetamide;
2-(4-pyridin-3-ylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
N-{3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]butyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;
5 2-(5-fluoro-6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-[4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)phenyl]-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide;
2-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R)-1-[5-(pyrazin-2-yloxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
10 2-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-{4-[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]phenyl}-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-fluoro-2-[4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide;
15 N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide;
2-(6-chloro-5-fluoropyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-fluoro-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide;
20 2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
25 2-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
30 2-(4-pyrimidin-2-ylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-[6-(cyclopropylamino)pyridin-3-yl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-(4-isopropenyl-3-methoxyphenyl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;

rell

- 2-(6-azetidin-1-ylpyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-(4-cyclopropylphenyl)-N-{2,3-dihydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl}acetamide;
5 N-((1R)-3-amino-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide;
2,2-difluoro-2-(4-isopropenylphenyl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-[6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
10 N-((1S)-2-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide;
2-{4-[(3R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]phenyl}-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
15 2-[6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-{6-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl}-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
N-((1S)-2-methoxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)-2-[4-(5-methylisoxazol-4-yl)phenyl]acetamide;
20 2-{4-[(2R)-2-(fluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl}-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
N-{3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]butyl}-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide;
25 2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(fluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl}-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-[4-(3-methylisothiazol-4-yl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-(4-tert-butylphenyl)-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)acetamide;
30 2-(6-chloro-5-methoxypyridin-3-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
2-(4-tert-butylphenyl)-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)pyridin-2-yl]propyl)acetamide;
35 2-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1R)-1-(5-cyclopropylpyridin-2-yl)-3-hydroxypropyl]acetamide;

142

- 2-(3',4'-difluorobiphenyl-4-yl)-N-((1S)-2-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
- 2-[4-(1-hydroxycyclopropyl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
- 5 2-[4-(1-cyano-1-methylethyl)phenyl]-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}propanamide
- 2-(4-tert-butylphenyl)-N-(1-{5-[1-(hydroxymethyl)propoxy]pyridin-2-yl}ethyl)acetamide;
- 2-[4-(3-methylisoxazol-4-yl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
- 10 2-[4-(aminomethyl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
- 2-[5-fluoro-6-(3-fluorophenyl)pyridin-3-yl]-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)acetamide;
- 2-(4-tert-butylphenyl)-N-(1-{5-[1-(fluoromethyl)propoxy]pyridin-2-yl}ethyl)acetamide;
- 2-[5-fluoro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl]-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-
- 15 trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)acetamide;
- 2-[6-(3,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)acetamide;
- N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)-2-(2,3',4'-trifluorobiphenyl-4-yl)acetamide;
- 20 methyl 4-[2-((1R)-1-[5-(2,2-difluoro-3-hydroxypropoxy)pyridin-2-yl]ethyl)amino]-1,1-difluoro-2-oxoethyl]benzoate;
- 2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
- 2-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-3-fluorophenyl]-N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-
- 25 trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)acetamide;
- N-((1R)-3-hydroxy-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]propyl)-2-[4-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)phenyl]acetamide;
- 2-hydroxy-2-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide;
- 30 2-phenyl-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
- 2-(4-cyclopropylphenyl)-2-hydroxy-N-{1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl}acetamide;
- 2-[4-(1-methylcyclopropyl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl)acetamide;
- 2-[3-hydroxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-
- 35 yl]ethyl)acetamide;

143

2-[3-methoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;

2-[4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-N-[(1R)-1-[5-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropoxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;

- 5 2,2-difluoro-2-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-N-[(1R)-1-(5-[(1S)-1-methylpropyl]oxy)pyridin-2-yl]ethyl]acetamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A pharmaceutical composition which comprises an inert carrier and a
10 compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use
in medicine.

- 15 24. Use of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
for the manufacture of a medicament for the treatment or control of epilepsy.

- 25 25. Use of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
for the manufacture of a medicament for the treatment or control of pain.

- 20 26. Use of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a sleep disorder.

- 25 27. A method for treating or controlling epilepsy in a mammalian patient in need
thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the
compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28. A method for treating or controlling pain in a mammalian patient in need
thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the
30 compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

29. A method for the treatment or prevention of a sleep disorder in a mammalian
patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective
amount of the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

TÍTULO DE LA INVENCION

ANTAGONISTAS DE LOS PIRIDIL AMIDA DE LOS CANALES DE CALCIO DE TIPO T

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Los canales de calcio de la membrana plasmática son miembros de una superfamilia variada de proteínas de canales de apertura por voltaje. Los canales de calcio son proteínas transmembrana de múltiples subunidades que permiten la entrada controlada de iones de Ca^{2+} en las células desde el fluido extracelular. Las células excitables de todo el reino animal y al menos algunas células bacterianas, fúngicas y vegetales poseen uno o más tipos de canales
10 de calcio. Casi todas las células "excitables" de los animales, tales como neuronas del sistema nervioso central (SNC), células nerviosas periféricas y células musculares, incluyendo las de músculos esqueléticos, músculos cardíacos y músculos lisos venosos y arteriales, tienen canales de calcio dependientes del voltaje.

Se han identificado múltiples tipos de canales de calcio en células de mamífero de
15 diversos tejidos, incluyendo músculo esquelético, músculo cardíaco, pulmón, músculo liso y cerebro. Un tipo importante de esta familia son los canales de calcio de tipo L, cuya función se inhibe por las clases conocidas de bloqueantes de los canales de calcio (dihidropiridinas tales como nifedipina, fenilalquilaminas tales como verapamilo y benzotiazepinas tales como diltiazem). Otras clases de canales de calcio de la membrana plasmática se conocen como
20 canales de tipo T, N, P, Q y R.

Los canales de calcio de "tipo T" (o "activados por bajo voltaje") se denominan así porque sus aperturas tienen una menor duración (T=transitorio) que las aperturas más prolongadas (L=larga duración) de los canales de calcio de tipo L. Los canales de tipo L, N, P y Q se activan a potenciales más positivos (activados por alto voltaje) y presentan diversas
25 propiedades cinéticas y dependientes del voltaje. Hay tres subtipos de canales de calcio de tipo T que se han identificado molecularmente, farmacológicamente y electrofisiológicamente en diversos animales de sangre caliente incluyendo la rata [J Biol. Chem. 276(6):3999-4011 (2001); Eur J Neurosci 11(12):4171-8(1999); revisado en Cell Mol Life Sci 56(7-8):660-9 (1999)]. Estos subtipos se han denominado $\alpha 1G$, $\alpha 1H$ y $\alpha 1I$. Las propiedades moleculares de estos canales
30 demuestran que las secuencias de aminoácidos tienen una identidad comprendida entre el 60 y el 70%. La caracterización electrofisiológica de estos subtipos individuales ha revelado diferencias en su activación dependiente de voltaje, inactivación, desactivación y niveles de inactivación en estado estacionario y en sus selectividades por diversos iones tales como bario (J Biol. Chem. 276(6):3999-4011 (2001)). Farmacológicamente, estos subtipos también tienen diferentes
35 sensibilidades al bloqueo por níquel iónico. Estos subtipos de canales también se expresan en

diversas formas debido a su capacidad de experimentar diversos acontecimientos de unión durante su ensamblaje (J Biol. Chem. 276(6) 3999-4011 (2001)).

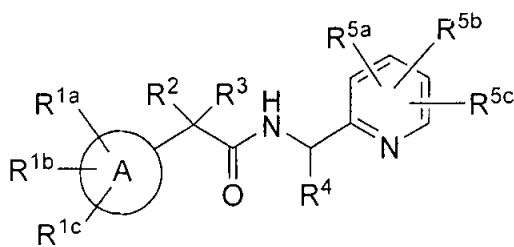
Los canales de calcio de tipo T se han implicado en patologías relacionadas con diversas enfermedades y trastornos, incluyendo epilepsia, temblor esencial, dolor, dolor neuropático, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones del sueño, psicosis, esquizofrenia, arritmia cardíaca, hipertensión, dolor, cáncer, diabetes, esterilidad y disfunción sexual (J Neuroscience, 14, 5485 (1994); Drugs Future 30(6), 573-580 (2005); EMBO J, 24, 315-324 (2005); Drug Discovery Today, 11, 5/6, 245-253 (2006)). Los regímenes terapéuticos conocidos para el tratamiento de estas enfermedades y trastornos tienen numerosos problemas. Por consiguiente, sería muy deseable una manera más fisiológica para tratar estas enfermedades y trastornos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de piridil amida que son antagonistas de los canales de calcio de tipo T, y que son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos y enfermedades neurológicas y psiquiátricas donde están implicados los canales de calcio de tipo T. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de dichas enfermedades en las que está implicados los canales de calcio de tipo T.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



I

en la que:

A se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, naftilo y heteroarilo;

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} pueden estar ausentes si la valencia de A no permite dicha sustitución y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

p 46

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) $-O_n$ -fenilo o $-O_n$ -naftilo, donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace)
 5 y donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (5) $-O_n$ -heterociclo, donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y
 donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre R^{13} ,
- 10 (6) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y
 donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre R^{13} ,
- (7) $-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y
 donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 15 seleccionados entre R^{13} ,
- (8) -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (9) $-NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo
 constituido por:
 20 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
 (c) alquenilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
 (d) cicloalquilo que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
 (e) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con R^{13} , y
 25 (f) heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
 o R^{10} y R^{11} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman
 un anillo pirrolidina, piperidina, azetidina o morfolina, que está sin
 sustituir o sustituido con R^{13} ,
- (10) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- 30 (11) $-S(O)_q-R^{12}$, donde q es 0, 1 ó 2 y donde R^{12} se selecciona entre las definiciones de
 R^{10} y R^{11} ,
- (12) $-CO_2H$,
- (13) $-CO_2-R^{12}$,
- (14) $-CN$, y
- 35 (15) $-NO_2$;

o R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, dihidrofurano o dihidropirano, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-CH_3$, $(=CH_2)$, ceto e hidroxilo;

5 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) halógeno
- 10 (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (5) cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (6) -O-alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 15 (7) -O-cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,

o R^2 y R^3 y el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ceto,

o R^2 y R^3 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ;

20

R^4 se selecciona entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 25 (3) -cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (4) alquenilo C_{2-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (5) alquinilo C_{2-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 30 (6) fénilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (7) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, y
- (8) $-(C=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 35

748

R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- 5 (3) hidroxilo.
- (4) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 10 (5) $-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (6) $-alqueno$ C_{2-4} , donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 15 (7) $-O_n$ -fenilo o $-O_n$ -naftilo, donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (8) $-O_n$ -heterociclo, donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 20 (9) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$,
- (10) $-NR^{10}R^{11}$,
- (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-NR^{10}-S(O)_2R^{11}$,
- 25 (13) $-S(O)_q-R^{12}$, donde q es 0, 1 ó 2 y donde R^{12} se selecciona entre las definiciones de R^{10} y R^{11} ,
- (14) $-CO_2H$,
- (15) $-CN$,
- (16) $-NO_2$;
- 30 (17) o R^{5a} y R^{5b} tomados juntos forman un anillo pirrolilo o imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con $-CH_3$, $(=CH_2)$, ceto o hidroxilo;

R^{13} se selecciona entre el grupo constituido por:

- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,

149

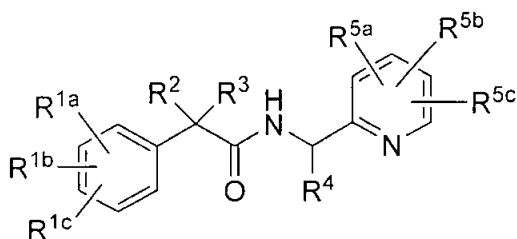
- (3) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde m es 0 ó 1 y n es 0 ó 1 (donde si m es 0 o n es 0, está presente un enlace, y donde si m es 0 y n es 0, está presente un enlace sencillo) donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- 5 (4) $-O_n$ -perfluoroalquilo (C_{1-3}),
- (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- 10 (7) $-(C=O)_m-O_n$ -fénilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, donde el fénilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (8) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (9) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$,
- 15 (10) $-NR^{10}R^{11}$,
- (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_q-R^{12}$,
- (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$, y
- 20 (15) $-NO_2$;

R^{14} se selecciona entre el grupo constituido por:

- (1) hidroxilo,
- (2) halógeno,
- 25 (3) alquilo C_{1-6} ,
- (4) -cicloalquilo C_{3-6} ,
- (5) -O-alquilo C_{1-6} ,
- (6) -O(C=O)-alquilo C_{1-6} ,
- (7) -NH-alquilo C_{1-6} ,
- 30 (8) fénilo,
- (9) heterociclo,
- (10) $-CO_2H$, y
- (11) $-CN$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

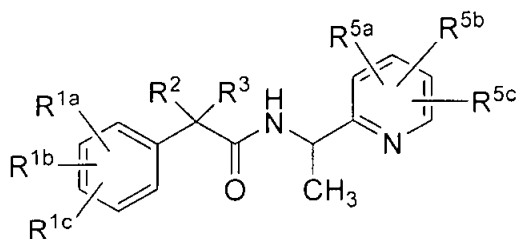
Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ib:



Ib

en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se definen en este documento; o una sal
5 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

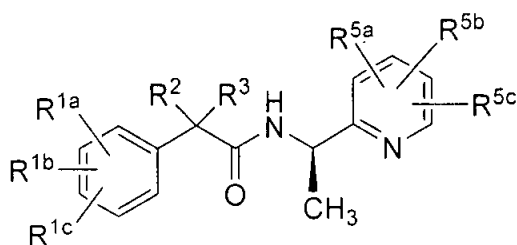
Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ic:



Ic

en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se definen en este documento; o una sal
10 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ic':

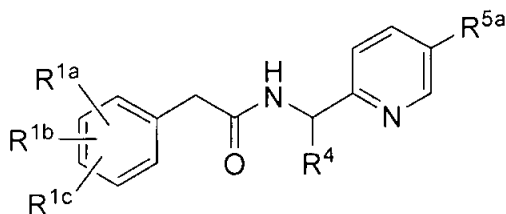


Ic'

donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se definen en este documento; o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Id:

151

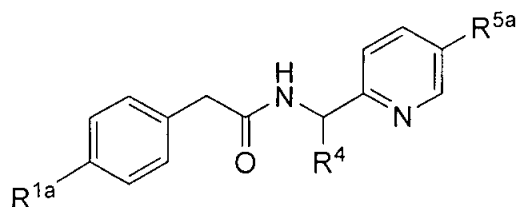


Id

en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R⁴ y R^{5a} se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ie:

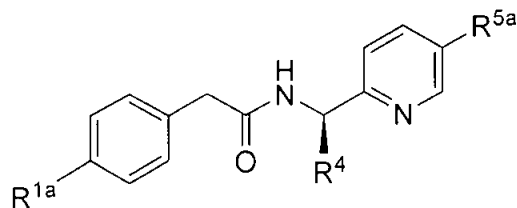


Ie

en la que R^{1a}, R⁴ y R^{5a} se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ie':

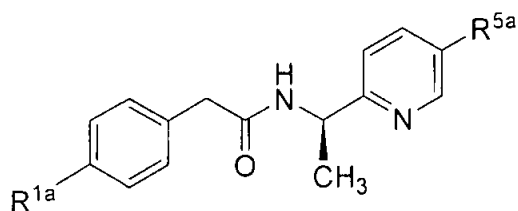


Ie'

en la que R^{1a}, R⁴ y R^{5a} se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ie'':



1e''

en la que R^{1a} y R^{5a} se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que:
A se selecciona entre el grupo constituido por fenilo y heteroarilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que A se selecciona entre el grupo constituido por:

- 10 (1) fenilo,
 (2) oxazolilo,
 (3) isoxazolilo,
 (4) tiazolilo,
 (5) tiadiazolilo,
 (6) triazolilo,
15 (7) pirazolilo.
 (8) piridilo, y
 (9) pirimidinilo.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo.

- También dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es
20 tiazolilo. También dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los
que A es piridilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que:

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} pueden estar ausentes si la valencia de A no permite dicha sustitución y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- 25 (1) hidrógeno,
 (2) halógeno.
 (3) hidroxilo,
 (4) fenilo o naftilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo
C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂-R¹⁰, -CN, o
30 -NR¹⁰R¹¹,

- (5) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂-R¹⁰, -CN, o -NR¹⁰R¹¹.
 - (6) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
 - (7) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
 - (8) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
 - (9) alquenilo C₂₋₄, que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,
 - (10) heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂H, -CN, o -NR¹⁰R¹¹,
 - (11) -NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
 - (12) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
 - (13) -S(O)_q-R¹², donde q es 0, 1 ó 2 y donde R¹² es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o fenilo que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
 - (14) -CO₂H,
 - (15) -CO₂-R¹²,
 - (16) -CN, y
 - (17) -NO₂;
- o R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, dihidrofurano o dihidropirano, que está sin sustituir o sustituido con -CH₃, (=CH₂), ceto o hidroxilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) fenilo o naftilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂H, o -CN.
- (4) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂H o -CN,
- (5) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o

954

- O-alquilo C₁₋₆,
- (6) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
- (7) alquenilo C₂₋₄, que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,
- 5 (8) -NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
- (9) isoxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (10) imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (11) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- 10 (12) oxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (13) pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (14) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
- (15) tetrazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (16) tienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- 15 (17) benzotienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (18) tiofenilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (19) triazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (20) -NO₂, y
- (21) -CN,
- 20 o R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, dihidrofurano o dihidropirano, que está sin sustituir o sustituido con -CH₃, (=CH₂), ceto o hidroxilo.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^{1c} es hidrógeno, y R^{1a} y R^{1b} se seleccionan entre el grupo constituido por:

- 25 (1) halógeno,
- (2) fenilo o naftilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂-alquilo C₁₋₆ o -CN,
- (3) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo,
- 30 alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂-alquilo C₁₋₆ o -CN,
- (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
- (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
- 35 (6) alquenilo C₂₋₄, que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,

195

- (7) $-NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ,
- (8) isoxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- (9) imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- 5 (10) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- (11) oxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- (12) pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- (13) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
- (14) tetrazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- 10 (15) tienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- (16) benzotienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- (17) tiofénilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} , y
- (18) triazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
o R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, dihidrofurano o
- 15 dihidropirano, que está sin sustituir o sustituido con $-CH_3$, $(=CH_2)$, ceto o hidroxilo.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1b} es hidrógeno, R^{1c} es hidrógeno y R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

- 20 (1) halógeno,
- (2) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $-NO_2$,
- (3) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} o -O-alquilo C_{1-6} ,
- 25 (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (5) cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo, y
- (6) alquenilo C_{2-4} , que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C_{3-6} o fenilo.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1b} es hidrógeno, R^{1c} es hidrógeno y R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

- 30 (1) isoxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- (2) imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- (3) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- 35 (4) oxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6} ,

156

- (5) pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
(6) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
(7) tetrazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
(8) tienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
5 (9) benzotienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
(10) tiofenilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, y
(11) triazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1a} es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógeno, R^{1b} es
10 hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1a} es 4-fenilo, R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1a} es alquilo C₁₋₆, R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

15 Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1a} es isopropilo o *terc*-butilo, R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo, R^{1a} está situado en la posición 4 del fenilo, R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

20 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{1a} es distinto de -CO₂CH₃.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
(2) halógeno,
25 (3) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,
y
(4) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo.

30 Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
(2) fluoro,
(3) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₆, y
(4) cicloalquilo C₃₋₆.

157

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^2 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno. Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^2 es fluoro y R^3 es fluoro. Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^2 es metilo y R^3 es hidrógeno. Dentro de esta
 5 realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^2 es ciclopropilo y R^3 es hidrógeno.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^4 es distinto de hidrógeno.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que
 10 R^4 está en la orientación (R).

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^4 se selecciona entre el grupo constituido por:

- (1) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo,
 15 -O-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, o $-NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (2) -cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} o fenilo,
- (3) -alquenilo C_{2-6} ,
- 20 (4) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o $-NO_2$,
- (5) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, y
- (6) $-(C=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, cicloalquilo C_{3-6} o fenilo.

25 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^4 se selecciona entre el grupo constituido por:

- (1) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, o
 -O-alquilo C_{1-6} , y
- (2) -alquenilo C_{2-6} ,
- 30 (3) -cicloalquilo C_{3-6} .

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^4 se selecciona entre el grupo constituido por:

- (1) CH_3 ,
- (2) CH_2OH ,
- 35 (3) CH_2OCH_3 ,

158

- 5
- (4) CH_2CH_3 ,
 - (5) $\text{CH}=\text{CH}_2$,
 - (6) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 - (7) $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 - (8) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$,
 - (9) CH_2CF_2 ,
 - (10) CH_2 -fenilo,
 - (12) CH_2 -ciclopropilo,
 - (13) CH_2 -ciclobutilo,

10

 - (14) ciclopropilo,
 - (15) ciclobutilo,
 - (16) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, y
 - (17) $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$.

15 R^4 es CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o ciclopropilo.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^4 es CH_3 .

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^4 es (R)- CH_3 .

20 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- 25
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) hidroxilo,
 - (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{O}-(\text{CO})$ alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , y
 - (5) -alquenilo C_{2-4} .

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- 30
- (1) hidrógeno,
 - (2) $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ,
 - (3) cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,

159

- (4) -NH-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CO)alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆,
- (5) -N(alquil C₁₋₆)₂, estando cada alquilo independientemente sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CO)alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆,
- (6) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
- (7) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
- (8) -S(O)₂-NH-alquilo C₁₋₆,
- (9) -S(O)₂-N(alquil C₁₋₆)₂, y
- (10) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C₁₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆,
- (3) -O-heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C₁₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆, y
- (4) -NH-heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C₁₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) fluoro,
- (3) cloro,
- (4) bromo,
- (5) hidroxilo,
- (6) -CH₃,
- (7) -CH₂OH,
- (8) -CH₂CH₃,
- (9) -CH₂=CH₂,
- (10) -CH₂CH₂CH₃, y
- (11) -ciclopropilo.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} es -O-alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} .

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que
5 R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) -OCH₃,
- (3) -OCH₂F,
- 10 (4) -OCH₂-ciclopropilo,
- (5) -OCH₂-fenilo,
- (6) -OCH₂CH₃,
- (7) -OCH₂CF₃,
- (8) -OCH₂CH₂CH₃,
- 15 (9) -OCH₂(C=O)OCH₂CH₃,
- (10) -OCH₂(C=O)NHCH₂CH₃,
- (11) -OSO₂CH₃, y
- (12) -O(C=O)OCH₃.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que
20 R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} es -OCH₂CF₃.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que
 R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- 25 (2) -NHCH₂CF₃,
- (3) -NHCH₂C(CH₃)₃,
- (4) -NHCH₂CH₂C(CH₃)₃,
- (5) -NHCH(CH₃)CH₂CH₃,
- (6) -NH-ciclopropilo, y
- 30 (7) -NHCH₂-ciclopropilo.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que
 R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- 35 (2) piridilo,

161

- (3) -O-piridilo,
- (4) -NH-piridilo,
- (5) imidazolilo,
- (6) oxazolilo,
- 5 (7) pirrolilo,
- (8) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, ceto o halo,
- (9) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (10) tiomorfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, y
- (11) piperazinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆.

10 Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^{5b} es hidrógeno y R^{5c} es hidrógeno.

Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R^{5a} está situado en la posición 4 del piridilo, R^{5b} es hidrógeno y R^{5c} es hidrógeno.

15 Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos sujeto de los Ejemplos de este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes
20 centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de estos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los isómeros ópticos posibles y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro del alcance de esta invención. La presente invención pretende incluir todas estas formas isoméricas de estos
25 compuestos.

Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden conseguirse como se conoce en la técnica por modificación apropiada de la metodología descrita en este documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por
30 cristalografía de rayos x de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocidas.

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse para aislar los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un
35 compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de

162

separación de los diastereómeros individuales por procedimientos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es habitualmente la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente pura. Los derivados diastereoméricos pueden convertirse después en los enantiómeros puros por escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente por procedimientos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, donde los procedimientos se conocen bien en la técnica.

Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse por síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Como se aprecia por los especialistas en la técnica, halógeno o halo, como se usan en este documento, pretenden incluir fluoro, cloro, bromo y yodo. Análogamente, C_{1-6} , como en alquilo C_{1-6} , se define para identificar que el grupo tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de tal forma que alquilo C_{1-8} incluye específicamente metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo. Análogamente, alqueno C_{2-6} se define para identificar que el grupo tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos, que incorpora al menos un doble enlace, y que puede estar en disposición *E*- o *Z*-. Un grupo que se designa como independientemente sustituido con sustituyentes puede estar independientemente sustituido con múltiples números de dichos sustituyentes. El término "heterociclo", como se usa en este documento, incluye restos heterocíclicos insaturados y saturados, donde los restos heterocíclicos insaturados (es decir "heteroarilo") incluyen benzoimidazolilo, bencimidazolonoilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinoilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftipiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y *N*-óxidos de los mismos, y donde los restos heterocíclicos saturados incluyen azetidinoilo, 1,4-dioxanoilo, hexahidroazepinoilo, piperazinoilo, piperidinoilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinoilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinoilo, y tetrahidrotienilo, y *N*-óxidos de los mismos y *S*-óxidos de los mismos.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluye bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio,

mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Son realizaciones particulares sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se encuentran en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletileno-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purines, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico y similares. Son realizaciones particulares ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, como se usa en este documento, las referencias a los compuestos de Fórmula I también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables.

La ejemplificación de la invención es el uso de los compuestos descritos en los Ejemplos y en este documento. Los compuestos específicos dentro de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y diastereómeros individuales de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en un procedimiento para antagonizar la actividad de los canales de calcio de tipo T en un paciente tal como un mamífero que necesita dicha inhibición que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. La presente invención se refiere al uso de los compuestos descritos en este documento como antagonistas de la actividad de los canales de calcio de tipo T. Además de primates, especialmente seres humanos, puede tratarse una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. La presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina. La presente invención se refiere además a un uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un

164

medicamento para antagonizar la actividad de los canales de calcio de tipo T o tratar los trastornos y enfermedades indicados en este documento en seres humanos y animales.

El sujeto tratado en los procedimientos de la presente invención es generalmente un mamífero, en particular, un ser humano, macho o hembra. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se persigue por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico. Se apreciará que un especialista en la técnica puede influir en los trastornos neurológicos y psiquiátricos tratando a un paciente afligido actualmente por los trastornos o tratando profilácticamente a un paciente afligido por los trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Como se usan en este documento, los términos "tratamiento" y "tratando" se refieren a todos los procesos por los que puede retrasar, interrumpir, obstaculizar, controlar o detener la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en este documento, pero no se indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas del trastorno, así como de la terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, particularmente en un paciente que está predispuesto a dicha enfermedad o trastorno. Debe entenderse que las expresiones "administración de" y/o "administrando un" significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención a individuo que lo necesita.

El término "composición", como se usa en este documento, pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se dé como resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término, en relación con una composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos, y el ingrediente o ingredientes inertes que preparan el vehículo, así como cualquier producto que se dé como resultado, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo para el receptor de la misma.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como antagonistas de los canales de calcio de tipo T puede determinarse fácilmente sin experimentación indebida por una metodología bien conocida en la técnica, incluyendo el

169

“Ensayo FLIPR de Flujo de Ca^{2+} ” y el “Ensayo por Pinzamiento Zonal de Antagonistas de Calcio (Ca^{2+}) de tipo T” [descrito por Xia, et al., *Assay and Drug Development Tech.*, 1(5), 637-645 (2003)]. En un experimento típico, se registra la función de los canales iónicos de células HEK 293 que expresan el canal de tipo T alfa-1G, H o I (CaV 3.1, 3.2, 3.3) para determinar la actividad de compuestos en el bloqueo de la corriente de calcio mediada por el canal de tipo T alfa-1G, H o I (CaV 3.1, 3.2, 3.3). En este ensayo por pinzamiento zonal de antagonistas de calcio (Ca^{2+}) de tipo T, se inducen corrientes desde el estado en reposo del canal de calcio alfa-1G, H o I (CaV 3.1, 3.2, 3.3) humano como se indica a continuación. Se describe con detalle información sobre la secuencia de canales de calcio de tipo T (activados por bajo voltaje), por ejemplo, en los documentos US 5.618.720, US 5.686.241, US 5.710.250, US 5.726.035, US 5.792.846, US 5.846.757, US 5.851.824, US 5.874.236, US 5.876.958, US 6.013.474, US 6.057.114, US 6.096.514, WO 99/28342 y *J. Neuroscience*, 19(6):1912–1921 (1999). Se cultivaron células que expresaban los canales de tipo T en medio de crecimiento que comprendía: DMEM, FBS aprobado por Tetsystem al 10% (Clontech Laboratories Inc.), 100 microgramos/ml de Penicilina/Estreptomicina, L-Glutamina 2mM, 150 microgramos/ml de Zeocina y 5 microgramos/ml de Blasticidina. La expresión de los canales T se indujo exponiendo las células a Tetraciclina 2 mM durante 24 horas. Se estiran pipetas de vidrio hasta un diámetro de la punta de 1-2 micrómetros en un Pipette Puller (aparato que somete las pipetas a tracción para reducir su diámetro). Las pipetas se rellenan con la solución intracelular y se inserta un alambre de plata clorada a lo largo de su longitud, que después se conecta con la fase superior del amplificador de pinzamiento zonal. El tampón de tripsinización fue Tripsina al 0,05%, EDTA 0,53 mM. La solución de registro extracelular consiste en (mM): NaCl 130 mM, KCl 4 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 2 mM, HEPES 20 mM, Glucosa 30, pH 7,4. La solución interna consiste en (mM): CsCl 125, TEA-Cl 10, HEPES 10, NaCl 8, CaCl_2 0,06, EGTA 0,6, ATP-Mg 4, GTP 0,3; CsMeSO₃ 135 mM, MgCl_2 1, CsCl 10, EGTA 5, HEPES 10, pH 7,4; o CsCl 135 mM, MgCl_2 2, MgATP 3, Na₂ATP 2, Na₂GTP 1, EGTA 5, HEPES 10, pH 7,4. Después de insertar la punta de la pipeta en el baño, se anota la resistencia de la serie (un intervalo aceptable es el comprendido entre 1 y 4 megaohmios). El potencial de unión entre la pipeta y las soluciones de baño se lleva a cero en el amplificador. Después se pinzó la célula, se rompió el pinzamiento y, después de la compensación de las resistencias de la serie ($\geq 80\%$), se aplicó el protocolo de voltaje mientras se registraba la respuesta de corriente de Ca^{2+} en la célula entera. Protocolos de voltaje: (1) pulso de potencial de mantenimiento de -80 mV cada 20 segundos hasta -20 mV durante 70 mseg; se mide directamente la eficacia del fármaco en la inhibición de la corriente mediada por el canal midiendo la reducción en la amplitud del pico de corriente iniciada por el cambio de voltaje desde -80 mV a -20 mV; (2). Pulso de potencial de mantenimiento de -100 mV

166

cada 15 segundos hasta -20 mV durante 70 msec; se mide directamente la eficacia del fármaco en la inhibición de la corriente mediada por el canal midiendo la reducción en la amplitud en el pico de corriente iniciada por el cambio de potencial desde -100 mV a -20 mV. La diferencia en el bloqueo a los dos potenciales de mantenimiento se usó para determinar el efecto del fármaco a diferentes niveles de inactivación inducidos por el nivel de potencial de las células en estado de reposo. Después de obtener corrientes de calcio basales de control, se lava con soluciones extracelulares que contienen concentraciones crecientes de un compuesto de ensayo. Una vez que se ha alcanzado la inhibición en estado estacionario a una concentración dada de compuesto, se aplica una mayor concentración de compuesto. El porcentaje de inhibición del pico de corriente de entrada de Ca^{2+} de control durante la etapa de despolarización hasta -20 mV se representa en función de la concentración de compuesto.

Por medio de estos ensayos se puede determinar la actividad antagonista de canales de calcio de tipo T intrínseca de un compuesto que puede usarse en la presente invención. En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tenían actividad antagonista de los canales de calcio de tipo T en los ensayos mencionados anteriormente, generalmente con un valor de CI_{50} menor de aproximadamente 10 μM . Algunos de los compuestos dentro de la presente invención tenían actividad para antagonizar los canales de calcio de tipo T en los ensayos mencionados anteriormente con un valor de CI_{50} menor de aproximadamente 1 μM . Este resultado indica la actividad intrínseca de los compuestos en el uso como antagonistas de la actividad de los canales de calcio de tipo T. Con respecto a otros compuestos descritos en la técnica, el presente compuesto presenta propiedades inesperadas tales como con respecto a la duración de la acción y/o el metabolismo, tales como una mayor estabilidad metabólica, mejor biodisponibilidad oral o absorción, y/o menos interacciones fármaco-fármaco.

Los canales de calcio de tipo T se han implicado en una amplia serie de funciones biológicas. Esto ha sugerido un posible papel de estos receptores en una diversidad de procesos de enfermedad en seres humanos u otras especies. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento, prevención, mejoría, control o reducción del riesgo de una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con canales de calcio, incluyendo una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos del movimiento incluyendo acinesias y síndromes acinéticos rígidos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de múltiples sistemas, degeneración corticobasal, complejo de parkinsonismo-demencia asociada con ALS y calcificación de ganglios basales), síndrome de fatiga crónica, fatiga incluyendo fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson, fatiga de esclerosis múltiple, fatiga causada por un trastorno del sueño o un trastorno del ritmo circadiano, parkinsonismo inducido por medicación

(tal como parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome neuroléptico maligno, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, discinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos de ataques, epilepsia y discinesias [incluyendo temblor (tal como temblor en reposo, temblor esencial, temblor postural y temblor de intención), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducido por fármacos y hemibalismo), mioclonus (incluyendo mioclonus generalizado y mioclonus focal), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos), síndrome de piernas inquietas y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroxismal, y distonía focal tal como blefarospasmo, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre distónico del escribiente y distonía hemipléjica); enfermedad cardíaca, anomalías del ritmo cardíaco y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca coronaria, muerte súbita, apoplejía, disfunción sexual y reproductora tal como alteración de la fertilidad, esterilidad, enfermedades o trastornos en los que tiene lugar una actividad oscilante o anómala en el cerebro, incluyendo depresión, migraña, dolor neuropático, enfermedad de Parkinson, psicosis y esquizofrenia, así como enfermedades o trastornos en los que hay un acoplamiento anómalo de actividad, particularmente a través del tálamo; potenciación de la función cognitiva; potenciación de la memoria; aumento de la retención de memoria; aumento de comportamiento educado; aumento de respuesta inmune; aumento de la función inmune; sofocos; sudores nocturnos; prolongación de la vida; esquizofrenia; trastornos relacionados con los músculos que están controlados por los ritmos de excitación/relajación impuestos por el sistema neural tal como el ritmo cardíaco y otros trastornos del sistema cardiovascular; afecciones relacionadas con la proliferación de células tales como vasodilatación o vasoconstricción y presión sanguínea; cáncer; arritmia cardíaca; hipertensión; insuficiencia cardíaca congestiva; afecciones del sistema genital/urinario; trastornos de la función sexual y de la fertilidad; adecuación de la función renal; sensibilidad a anestésicos; trastornos del sueño, alteraciones del sueño incluyendo aumento de la calidad del sueño, mejora de la calidad del sueño, aumento de la eficacia del sueño, aumento del mantenimiento del sueño; aumento del valor que se calcula dividiendo el tiempo durante el que duerme un sujeto por el tiempo durante el cual el sujeto está intentando dormirse; mejora del inicio del sueño; reducción de la latencia hasta la aparición del sueño (el tiempo que tarda en quedarse dormido); reducción de las dificultades para quedarse dormido; aumento de la continuidad del sueño; reducción del número de despertares durante el sueño; reducción de los desvelos intermitentes durante el sueño; reducción de las excitaciones nocturnas; reducción del

tiempo durante el que se está despierto después de haberse iniciado el sueño; aumento de la cantidad total de sueño; reducción de la fragmentación del sueño; alteración de la distribución, frecuencia o duración de las fases de sueño REM; alteración de la distribución, frecuencia o duración de las fases de sueño de ondas lentas (es decir fases 3 ó 4); aumento de la cantidad y porcentaje del sueño de fase 2; promoción del sueño de ondas lentas; aumento de la actividad EEG-delta durante el sueño; aumento de la cantidad de sueño Delta en las primeras fases del ciclo del sueño, aumento del sueño REM en las últimas fases de ciclo del sueño; reducción de las excitaciones nocturnas, especialmente en el despertar por la mañana temprano; aumento de la vigilancia durante el día; reducción del sopor durante el día; tratamiento o reducción de una somnolencia excesiva durante el día; aumento de la satisfacción con la intensidad del sueño; aumento del mantenimiento del sueño; insomnio idiopático; problemas del sueño; insomnio, hipersomnio, hipersomnio idiopático, hipersomnio de repetición, hipersomnio intrínseco, narcolepsia, sueño interrumpido, apnea del sueño, apnea obstructiva del sueño, desvelo, mioclonus nocturno, interrupciones del sueño REM, desfase horario, alteraciones del sueño por cambio de turno de trabajo, disomnio, terrores nocturnos, insomnios asociados con depresión, trastornos emocionales/del estado de ánimo, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo, así como sonambulismo y enuresis, y trastornos del sueño que acompañan al envejecimiento; síndrome del atardecer asociado con la enfermedad de Alzheimer; afecciones asociadas con los ritmos circadianos así como trastornos mentales y físicos asociados con viajes a través de zonas horarias y con programas de rotación de turnos de trabajo, afecciones debidas a fármacos que producen reducciones en el sueño REM como efecto secundario; fibromialgia; síndromes que se manifiestan por un sueño no restaurador y dolor muscular o apnea del sueño que está asociada con alteraciones respiratorias durante el sueño; afecciones debidas a una peor calidad del sueño; trastornos del estado de ánimo tales como depresión o, more particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos mayores de un solo episodio o recurrentes y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastornos ciclotímico, trastornos del estado de ánimo debidos a una patología generalizada, y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias; trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debida a una patología generalizada; trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficits cerebrales posteriores a una cirugía de bypass cardiaco e injertos, apoplejía, apoplejía isquémica, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardiaco, lesión neuronal hipoglucémica; corea de

Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; esclerosis múltiple; lesión oftálmica; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones; trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociada con la enfermedad de

5 Alzheimer, isquemia, traumatismo, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad por VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otros trastornos médicos generalizados o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos o reducción cognitiva relacionada con la edad; esquizofrenia o psicosis incluyendo esquizofrenia (paranoide, de tipo desorganizado, catatónico

10 o indiferenciado), trastornos esquizofreniforme, trastornos esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastornos psicótico debido a una patología generalizada y trastorno psicótico inducido por sustancias; trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos (incluyendo delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad;

15 tolerancia, dependencia o síndrome de abstinencia de sustancias incluyendo alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opiáceos, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD); trastorno de la conducta; migraña (incluyendo dolor de cabeza tensional); incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (OAB); incontinencia urinaria de urgencia (UUI); síntomas del tracto urinario

20 inferior (LUTS); tolerancia a sustancias, adicción a sustancias (incluyendo sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.); psicosis; esquizofrenia; ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo); trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares); neuralgia trigeminal; pérdida auditiva; tinnitus; lesión

25 neuronal incluyendo lesión ocular; retinopatía; degeneración macular del ojo; emesis; edema cerebral; dolor, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor severo, dolor intratable, dolor inflamatorio, dolor inflamatorio crónico, neuropatía diabética, dolor neuropático crónico, dolos postraumático, dolor óseo y articular (osteoartritis), dolor de movimiento repetitivo, dolor dental, dolor de cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía

30 general, ginecológico), dolor crónico, dolor neuropático, dolor postraumático, neuralgia trigeminal, migraña y dolor de cabeza tensional.

Por lo tanto, en una realización, la presente invención proporciona procedimientos para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de epilepsia, incluyendo la epilepsia de ausencia; tratar o controlar la enfermedad de Parkinson; tratar el temblor esencial; tratar o

35 controlar el dolor, incluyendo el dolor neuropático; mejorar la calidad del sueño; aumentar el

170

mantenimiento del sueño; aumentar el sueño REM; aumentar el sueño de ondas lentas; reducir la fragmentación de los patrones del sueño; tratar el insomnio; mejorar la cognición; aumentar la retención de memoria; tratar o controlar la depresión; tratar o controlar la psicosis; o tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de esquizofrenia, en un paciente mamífero que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención son útiles además en un procedimiento para la prevención, tratamiento, control, mejoría o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones indicadas en este documento.

La dosificación de ingrediente activo en las composiciones de esta invención puede variar, sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. El ingrediente activo puede administrarse a pacientes (animales y ser humano) que necesiten dicho tratamiento en dosificaciones que proporcionen una eficacia farmacéutica óptima. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de un paciente a otro dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, el peso del paciente, las dietas especiales que sigue un paciente, la medicación concurrente y otros factores que reconocerán los especialistas en la técnica. Generalmente se administran niveles de dosificación comprendidos entre 0,0001 y 10 mg/kg de peso corporal diariamente a los pacientes, por ejemplo, a seres humanos y a ancianos, para obtener un antagonismo eficaz de los canales de calcio de tipo T. El intervalo de dosificación generalmente será de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por paciente y por día, que puede administrarse en una sola dosis o en múltiples dosis. En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente y por día; en otra realización será de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente y por día; en otra realización será de aproximadamente 1 mg a 100 mg por paciente y por día; y en otra realización será de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente y por día; en otra realización más, será de aproximadamente 1 mg a 30 mg por paciente y por día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse en una formulación de dosificación sólida tal como una que comprende de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo, o que comprende de aproximadamente 1 mg a 250 mg de ingrediente activo. La composición farmacéutica puede proporcionarse en una formulación de dosificación sólida que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de ingrediente activo. Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la

121

dosificación al paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, tal como una o dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse junto con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, control, mejoría o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad los compuestos de la presente invención o los otros fármacos, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solo. Estos otros fármacos pueden administrarse por una vía y en una cantidad usada comúnmente para ello, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o más fármacos distintos, se prevé una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene estos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia combinada puede incluir también terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más fármacos distintos se administran en diferentes programas parcialmente coincidentes. También se contempla que cuando se usan junto con uno o más ingredientes activos distintos, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos pueden usarse en dosis menores que cuando cada uno se usa individualmente. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más ingredientes activos distintos además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos distintos.

Análogamente, los compuestos de la presente invención pueden usarse junto con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejoría o reducción del riesgo de las enfermedades o trastornos para los que son útiles los compuestos de la presente invención. Estos otros fármacos pueden administrarse por una vía y en una cantidad usada comúnmente para ello, contemporánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o más fármacos distintos, se prevé una composición farmacéutica que contiene estos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes activos distintos además de un compuesto de la presente invención.

La relación de pesos entre el compuesto de la presente invención y el segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la relación de pesos entre el compuesto de la

172

presente invención y el otro agente generalmente variará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, incluyendo de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cualquier caso, debe usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo. En estas combinaciones, el compuesto de la presente invención y los otros agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser previa, concurrente o posterior a la administración de otros agentes.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse junto con un agente anticonvulsivo tal como carbamazepina, clonazepam, divalproex, etosuximida, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, lorazepam, midazolam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, valproato, vigabatrin o zonisamida. En otra realización, el compuesto de la presente invención puede emplearse junto con acetofenazina, alentemol, benzhexol, bromocriptina, biperiden, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ácido valproico.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden emplearse junto con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperiden (opcionalmente en forma de su sal clorhidrato o lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzhexol), inhibidores de COMT tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor de serotonina y agonistas del receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y el pramipexol comúnmente se usan en una forma que no es una sal.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden emplearse junto con un compuesto de las clases de agentes neurolépticos de fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de una

173

butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos, cuando se usan junto con el compuesto de la presente invención, pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de cetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flurfenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. La perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona comúnmente se usan en una forma que no es una sal.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden emplearse junto con un agente opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa tal como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleuquina tal como un inhibidor de interleuquina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codieno, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, cetoerolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, tenidap y similares. Análogamente, el compuesto de la presente invención puede administrarse con un agente para aliviar el dolor; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestionante tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxi-efedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante. En otra realización, el compuesto de la presente invención puede emplearse junto con un antagonista de los canales de calcio de tipo L tal como amlodipina. En otra realización, el compuesto de la presente invención puede emplearse junto con antagonistas del receptor NK-1, un agonista beta-3, un inhibidor de la 5-alfa reductasa (tal como finasterida o dutasterida), un antagonista del receptor muscarínico M3 (tal como darifenacina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, tolterodina o trosipio) o duloxetina.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse junto con compuestos que, como se sabe en la técnica, son útiles para mejorar la calidad del sueño y prevenir y tratar trastornos del sueño y alteraciones del sueño, incluyendo, por ejemplo, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes contra la ansiedad, antihistamínicos, benzodiazepinas, barbituratos, ciclopirononas, agonistas de GABA, antagonistas de 5HT-2 incluyendo antagonistas de 5HT-2A y antagonistas de 5HT-2A/2C, antagonistas de histamina

974

incluyendo antagonistas de histamina H₃, agonistas inversos de histamina H₃, imidazopiridinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatónérgicos distintos de agonistas de orexina, agonistas de orexina, agonistas y antagonistas de procinética, pirazolopirimidinas, otros antagonistas de canales de calcio de tipo T, triazolopiridinas, y similares, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amóxapina, armodafinilo, APD-125, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropion, buspriona, butabarbital, butalbital, capromorelin, capurida, carbocloral, cloral betaína, hidrato de cloral, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloreto, clozapina, conazepam, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, diválproex, difenhidramina, doxepina, EMD-281014, eplivanserinaa, estazolam, eszopiclona, etclorinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, halazepam, hidroxizina, ibutamoren, imipramina, indiplon, litio, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilina, MDL-100907, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metaqualona, metiprilon, midaflur, midazolam, modafinilo, nefazodona, NGD-2-73, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, TAK-375, temazepam, tioridazina, tiagabina, tracazolato, tranilcipromina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, zolazepam, zopiclona, zolpidem, y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto de la presente invención puede administrarse junto con el uso de procedimientos físicos tales como con terapia de luz o estimulación eléctrica.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden emplearse junto con un agente antidepresivo o contra la ansiedad, incluyendo inhibidores de la recaptación de norepinefrina (incluyendo tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas de α -adrenorreceptores, antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A}, y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Los agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina;

175

moclobemida; venlafaxina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden emplearse junto con agentes contra el Alzheimer; inhibidores de la beta-secretasa; inhibidores de la gamma-secretasa; secretagogos de hormona del crecimiento; hormona del crecimiento recombinante; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; AINE incluyendo ibuprofeno; vitamina E; anticuerpos anti-amiloide; antagonistas del receptor CB-1 o agonistas inversos del receptor CB-1;
- 10 antibióticos tales como doxiciclina y rifampina; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) tales como memantina; inhibidores de colinesterasa tales como galantamina, rivastigmina, donepezilo y tacrina; secretagogos de hormona del crecimiento tales como ibutamoren, mesilato de ibutamoren y capromorelina; antagonistas de histamina H₃; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE IV; agonistas inversos de GABA_A; o agonistas nicotínicos
- 15 neuronales.

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea o implante), por pulverización de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse, individual o
- 20 conjuntamente, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para uso en seres humanos.

- 25 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se
- 30 preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso de enfermedad o afección. Como se usa en este documento, se entiende que el término
- 35 "composición" incluye un producto que comprende los ingredientes especificados en las

176

cantidades especificadas, así como cualquier producto que se produzca como resultado, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

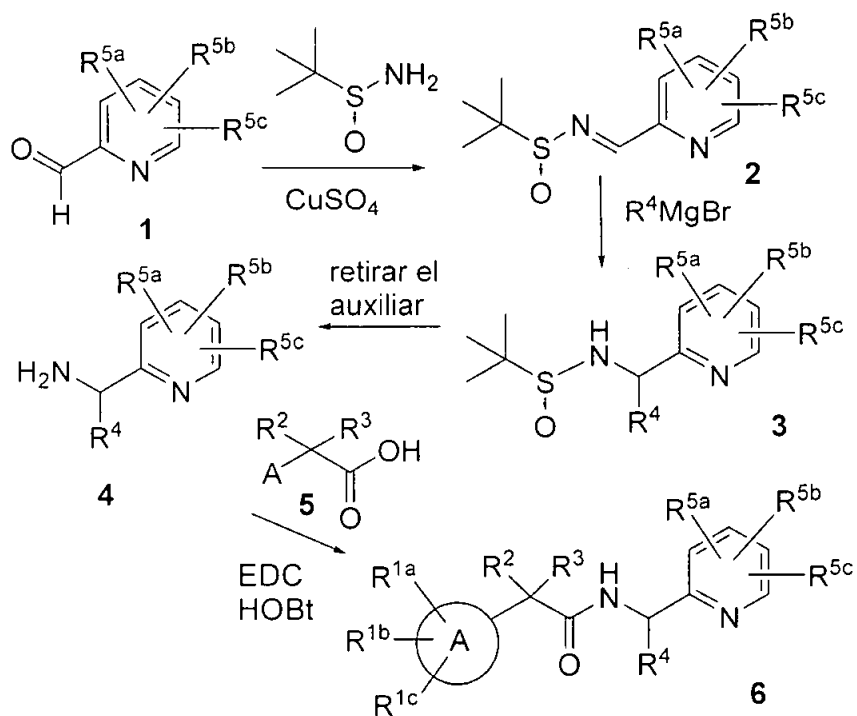
Las composiciones farmacéuticas destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables para el paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Las composiciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite adecuado. También pueden emplearse emulsiones de aceite en agua. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Las composiciones farmacéuticas de los presentes compuestos pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Para uso tópico, pueden emplearse cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc. que contienen los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden formularse para administrarse por inhalación. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por medio de un parche transdérmico por procedimientos conocidos en la técnica.

En los siguientes Esquemas y Ejemplos se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en este documento. En este documento se usan las siguientes abreviaturas: Me: metilo; Et: etilo; *t*-Bu: *terc*-butilo; Ar: arilo; Ph: fenilo; Bn: bencilo; BuLi: butillitio; Piv: pivaloilo; Ac: acetilo; THF: tetrahidrofurano; DMSO: dimetilsulfóxido; EDC: *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; Boc: *terc*-butiloxi carbonilo; Et₃N: trietilamina; DCM: diclorometano; DCE: dicloroetano; DME: dimetoxietano; DEA: dietilamina; DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre; EtMgBr: bromuro de etilamnesio; BSA: albúmina de suero bovino; TFA: ácido trifluoracético; DMF: *N,N*-dimetilformamida; SOCl₂: cloruro de tionilo; CDI: carbonil diimidazol; ta: temperatura ambiente; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas.

En algunos casos, el producto final puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, por manipulación de sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reacciones de reducción, oxidación, reticulación organometálica, alquilación, acilación e hidrólisis que se conocen comúnmente por los especialistas en la técnica. En algunos casos, el orden de realización de los esquemas de reacción anteriores puede variarse para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción indeseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda entenderse más completamente. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no deben interpretarse como limitaciones de la invención de ningún modo.

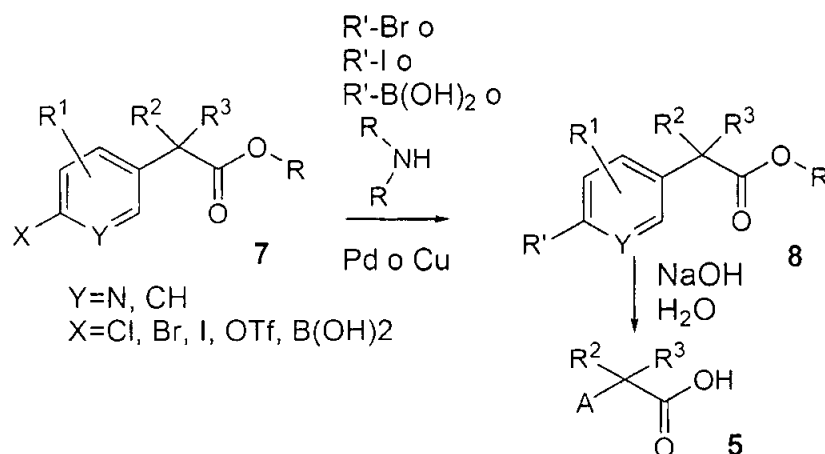
178

ESQUEMA 1



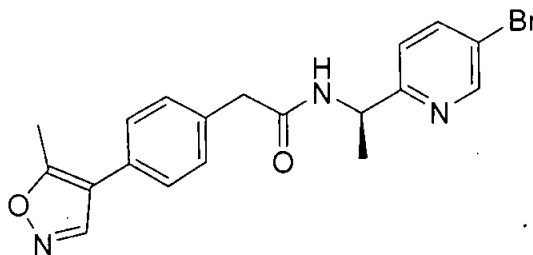
Los compuestos de la invención pueden prepararse como se resume en el Esquema 1. Una 2-fórmilpiridina apropiadamente sustituida **1** se condensa con *tert*-butano sulfina-
 5 mida y la adición de un reactivo organometálico introduce el sustituyente R^4 . La retirada del auxiliar proporciona las aminas **4** que pueden acoplarse con varios derivados de ácido carboxílico **5** para producir compuestos de la fórmula **6**. El compuesto de la fórmula **6** puede modificarse adicionalmente por manipulación de los grupos sustituyentes por procedimientos generales conocidos en la técnica, incluyendo (pero sin limitación) reticulación, oxidación,
 10 reducción, desalquilación, alquilación, acilación y similares.

ESQUEMA 2



Los derivados de ácido carboxílico intermedios de fórmula 5 pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2. El acoplamiento térmico o mediado por un metal (por ejemplo, paladio o cobre) de haluros apropiadamente sustituidas, aminas y ácidos borónicos con ésteres apropiadamente sustituidos 7 da ésteres de la fórmula 8 que pueden hidrolizarse para dar los ácidos deseados 5.

EJEMPLO 1



N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida

2-(acetoximetil)-5-bromopiridina: A una solución de 2-metil-5-bromopiridina (40 g, 0.23 mol) en diclorometano (500 ml) se le añadió en lotes *m*-CPBA (64 g, 0.25 mol) a 0°C. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla se lavó sucesivamente con NaHCO₃ ac. sat., NaHSO₃ ac. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y después se concentró para dar 35 g. (79.2%) de 2-acetoximetil-5-bromopiridina en forma de un sólido de color amarillo. Una mezcla de 35 g (0.19 mol) de 2-acetoximetil-5-bromopiridina y Ac₂O (160 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. A esta mezcla se le añadieron cuidadosamente 150 ml de

180

EtOH (hasta que el exceso de Ac_2O se convirtió en EtOAc y AcOH). Después de la concentración, el residuo se neutralizó con KHCO_3 ac. y se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto se secó sobre MgSO_4 y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando 2-(acetoximetil)-5-bromopiridina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,82 (c, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,25 (c, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 0,6$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) m/z: 231,15 (M^{+1})

5 2-hidroximetil-5-bromopiridina: Una solución de 40 g (170 mmol) de 2-(acetoximetil)-5-bromopiridina en HCl conc. (200 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con KHCO_3 ac. y se extrajo con CH_2Cl_2 . La concentración del extracto produjo 2-hidroximetil-5-bromopiridina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,42 (c, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 0,6$ Hz, 1H), 5,49 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H) m/z: 189,12 (M^{+1})

10 (R)-N-[(1E)-(5-bromopiridin-2-il)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida: A una solución a 0°C de 2-hidroximetil-5-bromopiridina (20 g, 0,106 mol) en CHCl_3 (450 ml) se le añadió MnO_2 activo (50 g, 0,57 mol) y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó tres veces con CHCl_3 en ebullición. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. Al filtrado se le añadieron 13,3 g (0,11 mol) de (R)-*t*-butanosulfinamida y 35 g (0,22 mol) de CuSO_4 y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, produciendo (R)-N-[(1E)-(5-bromopiridin-2-il)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida m/z: 290,29 (M^{+1}).

15 (1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina: A una solución a -78°C de (R)-N-[(1E)-(5-bromopiridin-2-il)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (16 g, 55,4 mmol) en THF (300 ml) se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (3 M, 65 ml, 0,19 mol). Después de agitar durante 45 min a -78°C , la reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio ac. saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, produciendo 16 g de un aceite. A este aceite se le añadió una solución de HCl en MeOH (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se concentró al vacío. Al residuo se añadió etanol recién preparado y la mezcla se concentró de nuevo. La cristalización en

20 30 EtOH y éter proporcionó 1(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ

1981

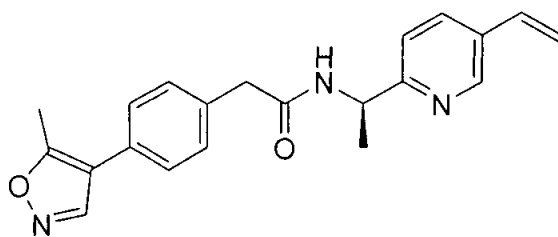
8,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,59 (s, 3H), 8,14 (c, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H) m/z : 201,89 (M^{+1})

Ácido [4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acético: A una solución de 0,50 g (1,91 mmol) de ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acético en 1,90 ml de CH_3CN y 1,90 ml de agua se le añadieron 0,48 g (2,29 mmol) de 4-yodo-5-metil-isoxazol, 0,08 g (0,12 mmol) de TXPTS, 0,01 g (0,05 mmol) de acetato de paladio (II) y 0,54 ml (3,82 mmol) de diisopropilamina. Después de 20 min en el microondas a $120^\circ C$, la mezcla de reacción se enfrió, se acidificó a un valor de pH de 1 con HCl 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre $NaSO_4$, se filtró y se concentró al vacío, produciendo 0,57 g de ácido ([4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acético que se usó sin purificación adicional. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 7,50-7,47 (m, 2H); 7,39-7,33 (m, 3H); 7,32-7,26 (m, 1H); 3,70 (s, 2H). Espec. de masas por electronebulización $M+H = 218,1$.

N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida: A una solución de 0,20 g (0,921 mmol) de ácido [4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acético en 2,00 ml de DMF se le añadieron 0,22 g (0,92 mmol) de sal clorhidrato de (1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina, 0,16 g (1,20 mmol) de HOAT, 0,23 g (1,20 mmol) de EDC y 0,48 ml (2,76 mmol) de DIEA. Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó tres veces con agua y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre $NaSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (1 x 14 cm de gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 38 - 85%:hexano) produjo N-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 8,53 (d, 1H, $J = 2,11$ Hz); 8,35 (s, 1H); 7,76 (dd, 1H, $J = 2,38$ Hz, 8,33 Hz); 7,35 (s, 4H); 7,13 (d, 1H, $J = 8,24$ Hz); 6,73 (d, 1H, $J = 6,32$ Hz); 5,11 (m, 1H); 3,61 (s, 2H); 2,58 (s, 3H); 1,42 (d, 3H, $J = 6,87$). Espec. de masas por electronebulización $M+H = 402,0$.

25

EJEMPLO 2

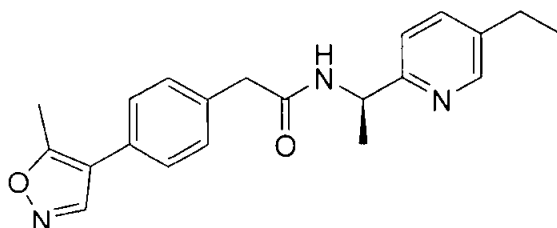


182

2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]-N-[(1R)-1-(5-vinilpiridin-2-il)etil]acetamida

A una solución de 0,18 g (0,46 mmol) de *N*-[(1R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida en 0,50 ml de CH₃CN y 0,50 ml de agua se le añadieron 0,07 g (0,46 mmol) de 2-vinil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 0,02 g (0,03 mmol) de TXPTS, 0,003 g (0,01 mmol) de acetato de paladio (II) y 0,13 ml (0,92 mmol) de diisopropilamina. Después de 20 min en el microondas a 120°C, la mezcla de reacción se enfrió, se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (1 x 14 cm gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 40 - 85%:hexano) produjo 2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]-*N*-[(1R)-1-(5-vinilpiridin-2-il)etil]acetamida. Espec. de masas por electronebulización M+H = 348,1.

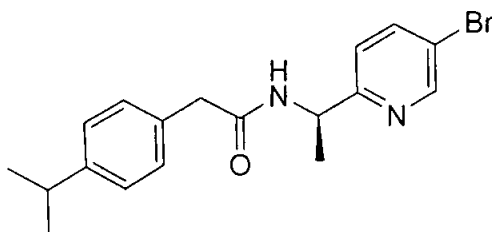
EJEMPLO 3

*N*-[(1R)-1-(5-etilpiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida

A una solución de 0,11 g (0,32 mmol) de 2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]-*N*-[(1R)-1-(5-vinilpiridin-2-il)etil]acetamida en 1,30 ml de EtOAc se le añadieron 0,010 g de paladio al 10% sobre carbono. El matraz de reacción se equipó con un globo de hidrógeno. Después de 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó tres veces con metanol y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de 40 g gel de sílice, EtAOc al 20-100%/hex durante 15 min) produjo *N*-[(1R)-1-(5-etilpiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,35 (s, 1H); 8,31 (d, 1H, J = 1,56 Hz); 7,47 (dd, 1H, J = 2,19 Hz, 7,96 Hz); 7,36 (d, 4H, J = 2,29 Hz); 7,13 (d, 1H, J = 7,88 Hz); 6,97 (d a, 1H J = 7,88 Hz); 5,10 (m, 1H); 3,62 (s, 2H); 2,63 (c, 2H, J = 7,60 Hz, 15,11 Hz); 2,57 (s, 3H); 1,43 (d, 3H, J = 6,69); 1,24 (t, 3H, J = 7,60). EMAR (EN) masa exacta calc. para C₂₁H₂₃N₃O₂: 350,1864. Encontrada: 350,1856.

EJEMPLO 4

03



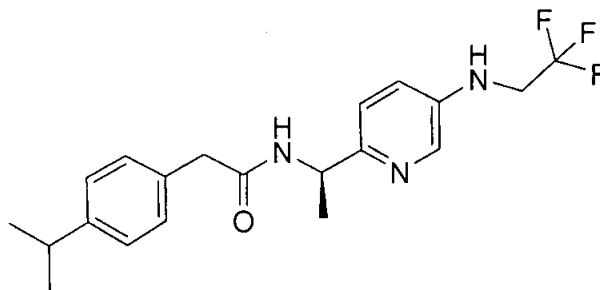
N-[(1*R*)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida

A una suspensión de ácido 4-isopropilfenilacético (0,356 g, 2,000 mmol), clorhidrato de (1*R*)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina (0,475 g, 2,000 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,383 g, 2,000 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,272 g, 2,000 mmol) en 15,0 ml de CH₂Cl₂ se le añadió lentamente trietilamina (0,836 ml, 6.000 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Los extractos orgánicos se extrajeron con CH₂Cl₂, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase normal (EtOAc al 0-80%/Hex) dio *N*-[(1*R*)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,503 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H); 7,740 (dd, *J* = 2,20 Hz, *J* = 8,30 Hz, 1H); 7,207 (d, *J* = 8,30 Hz, 2H); 7,182 (d, *J* = 8,30 Hz, 2H); 7,102 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H); 6,591 (d a, *J* = 7,08 Hz, 1H); 5,094 (dc, *J* = 7,08 Hz, 1H); 3,571 (d, *J* = 15,87 Hz, 1H); 3,536 (d, *J* = 16,11 Hz, 1H); 2,907 (sept, *J* = 6,83 Hz, 1H); 1,391 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H); 1,254 (d, *J* = 6,83 Hz, 6H);

EM (Electronebulización): *m/z* 361,0 (M+H).

EJEMPLO 5

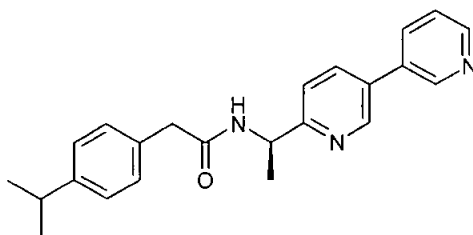


2-(4-isopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}etil]acetamida

A un tubo de reacción para microondas de 10,0 ml se le añadieron *N*-[(1*R*)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida (0,100 g, 0,277 mmol), trifluoroetilamina (0,025 ml, 0,332 mmol), NaOtBu (0,042 g, 0,441 mmol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-

binaftilo (0,018 g, 0,029 mmol), *tris*(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,013 g, 0,015 mmol) y 2.5 ml de tolueno anhidro. Se burbujeó N₂ a través de la mezcla mientras se agitaba durante 5 minutos. Después, se calentó a 120°C durante 15 minutos en una cámara de reacción para microondas. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa, produciendo 2-(4-isopropilfenil)-*N*-((1*R*)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}etil)acetamida en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,291 (d, J = 6,84 Hz, 1H); 8,174 (s, 1H); 7,516 (d, J = 8,79 Hz, 1H); 7,357 (d, J = 8,79 Hz, 1H); 7,167 (d, J = 8,30 Hz, 2H); 7,141 (d, J = 8,30 Hz, 2H); 5,823 (s, 1H); 5,106 (dc, J = 7,32 Hz, 1H); 3,692 (d, J = 7,57 Hz, 2H); 3,543 (d, J = 14,90 Hz, 1H); 3,501 (d, J = 15,14 Hz, 1H); 2,852 (sept, J = 6,83 Hz, 1H); 1,563 (d, J = 7,08 Hz, 3H); 1,199 (d, J = 7,08 Hz, 6H); EM (Electronebulización): m/z 380,1 (M+H).

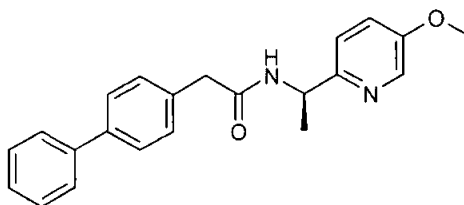
EJEMPLO 6

*N*-[(1*R*)-1-(3,3'-bipiridin-6-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida

A una mezcla de *N*-[(1*R*)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)-acetamida (40 mg, 0,11 mmol), *tetraquis*(trifenil)fosfina)paladio (0) (1,3 mg, 0,01 mmol) y carbonato sódico (22 mg, 0,20 mmol) en DME/agua (4:1, 3,0 ml) se le añadió ácido 3-piridilborónico (19 mg, 0,16 mmol). La reacción se calentó durante diez minutos en el sistema de microondas Smith Personal a 100°C y después se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un sólido oleoso de color rojo. La cromatografía HPLC prep. de fase inversa produjo la sal mono-trifluoroacetato de *N*-[(1*R*)-1-(3,3'-bipiridin-6-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida en forma de un aceite. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,18 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,84 (d, J = 4,80 Hz, 1H); 8,78 (dd, J = 1,20 Hz y 6,40 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 2,40 y 8,40 Hz, 1H); 8,06 (dd, J = 5,20 y 8,20 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 8,40 Hz, 1H); 7,19 (m, 4H); 5,10 (c, J = 6,80 Hz, 1H); 3,55 (s,

2H): 2.86 (m, 1H); 1.55 (d, J = 7,20 Hz, 3H); 1,21 (d, J = 6,80 Hz, 6H); EMAR (EN) masa exacta calc. para C₂₃, H₂₅, N₃O: 360,2071. Encontrada: 360,2070

EJEMPLO 7



- 5 2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida
5-metoxi-2-metilpiridina: A una suspensión de hidróxido potásico (113 g, 2 mol) en DMSO (800 ml) se le añadieron 53,9 g, (0,49 mol) de 5-hidroxi-2-metilpiridina y la mezcla se agitó durante 1 h. A esto se le añadió CH₃I (34 ml, 0,55 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora, después se vertió en agua (2400 ml) y se extrajo con éter (1000 ml x 5). Las fases orgánicas
 10 combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando 5-metoxi-2-metilpiridina en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).
 (5-metoxipiridin-2-il)metanol: A una solución a 0°C de 10 g (72 mmol) de 5-metoxi-2-
 15 metilpiridina en CHCl₃ (50 ml) se le añadieron lentamente 20 g (93,9 mmol) mCPBA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se neutralizó con un exceso de una solución sat. de NaHSO₃. La fase acuosa se extrajo tres veces con CHCl₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron, dando 7 g de 5-metoxi-2-metil-
 20 1-oxopiridina en forma de un sólido de color amarillo. Esto se añadió lentamente a anhídrido acético caliente (100 0°C) (25 ml, 26 mmol) durante 30 minutos y la mezcla se calentó durante 30 minutos más, después de lo cual se añadió etanol hasta que se consumió el exceso de anhídrido acético. La mezcla se enfrió, se concentró y se neutralizó con una solución acuosa de KHCO₃. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, produciendo 7,5 de (5-metoxipiridin-2-il)acetato de metilo en forma de un aceite oscuro. A este
 25 aceite se le añadieron 25 ml de HCl concentrado y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se trató con KHCO₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando (5-

metoxipiridin-2-il)metanol en forma de un aceite. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,25 (s, 3H).

5-metoxipiridina-2-carbaldehído: A una solución de 5,7 g (41 mmol) de (5-metoxipiridin-2-il)metanol en 100 ml de CHCl_3 se le añadieron 15 g de MnO_2 y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se filtró y se lavó con CHCl_3 en ebullición. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, produciendo 5-metoxipiridina-2-carbaldehído en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,99 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,3 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H).

(R)-N-[(1E)-(5-metoxipiridin-2-il)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida: A una solución de (R)-*t*-butanosulfinamida (292 mg, 2,4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadieron CuSO_4 anhidro (770 mg, 4,8 mmol) y 5-metoxipiridina-2-carbaldehído (330 mg, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de CuSO_4 se lavó bien con CH_2Cl_2 y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo (R)-N-[(1E)-(5-metoxipiridin-2-il)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (69,9%) en forma de un sólido de color blanco. (300 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,27 (s, 9H).

(R)[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida: A una solución de (R)-N-[(1E)-(5-metoxipiridin-2-il)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g, 5 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se le añadió una solución 3 M de MeMgCl en THF (7,5 ml). Después de 45 min. la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, produciendo (R)[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,22~7,17 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,26 (s, 9H).

(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina: A una solución de HCl en MeOH (10 ml) se le añadió 1 g (3,7 mmol) de (R)[(1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió gota a gota éter dietílico y el precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en EtOH y éter, produciendo (1R)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz,

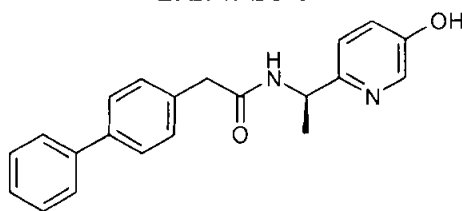
187

DMSO- d_6) δ 8,50 (s a, 2H), 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49~7,54 (m, 2H), 4,45 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

2-(1,1'-bifenil-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida: A una mezcla de ácido 4-bifenilacético (2,00 g, 9,42 mmol), clorhidrato de (1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina (1,96 g, 10,36 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,70 g, 12,49 mmol) y diisopropil-etil amina (5,20 ml, 31,46 mmol) en DMF (55 ml) se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,40 g, 12,52 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 18 horas y después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase normal (EtOAc al 0-80%/Hex) produjo 2-(1,1'-bifenil-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida en forma de un sólido de color amarillo. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,16 (s, 1H); 7,58 (m, 4H); 7,44 (m, 2H); 7,34 (m, 3H); 7,14 (m, 2H); 6,78 (d, J = 6,80 Hz, 1H); 5,10 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 1,41 (d, J = 6,80 Hz, 3H). EM (Electronebulización): m/z 347,1 ($M+H$).

15

EJEMPLO 8

2-(1,1'-bifenil-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil]acetamida

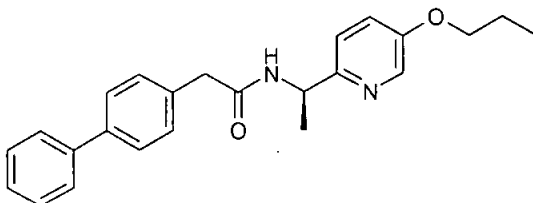
A una mezcla de 2-(1,1'-bifenil-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida (200 mg, 0,58 mmol) en DMSO (4,0 ml) se le añadió cianuro sódico (141 mg, 2,89 mmol) y se calentó a 180°C durante una hora. Se añadió una cantidad adicional de cianuro sódico (207 mg, 4,22 mmol) y la mezcla se calentó adicionalmente durante una hora más hasta que no se observó un aumento significativo en el producto deseado mediante análisis por CL/EM. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la reacción se llevó a pH neutro con la adición cuidadosa de una solución 1,0 N de HCl. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite. La cromatografía de fase normal (EtOAc al 0-100%/Hex) produjo 2-(1,1'-bifenil-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil]acetamida en forma de un aceite. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,55 (s a,

25

188

¹H): 8.07 (m, 1H); 7.50 (m, 4H); 7.41 (m, 2H); 7.28 (m, 3H); 7.00 (m, 2H); 6.82 (d, J = 7.20 Hz, 1H); 5.03 (m, 1H); 3.57 (s, 2H); 1.37 (d, J = 6.40 Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 333,1 (M⁺H).

EJEMPLO 9



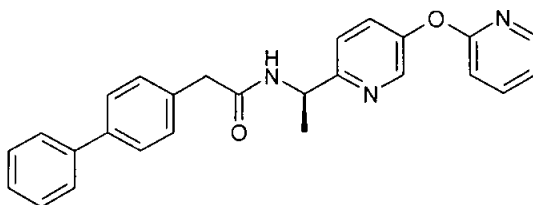
5

2-(1,1'-bifenil-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-propoxipiridin-2-yl)etil]acetamida

A una mezcla de 2-(1,1'-bifenil-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-hidroxipiridin-2-yl)etil]acetamida (30 mg, 0,09 mmol) (Ejemplo 8) y 1-bromopropano (0,02 ml, 0,22 mmol) en DMF (1.2 ml) se le añadió carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmol). La reacción se agitó a 40°C durante 18 horas y después se filtró a través de un lecho de algodón para retirar cualquier precipitado, lavando con DMSO (2 ml). El filtrado recogido se purificó usando cromatografía HPLC prep. de fase inversa, produciendo la sal mono-trifluoroacetato de 2-(1,1'-bifenil-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-propoxipiridin-2-yl)etil]acetamida en forma de un aceite. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,34 (s, 1H); 7,97 (dd, J = 2,80 y 9,20 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 8,80 Hz, 1H); 7,56 (m, 4H); 7,40 (m, 2H); 7,33 (m, 3H); 5,07 (m, 1H); 4,11 (t, J = 6,40 Hz, 2H); 3,61 (s, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,57 (d, J = 7.20 Hz, 3H); 1,05 (t, J = 7,60 Hz, 3H). EMAR (ES) masa exacta calc. para C₂₄H₂₆N₂O₂: 375,2067. Encontrada: 375,2078.

15

EJEMPLO 10

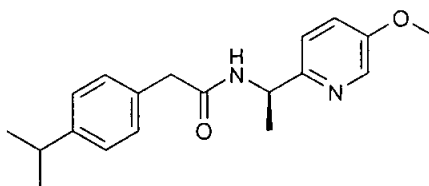
2-(1,1'-bifenil-4-yl)-N-{(1R)-1-[5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-il]etil}acetamida

A una mezcla de 2-(1,1'-bifenil-4-yl)-N-[(1R)-1-(5-hidroxipiridin-2-yl)etil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol) y 2-fluoropiridina (31 µl, 0,36 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadió carbonato de cesio (137 mg, 0,42 mmol). La reacción se calentó a 130°C durante 30 minutos. Se añadió una cantidad adicional de 2-fluoropiridina (31 µl, 0,36 mmol) y la mezcla se

20

calentó durante una hora a 130°C. La reacción se enfrió, se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite. La cromatografía HPLC prep. de fase inversa produjo la sal mono-trifluoroacetato de 2-(1,1'-bifenil-4-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-il]etil}acetamida en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,61 (s, 1H); 8,11 (dd, *J* = 1,60 y 4,80 Hz, 1H); 8,01 (dd, *J* = 2,80 y 8,80 Hz, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H); 7,56 (m, 4H); 7,38 (m, 5H); 7,18 (m, 1H); 7,12 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H); 5,12 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,58 (d, *J* = 7,20 Hz, 3H). EMAR (EN) masa exacta calc. para C₂₆H₂₃N₃O₂: 410,1863. Encontrada: 410,1873

EJEMPLO 11

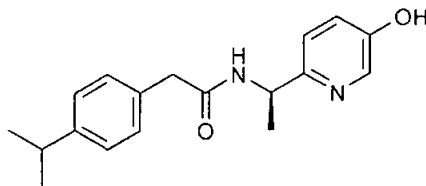
2-(4-isopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida

A una suspensión de ácido 4-isopropilfenilacético (2,5 g, 14,0 mmol), clorhidrato de (1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etilamina (3,2 g, 16,8 mmol), EDC (3,24 g, 16,9 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (2,3 g, 16,8 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió *N,N*-

diisopropiletilamina (5,2 ml, 29,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se concentró hasta un volumen de 20 ml y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). La solución se lavó con agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal (EtOAc al 10-100%/Hexanos), dando 2-(4-

isopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,14 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 6,78 Hz, 1H), 5,08 (quint., *J* = 6,96 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,90 (sept., *J* = 6,96 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,77 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,96 Hz, 6H); EM (Electronebulización): *m/z* 313,4 (M+H).

EJEMPLO 12

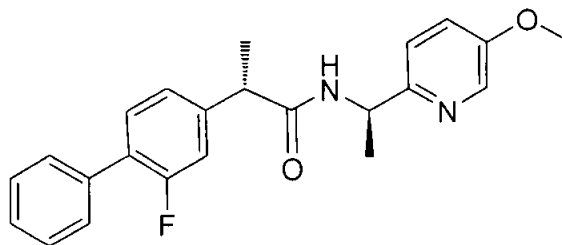


N-[(1*R*)-1-(5-hidroxipiridina-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida

Se disolvió 2-(4-isopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida (3.8 g, 12.2 mmol) (Ejemplo 11) en DMSO (20 ml) y se transfirió a un tubo cerrado herméticamente. A esta solución se le añadió NaCN (3.6 g, 73.0 mmol) y la mezcla se agitó a 175°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml) y agua (100 ml). El pH de la fase acuosa se hizo neutro mediante la adición de HCl 2 N y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal (MeOH al 2-10%/CH₂Cl₂), dando *N*-[(1*R*)-1-(5-hidroxipiridina-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida en forma de un sólido de color castaño.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (t, *J* = 1,65 Hz, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,02 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H), 5.03 (quint., *J* = 6.96 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 2,20 Hz, 2H), 2,88 (sept., *J* = 6,69 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,77 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,95, 6H); EM (Electronebulización): *m/z* 299,3 (*M*+*H*).

EJEMPLO 13



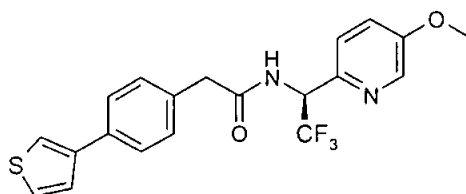
(2*S*)-2-(2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida

A una solución de 0,70 g (2,87 mmol) de ácido (*S*)-(+)-2-fluoro-alfa-metil-4-bifenilacético en 6.00 ml de DMF se le añadieron 0,60 g (3,15 mmol) de cloruro de (1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanaminio, 0,51 g (3,73 mmol) de HOAT, 0,71 g (3,73 mmol) de EDC y 1,50 ml (8.60 mmol) de DIEA. Después de 2,00 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó tres veces con agua y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (1 x 14 cm gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 30 - 65%:hexano) produjo (2*S*)-2-(2-fluoro-1,1'-

191

bifenil-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,19 (m, 1H); 7,56-7,54 (m, 2H); 7,46-7,34 (m, 4H); 7,20-7,14 (m, 4H); 6,78 (d a, 1H, $J = 7,33$ Hz); 5,09 (m, 1H); 3,85 (s, 1H); 3,60 (c, 1H, $J = 7,15$ Hz, 14,29 Hz); 1,53 (d, 3H, $J = 7,14$); 1,37 (d, 3H, $J = 6,77$ Hz). EMAR (EN) masa exacta calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$: 379,1817. Encontrada: 379,1817.

EJEMPLO 14

(*R*)[(1*S*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metilpropano-2-sulfonamida

Se añadió TMSCF_3 en THF (12 ml, 24 mmol) a una mezcla de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(5-metoxipiridin-2-il)metileno]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,4 g, 10 mmol) y TBAT (10,8 g, 22 mmol) en THF (100 ml) a -55°C . La mezcla de reacción se agitó a -55°C durante 10 min y se aumentó hasta -30°C durante 2 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, produciendo (*R*)[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina: Se añadió (*R*)[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,9 g, 2,9 mmol) a HCl en MeOH (20 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después el disolvente se evaporó. Al residuo se le añadieron agua y éter y después la fase orgánica se separó. La fase acuosa restante se evaporó, dando 0,67 g de clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina. ^1H RMN: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,59 (a, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,63 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

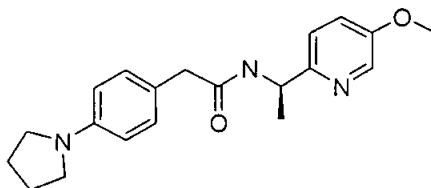
2-[4-(3-tienil)fenil]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida: A una solución de 0,04 g (0,18 mmol) de ácido [4-(3-tienil)fenil]acético en 0,75 ml de DMF se le añadieron 0,06 g (0,2 mmol) de clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina,

142

0,1 ml (0,6 mmol) de trietilamina, 0,03 g (0,2 mmol) de HOAt y 0,05 g (0,2 mmol) de EDC y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La purificación (sin tratamiento) por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente lineal de CH₃CN del 5 al 95%/H₂O durante 30 min, TFA al 0,05% añadido, C18 SunFire 19 x 150 mm) produjo 2-[4-(3-tienil)fenil]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida, espec. de masas de alta resolución calc. para C₂₀H₁₇F₃N₂O₂S 407,1036, encontrado 407,1043. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, 1H, J = 2,84 Hz); 7,58 (d, 2H, J = 8,33 Hz); 7,46 (t, 1H, J = 2,10); 7,39 (d, 2H, J = 2,10 Hz); 7,30 (m, 3H); 7,22 (dd, 1H, J = 2,93 y 8,60 Hz); 5,73 (dc, 1H, J = 7,14 y 7,14 Hz); 3,86 (s, 3H); 3,70 (s, 2H)

10

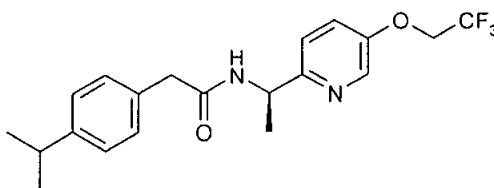
EJEMPLO 15

*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)acetamida

A una suspensión de ácido (4-pirrolidin-1-ilfenil)acético (Patente de Estados Unidos 3.641.040) (0,50 g, 2,4 mmol), clorhidrato de (1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etilamina (0,57 g, 3,0 mmol) y HATU (1,2 g, 3,1 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,7 ml, 9,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró y el residuo en bruto se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre MgSO₄ y se purificó por cromatografía de fase normal (EtOAc al 10-100%/hexanos), dando *N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)acetamida en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (m, 1H), 7,11 (m, 4H), 6,54 (m, 3H), 5,09 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,48 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 2,01 (m, 4H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 340,4 (M⁺H)

25

EJEMPLO 16



193

2-(4-isopropilfenil)-N-[(1*R*)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida

A una suspensión de 2-metil-5-hidroxipiridina (10,5 g, 96,0 mmol) y carbonato de cesio (36,1 g, 111 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroetil-trifluorometanosulfonato (25,7 g, 111 mmol) durante 30 min. La reacción era exotérmica y la
5 mezcla, que se volvió de color pardo oscuro, se agitó durante 1 h más. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando 2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina en forma de un aceite oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (Electronebulización): m/z 192,1 (M^+H).

10 A una solución de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (30,0 g, 157 mmol) en cloroformo (350 ml) se le añadió mCPBA (50,0 g, 212 mmol, pureza del 73%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Durante la adición del mCPBA, la reacción se volvió de color pardo oscuro a rojo pálido y se desprendió algo de calor, así que el matraz de reacción se sumergió en un baño de agua a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 h, la
15 reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (500 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando *N*-óxido de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (Electronebulización): m/z 208,1 (M^+H). Una solución de *N*-óxido de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (32,5 g, 157 mmol) en anhídrido
20 acético (100 ml) se calentó a 100°C durante 1 h. El análisis por CL/EM de la mezcla de reacción indicó que todo el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró hasta ~1/3 de su volumen y se diluyó con metanol (150 ml). Después, a la mezcla agitada vigorosamente se le añadió muy lentamente carbonato potásico (130 g, 941 mmol) (Precaución: desprendimiento intenso de gas). El análisis por CL/EM después de 30 min sólo indicó la presencia del alcohol
25 deseado. A la mezcla se le añadió agua (200 ml) y el metanol restante se retiró en el evaporador rotatorio. La solución acuosa restante se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-95%/Hexanos), dando (5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metanol (21 g, 64%) en forma de un aceite de color amarillento; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)
30 δ 8,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,41 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,50 (s a,

7944

- 1H); EM (Electronebulización): m/z 208,1 (M^+H). A una solución de (5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metanol (21,0 g, 101 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió una solución acuosa al 15% de KBr (20 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato (85 ml). La mezcla bifásica se enfrió en un baño de hielo y se añadió TEMPO (792 mg, 5,07 mmol).
- 5 Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota lejía disponible en el mercado (100 ml, NaOCl ~6,15%, 115 mmol) durante 30 min. El análisis por CL/EM de la fase orgánica indicó la principalmente el aldehído deseado pero también un poco de alcohol restante. Se añadieron gota a gota 15 ml más de lejía para completar la reacción. La mezcla se vertió en un embudo de decantación y la fase orgánica se separó directamente en un matraz para la siguiente reacción;
- 10 EM (Electronebulización): m/z 206,1 (M^+H). A una solución en diclorometano de 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxaldehído (19 g, 93 mmol) se le añadió $CuSO_4$ (37,1 g, 233 mmol) seguido de (*R*)-2-metil-2-propanosulfinamida (11,3 g, 93 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-75%/Hexanos),
- 15 dando (*R*)-2-metil-*N*-[(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metileno]propano-2-sulfinamida (19 g, 66%) en forma de un sólido escamoso; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 2,8 Hz y 8,8 Hz, 1H), 4,48 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H); EM (Electronebulización): m/z 309,2 (M^+H). A una solución enfriada a -78°C de (*R*)-2-metil-*N*-[(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metileno]propano-2-sulfinamida (12,4 g,
- 20 40,2 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 M, 60 ml, 84 mmol). Se añadió el reactivo de Grignard a tal velocidad que la temperatura interna de la reacción nunca aumentara a más de -75°C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1 h y después se calentó a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo una vez con
- 25 EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, dando un aceite en bruto. El análisis por 1H RMN indicó una proporción diastereomérica ~16:1 de productos que se separaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100%/hexanos), dando (*R*)-2-metil-*N*-[(1*R*)-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]propano-2-sulfinamida (12 g, 92%) en forma de un aceite de color amarillo pálido; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, J =
- 30 2,8 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 4,55-4,59 (m, 2H), 4,39 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz,

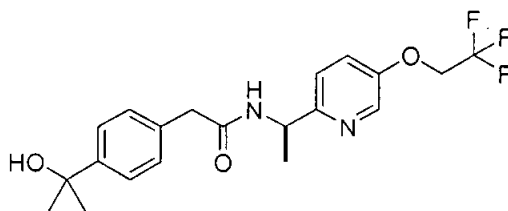
3H), 1,25 (s, 9H); EM (Electronebulización): m/z 325,3 (M^+H). A una solución de (R)-2-metil-*N*-[(1*R*)-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]propano-2-sulfinamida (11,8 g, 36,4 mmol) en MeOH (40 ml) se añadió HCl en éter (2 M, 50 ml, 100 mmol). Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, dando un aceite de color amarillo. Después, el

5 aceite agitó con éter, generando un sólido de color blanco que se filtró y se secó a alto vacío, dando (R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etilamina en forma de la sal *bis*-clorhidrato; EM (Electronebulización): m/z 221,1 (M^+H). A una suspensión de (R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etilamina *bis*-HCl (9,0 g, 31 mmol), ácido 4-isopropilfenilacético (6,0 g, 34 mmol), EDC (7,0 g, 37 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,0 g, 37 mmol) en DMF (50

10 ml) se añadió diisopropiletilamina (21,5 ml, 123 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se añadió lentamente a agua agitada vigorosamente (500 ml), generando un precipitado de color blanco que se filtró y se secó. El sólido resultante se recrystalizó en hexano (~3 g de sólido/200 ml de hexano), dando 2-(4-isopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida (9,7 g, 83%) en forma de un sólido de color

15 blanco; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 6H), 6,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,37 (c, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,87-2,93 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H); EM (Electronebulización): m/z 381,3 (M^+H).

EJEMPLO 17



20 2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-*N*-[(1*R*)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida

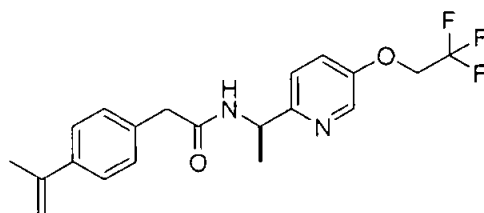
A una suspensión de ácido [4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]acético (266 mg, 1,37 mmol), *bis*-clorhidrato de (1*R*)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etilamina (400 mg, 1,37 mmol), EDC (315 mg, 1,64 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (224 mg, 1,64 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (741 μ l, 4,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

25 temperatura ambiente durante una noche, después se concentró hasta ~5 ml y se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml). La solución se lavó con agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró

796

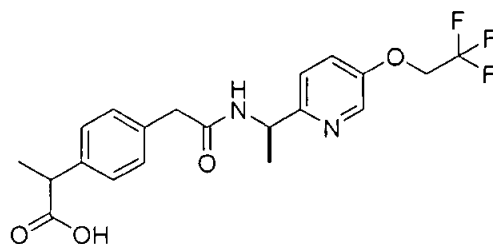
y se purificó por cromatografía de fase normal (EtOAc al 15-100%/Hexanos), dando 270 mg (50%) de 2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,20 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,22 (m, 4H), 6,68 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 5,11 (quint. *J* = 6,96 Hz, 1H), 4,38 (c, *J* = 8,00 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,40 (d, *J* = 6,77 Hz, 3H); EM (Electronebulización): *m/z* 397,3 (M+H).

EJEMPLO 18

2-(4-isopropenilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida

Una mezcla de 2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida (400 mg, 1,01 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (38,4 mg, 0,202 mmol) en tolueno (4,5 ml) se calentó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal (EtOAc al 20-100%/Hexanos), dando 316 mg (83%) de 2-(4-isopropenilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,21 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,64 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,37 (c, *J* = 7,94 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,77 Hz, 3H); EM (Electronebulización): *m/z* 379,5 (M+H).

EJEMPLO 19

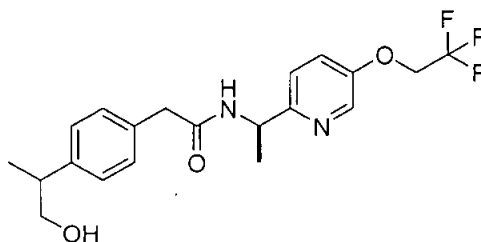


Ácido 2-{4-[2-oxo-2-(((1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-2-il]etil)amino)etil]fenil}-propiónico

Una suspensión de ácido 2-(4-bromometil)fenilpropiónico (2,0 g, 8,2 mmol) y cianuro potásico (1,6 g, 24,7 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (2 ml) se calentó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y el EtOH se retiró a presión reducida. La mezcla acuosa restante se extrajo una vez con EtOAc y después se acidificó cuidadosamente con HCl 2 N hasta que se alcanzó un valor de pH de ~3. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando ácido 2-[4-(cianometil)fenil]propiónico con una pureza de ~90%. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. Una mezcla de ácido 2-[4-(cianometil)fenil]propiónico (1,4 g, 7,4 mmol) en MeOH (8 ml) y NaOH acuoso (5 N, 8 ml, 40 mmol) se calentó a 85°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el MeOH se retiró a presión reducida y la fase acuosa restante se extrajo una vez con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 2 N hasta un valor de pH de ~2 para generar un precipitado que se filtró y se secó al vacío, produciendo ácido 2-[4-(carboximetil)fenil]propiónico (1,1 g, 71%) en forma de un sólido de color blanquecino; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (s a, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 3,61 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3H); EM (Electronebulización): *m/z* 163,1 (M-CO₂H). A una suspensión de *bis*-HCl de (*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-2-il]etanamina (0,39 g, 1,3 mmol), ácido 2-[4-(carboximetil)fenil]propiónico (0,35 g, 1,7 mmol), EDC (0,35 g, 1,8 mmol) y 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (0,25 g, 1,8 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,7 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando un aceite en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando sal mono-TFA del ácido 2-{4-[2-oxo-2-(((1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridina-2-il]etil)amino)etil]fenil}propiónico en forma de una espuma; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 4H), 4,88-4,93 (m, 1H), 4,85 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 3,62 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 1,35 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 7,6 Hz, 3H); EM (Electronebulización): *m/z* 411,4 (M⁺H).

198

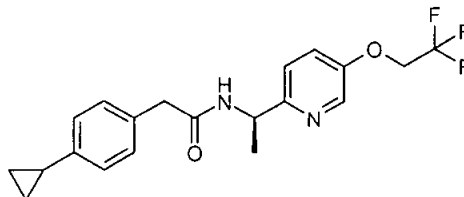
EJEMPLO 20



2-[4-(2-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-[(1R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida

- Un vial para microondas se cargó con 2-(4-isopropenilfenil)-N-{(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida (300 mg, 0,793 mmol) y THF (500 µl). La solución se enfrió a 0°C y se añadió complejo de borano y tetrahidrofurano (1,19 ml, 1,19 mmol) mediante una jeringa. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se añadió gota a gota NaOH (5 M, 634 µl, 3,17 mmol), seguido de la lenta adición de peróxido de hidrógeno (al 30% en peso en agua, 991 µl, 8,72 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y agua (30 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía de fase normal (EtOAc al 20-100%/Hexanos), dando 133 mg (42%) de 2-[4-(2-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-{(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,20 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 7,21 (m, 6H), 6,69 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 5,10 (quint, J=6,96 Hz, 1H), 4,38 (c, J = 8,00, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,96 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,67 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,96 Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 397,4 (M+H). Los dos diastereómeros podían separarse por HPLC quiral en las siguientes condiciones: Columna: ChiralPak AD (4,6 mm x 250 mm, 10 u), Disolvente: Hex/EtOH/MeOH (85/7,5/7,5), 1 ml/l de dietilamina, Caudal: 1 ml/min. Tiempos de retención: 11,3 y 12,8 min

EJEMPLO 21

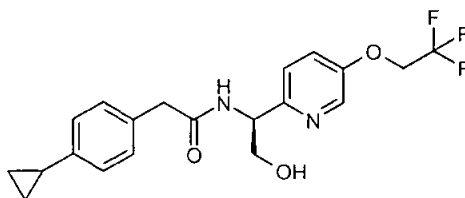


2-(4-Ciclopropilfenil)-N-[(1R)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)oxo]piridin-2-il}etil]acetamida

A un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron 4-bromofenilacetato de etilo (25,00 g, 103,0 mmol), ácido ciclopropilborónico (11,48 g, 134,0 mmol), triciclohexil fosfina (2,880 g, 10,28 mmol) y K_3PO_4 (76,00 g, 360,0 mmol) en un disolvente mixto de 420 ml de tolueno/ H_2O (20:1). En atmósfera de nitrógeno, se añadió acetato de paladio (II) (1,154 g, 5,140 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (400 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío, dando 19,00 g de un aceite de color amarillo-pardo en forma del producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 5-18% en hexanos, gradiente) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (16,20 g, 77,0%). 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,164 (d, J = 8,25 Hz, 2H); 7,021 (m, 2H); 4,133 (c, J = 7,14 Hz, 2H); 3,556 (s, 2H); 1,867 (m, 1H); 1,242 (t, J = 7,14 Hz, 3H); 0,936 (m, 2H); 0,669 (m, 2H); EM (Electronebulización): m/z 205,1 ($M+H$). A una solución de 4-ciclofenilacetato de etilo (16,20 g, 79,00 mmol) en metanol (100,0 ml) se le añadió gota a gota una solución en agua de LiOH 1,0 N (100,0 ml, 100,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. La solución restante se valoró gota a gota con HCl 1,0 N mientras se agitaba a $pH \leq 2$. Se recogió por filtración un precipitado de color blanco y se lavó con agua destilada. Se secó al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13,80 g, 99,0%). 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,149 (d, J = 8,25 Hz, 2H); 7,022 (dd, J = 1,74 Hz, J = 8,24 Hz, 2H); 3,581 (s, 2H); 1,864 (m, 1H); 0,935 (m, 2H); 0,666 (m, 2H); EM (Electronebulización): m/z 177,1 ($M+H$). A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron ácido 4-ciclopropil-fenilacético (1,040 g, 5,902 mmol), diclorhidrato de (1*R*)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)oxo]piridin-2-il}etilamina (1,730 g, 5,902 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (1,131 g, 5,902 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,803 g, 5,902 mmol) y trietilamina (1,645 ml, 11,80 mmol) en 20,0 ml de CH_2Cl_2 . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4

anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-50%/Hexanos) dio 2-(4-Ciclopropilfenil)-*N*-((1*R*)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)oxo]piridin-2-il}etil)acetamida en forma de un sólido de color blanco (2,000 g, 90%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,210 (d, *J* = 2,74 Hz, 1H); 7,195 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H); 7,172 (s, 1H); 7,147 (m, 2H); 7,040 (m, 2H); 6,590 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H); 5,103 (dc, *J* = 7,15 Hz, 1H); 4,374 (dd, *J* = 7,88 Hz, *J* = 8,05 Hz, 2H); 3,534 (dd, *J* = 1,10 Hz, *J* = 15,93 Hz, 2H); 1,886 (m, 1H); 1,380 (d, *J* = 6,77 Hz, 3H); 0,960 (m, 2H); 0,683 (m, 2H); EM (Electronebulización): *m/z* 379,1 (M+H).

EJEMPLO 22



2-(4-ciclopropilfenil)-*N*-{(1*S*)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida
A una mezcla de 2-metil-*N*-{(1*E*)-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-

il]metilideno}propano-2-sulfinamida (10,0 g, 32,4 mmol) y tetrahidrofurano (150 ml) a -78°C se le añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio 1,0 M en tetrahidrofurano (58,4 ml, 58,4 mmol), manteniendo la temperatura durante la adición por debajo de -70°C. La reacción se agitó a -78°C durante una hora. Para completar la reacción, se requirió una cantidad adicional de bromuro de vinilmagnesio 1,0 M (19,4 ml, 19,4 mmol). Después, la reacción se interrumpió vertiendo la mezcla en una solución fría de NH₄Cl saturado (800 ml) y acetato de etilo (600 ml) con agitación vigorosa a 0°C. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si₂O, acetato de etilo al 25-100% en hexanos, gradiente), dando 2-[(1*R*)-1-[(*tert*-butilio)amino]prop-2-enil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina en forma de un sólido de color blanco (8,10 g, 73,5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 5,92-5,83 (m, 1H), 5,34 (dd, *J* = 16 Hz y 33 Hz, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,39 (c, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H); EM (Electronebulización): *m/z* 337,1 (M+H).

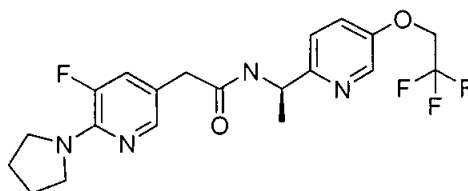
Se burbujeó ozono a través de una mezcla de (*R*)-2-metil-*N*-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-2-il)metileno]propano-2-sulfinamida (8,10 g, 24,1 mmol) en una mezcla 1:1 de diclorometano y metanol (96 ml) a -78°C hasta que no se observó material de partida por CL/EM. Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante quince minutos. A la solución se le añadió en porciones borohidruro sódico (3,64 g, 96,0 mmol) durante diez minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se lavó con salmuera (2 x 60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando un aceite. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 50-100% en hexanos, seguido de metanol al 0-10% en acetato de etilo, gradiente) dio *N*-{(1*S*)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un sólido de color blanco (5,10 g, 61,6%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 2,8 Hz y 8,4 Hz, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,39 (c, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 1,27 (s, 9H); EM (Electronebulización): *m/z* 341,1 (M⁺H).

A una solución de *N*-{(1*S*)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,84 g, 11,3 mmol) y metanol (50 ml) se le añadió HCl 2,0 N en éter (45,1 ml, 90 mmol). La reacción se agitó durante una hora y se concentró, dando diclorhidrato de (2*S*)-2-amino-2-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etanol en forma de una espuma de color blanco (3,49 g, 100%). EM (Electronebulización): *m/z* 237,1 (M⁺H). A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron ácido 4-ciclopropilfenilacético (1,79 g, 10,2 mmol), diclorhidrato de (2*S*)-2-amino-2-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etanol (3,14 g, 10,2 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,34 g, 12,2 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,66 g, 12,2 mmol) y trietilamina (4,25 ml, 30,5 mmol) en 68 ml de dimetilformamida. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío, dando un aceite. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 50-100%/Hexanos, gradiente) dio 2-(4-ciclopropilfenil)-*N*-{(1*S*)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-

202

trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida en forma de un sólido de color amarillo claro (3,00 g, 75%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 2,4$ Hz y 6,8 Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 5,07-4,99 (m, 1H), 4,63 (c, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,89-1,84 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,64 (m, 2H); EM (Electronebulización): m/z 395,2 (M^+H).

EJEMPLO 23



2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida

Una solución de 2,3-difluoro-5-yodo piridina (*J. Org. Chem* 2005, 70, 3039) (13 g, 37.8 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,5 g) y Et_3N (25 g, 0,25 mol) en MeOH (200 ml) se mezcló en un autoclave cerrado herméticamente. Después de reemplazar el aire del autoclave por CO, la presión se ajustó a 0.3 Mpa y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró por succión, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una columna, produciendo 5-fluoro-6-metoxinicotinato de metilo en forma de un sólido de color blanco (4 g, 57,5%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, $J = 2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,56 (dd, $J_1 = 10,4$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H, Ar-H), 4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,92 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$)

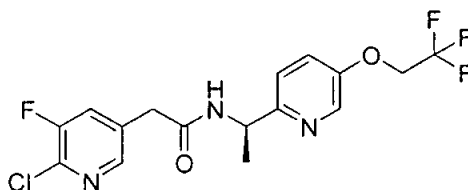
Una mezcla de 5-fluoro-6-metoxinicotinato de metilo (3,5 g, 18,9 mmol) y KOH (4,2 g, 61,5 mmol) en MeOH (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la concentración, el residuo se disolvió en agua y la solución obtenida se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó a $\text{pH} = 1$ con ácido clorhídrico diluido, se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, produciendo ácido 5-fluoro-6-metoxinicotínico (3,2 g, 98%) en forma de un sólido de color blanco. A una solución enfriada con hielo seco de ácido 5-fluoro-6-metoxinicotínico (3,5 g, 20,5 mmol) y Et_3N (2,3 g, 22,8 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió lentamente cloroformiato de isobutilo (3,1 g, 22,7 mmol) para mantener la temperatura de reacción por debajo de -20°C. Después de agitar la mezcla durante 1 h a la misma temperatura, se le añadió hielo-agua, la mezcla resultante se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, produciendo 5,5 g de isobutylcarbonato de (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)carbonilo en forma de un aceite de color amarillo (98%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J = 2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,90 (dd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H, Ar-H), 4,11 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,73 (m, 2H, $-\text{OCH}_2$), 2,09 (m, 1H, $-\text{CH}$), 0,98 (m, 6H, $-\text{CH}_3$). Una mezcla de isobutylcarbonato de (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)carbonilo (3,7 g, 13,6 mmol) y CH_2N_2 -éter (30 mmol) se agitó durante 5 h a -40°C y después durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua, la mezcla resultante se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna, produciendo 3 g de 2-diazo-1-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)etanona (al 90%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (d, $J = 2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,79 (dd, $J_1 = 10,4$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H, Ar-H), 5,85 (s, $-\text{CH}$), 4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). Una mezcla de 2-diazo-1-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)etanona (6 g, 30,8 mmol) en EtOH (100 ml) se calentó a 40°C , después se le añadió AgOAc (2 g, 12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2 h. Después de la filtración, la torta de filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una columna, produciendo 2,5 g de (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)acetato de etilo en forma de un sólido (38,5%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H, Ar-H), 4,16 (c, $J = 7,8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,00 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,54 (s, 2H, Ar- CH_2), 1,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$). Una mezcla de etil (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)acetato (2,5 g, 11,7 mol), PCl_3 (5 g, 24 mmol) y DMF (0,5 ml) en POCl_3 (20 ml) se agitó durante una noche a 80°C . Después de la concentración para retirar el exceso de POCl_3 , el residuo se vertió en hielo-agua (100 ml) y la solución se neutralizó a $\text{pH} = 7$ con NaOH ac. diluido y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, el residuo se purificó mediante una columna, produciendo 1,5 g de etil (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetato en forma de un aceite (60%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,50 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H, Ar-H), 4,19 (c, $J = 8,8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,63 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 1,27 (t, $J = 8,8$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$). Una solución de etil (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetato (1,5 g, 6,9 mmol) en HCl conc. (30 ml) se agitó a 120°C durante 5 h. Después de la concentración, el residuo se vertió en agua (50 ml), y la mezcla resultante se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavó con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, produciendo 0,8 de ácido (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acético (61,2%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Ar-H), 7,51 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H, Ar-H), 3,70 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). Una mezcla de ácido (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acético (2 g, 10,6 mmol) y pirrolidina (2,2 g, 31,7 mmol) en dioxano (50 ml) se agitó a 110°C durante una noche. Después de la concentración, el residuo se purificó

204

por *prep.* HPLC, produciendo 1,2 g (20%) de sal TFA del ácido (5-fluoro-6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)acético en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN(400 MHz CDCl_3) δ 10,11 (a, 3 H, COOH), 7,77 (s, 1H, Ar-H), 7,54 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, Ar-H), 3,80 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,49 (m, Ar- CH_2), 2,09 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$). A un matraz de fondo redondo de 15 ml equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron ácido (5-fluoro-6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)acético (45,9 mg, 0,21 mmol), sal *bis*-clorhidrato de (*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-2-il]etilamina (60,0 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (47,1 mg, 0,25 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (33,4 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,61 mmol) en 2,0 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa de fase inversa, dando sal *bis*-TFA de 2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida en forma de un aceite (53,0 mg, 39,2%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,79 (dd, $J = 2,8$ Hz y 8,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,6$ Hz y 14 Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,04 (c, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,71 (c, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,56(s, 2H), 2,11-2,05 (m, 4H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 427,1 (M^+H).

EJEMPLO 24

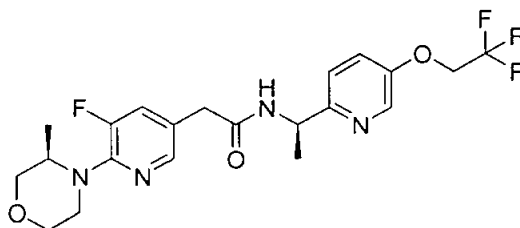
20 2-(6-cloro-5-fluoropiridina-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron ácido 2-(6-cloro-5-fluoropiridina-3-il)acético (190,0 mg, 1,000 mmol), diclorhidrato de (1*R*)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroetil)oxo]piridin-2-il]etilamina (293,0 mg, 1,000 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (192,0 mg, 1,000 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (136,0 mg, 1,000 mmol) y trietilamina (0,2790 ml, 2,000 mmol) en 10,0 ml de CH_2Cl_2 . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (15 ml).

Se añadieron hexanos mientras se agitaba hasta que se hizo ligeramente turbia. Cristalizó gradualmente un cristal de color blanco en la pared del matraz. La mezcla se dejó reposar durante una noche. El disolvente se decantó y el cristal se lavó con hexanos (3 x 10 ml). Se secó al vacío, dando 2-(6-cloro-5-fluoropiridina-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-

il]etil}acetamida en forma de un sólido de color blanco (286 mg, 73,0%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,263 (d, *J* = 2,65 Hz, 1H); 8,122 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H); 7,547 (dd, *J* = 1,88 Hz, *J* = 8,75 Hz, 1H); 7,256 (dd, *J* = 2,84 Hz, *J* = 8,51 Hz, 1H); 7,199 (d, *J* = 8,52 Hz, 1H); 6,960 (d, *J* = 6,31 Hz, 1H); 5,095 (dc, *J* = 6,77 Hz, 1H); 4,387 (dd, *J* = 7,97 Hz, *J* = 15,93 Hz, 2H); 3,571 (s, 2H); 1,438 (d, *J* = 6,68 Hz, 3H); EM (Electronebulización): *m/z* 492,0 (M+H).

EJEMPLO 25



2-{5-fluoro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-il}-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida

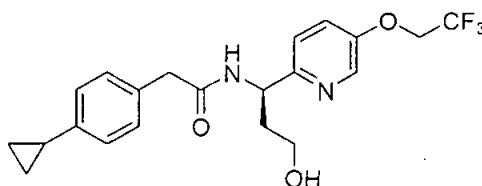
A un recipiente de reacción para microondas cerrado herméticamente que contenía 2-(6-cloro-5-fluoropiridina-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-

il]etil}acetamida (39,20 mg, 0,1000 mmol), clorhidrato de (3*R*)-3-metilmorfolina (16,40 mg, 0,1200 mmol), *rac*-2,2'-*bis*(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (6,230 mg, 10,00 μmol), *tert*-butóxido sódico (25,00 mg, 0,2600 mmol) y Pd₂(dba)₃ (4,580 mg, 5,000 μmol) se le añadió 1,0 ml de tolueno. La mezcla de reacción se sometió a radiación con microondas a 120°C durante 15,0 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (2,0 ml). La suspensión se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 2,0 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título (6,400 mg, rendimiento del 14,0%) 2-{5-fluoro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-il}-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,419 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H); 8,270 (d, *J* = 7,14 Hz, 1H); 7,917 (s, 1H); 7,627 (dd, *J* = 2,84 Hz, *J* = 8,70 Hz, 1H); 7,557 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H);

7.361 (dd, $J = 0,65$ Hz, $J = 13,74$ Hz, 1H); 5,161 (dc, $J = 7,14$ Hz, 1H); 4,508 (m, 2H); 4,159 (m, 1H); 3,961 (d, $J = 11,53$ Hz, 1H); 3,831 (dd, $J = 3,03$ Hz, $J = 11,45$ Hz, 1H); 3,690 (m, 2H); 3,537 (m, 2H); 3,485 (s, 2H); 1,559 (d, $J = 7,14$ Hz, 3H); 1,286 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 457,2 ($M+H$).

5

EJEMPLO 26



2-(4-ciclopilfenil)-N-[(1R)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil]acetamida

A una solución enfriada a -78°C de (R)-2-metil-N-[(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metileno]propano-2-sulfinamida (25,3 g, 82 mmol) en THF (1000 ml) se le añadió cloruro de alilmagnesio (2,0 M en THF, 59,5 ml, 119 mmol). Se añadió el reactivo de Grignard a tal
10 velocidad que la temperatura interna de la reacción nunca aumentó por encima de -70°C .

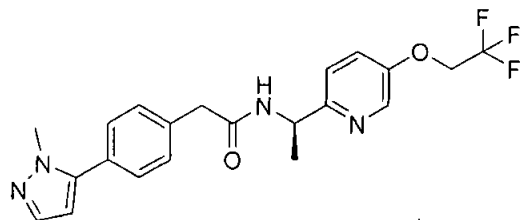
Después de que se completara la adición del reactivo de Grignard, la mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc.

15 La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando un aceite en bruto. El análisis por ^1H RMN indicó una proporción diastereomérica de $\sim 3:1$ de productos que se separaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100%/hexanos), dando 2-metil-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfinamida (19,4 g, 67%) en forma de un aceite de color amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,07-7,25 (m, 2H), 5,64-5,74 (m, 1H), 5,01-5,30 (m, 2H) 4,60 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,46 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,38 (c, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,56-2,61 (m, 2H), 1,25 (s, 9H); EM
20 (Electronebulización): m/z 350,8 (M^+ H). Una solución de 2-metil-N-[(1R)-1-[5-(2,2,2-

trifluoroetoxi)piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfinamida (11,6 g, 33,0 mmol) en metanol (300 ml) y CH_2Cl_2 (300 ml) se enfrió a -78°C . Se burbujeó ozono en la mezcla de reacción hasta
25 que la solución se volvió de color azul pálido (30 minutos). Después, la fuente de ozono se retiró y se añadió NaBH_4 (6,24 g, 165 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (200 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se

concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40-100%/hexanos), dando *N*-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-2-il]propil}-2-metilpropano-2-sufinamida (8,9 g, 78%) en forma de un sólido pardo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,11-7,34 (m, 2H), 4,57-4,69 (m, 2H), 4,39 (c, J = 7,9 Hz, 2H), 3,67-3,80 (m, 2H), 2,46 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,04 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 1,26 (s, 9H); EM (Electronebulización): *m/z* 354,8 (M⁺H). A una solución de *N*-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-2-il]propil}-2-metilpropano-2-sufinamida (1 g, 2,8 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl en éter (2 M, 3,1 ml, 6,2 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, dando un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se hizo espuma a alto vacío y se trituroó con éter etílico (100 ml), dando (3*R*)-3-amino-3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propan-1-ol en forma de la sal *bis*-clorhidrato; EM (Electronebulización): *m/z* 250,9 (M⁺H). A una suspensión de (3*R*)-3-amino-3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propan-1-ol *bis*-HCl (0,91 g, 2,8 mmol), ácido 4-ciclopropilfenilacético (0,50 g, 2,8 mmol), EDC (0,65 g, 3,4 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,46 g, 3,4 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió diisopropiletilamina (2,85 ml, 16,3 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-100%/hexanos), dando 2-(4-ciclopropilfenil)-*N*-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida (0,87 g, 76%) en forma de un sólido ceroso incoloro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,04-7,26 (m, 6H), 5,18-5,24 (m, 1H), 4,39 (c, J = 7,9 Hz, 2H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,50-3,65 (m, 4H), 1,86-2,01 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 1H), 0,94-0,99 (m, 2H), 0,67-0,71 (m, 2H); EM (Electronebulización): *m/z* 408,9 (M⁺H).

EJEMPLO 27

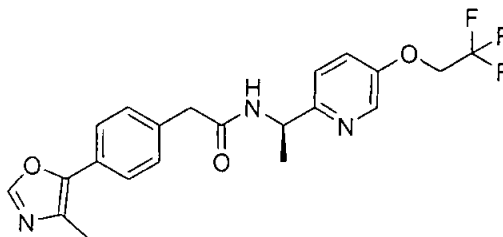


2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-N-[(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]acetamida

A una solución a 5°C de 5,00 ml (60,9 mmol) de *n*-metilpirazol en 100 ml de THF se le añadieron gota a gota 381 ml (60,9 mmol) de *n*-BuLi 1,6 M en hexanos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. Se añadieron 18,4 ml (79,0 mmol) de borato de isopropilo.

- 5 Después de 1,00 h a -78°C, la mezcla de reacción se inactivó con 12,0 ml de HCl 2 N. La solución resultante se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El material en bruto resultante se disolvió en 111 ml de THF. Se añadieron 6,57 g (55,6 mmol) de pincol y 1,00 g de tamices moleculares. Después de 24,0 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en 100 ml hexanos, se lavó dos veces
- 10 con agua, se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío, produciendo 5,90 g (51%) de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,45(d, 1H, J = 1,92); 7,67 (d, 2H, J = 1,92 Hz); 4,04 (s, 3H); 1,35 (s, 12H). ESMS+I para C₁₀H₁₇BN₂O₂: 209,1. A un recipiente cerrado herméticamente que contenía 9,20 g (19,8 mmol) de 2-(4-yodofenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida, 4,95 g (23,8
- 15 mmol) de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, 0,133 g (0,476 mmol) de triciclohexilfosfina y 0,181 g (0,198 mmol) de Pd₂(dba)₃ se le añadieron 52,8 ml de dioxano y 26,5 ml de K₃PO₄ 1,27 M. Después de 12,0 h a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía
- 20 ultrarrápida (1 x 14 cm de gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 50 - 100%:hexano). El sólido resultante se recrystalizó en cloruro de *n*-butilo, produciendo 5,00 g (60%) de 2-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,23 (d, 1H, J = 2,74 Hz); 7,51 (d, 1H, J = 1,83 Hz); 7,38 (m, 4H); 7,22 (m, 2H); 6,79 (d a, 1H, J = 7,15 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 2,01 Hz); 5,13 (m, 1H); 4,38 (c, 2H, J = 8,05 Hz); 3,90 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 1,43 (d, 3H, J = 6,78). EMAR (EN) masa exacta calc. para C₂₁H₂₁F₃N₄O₂: 419,1682. Encontrada: 419,1690.

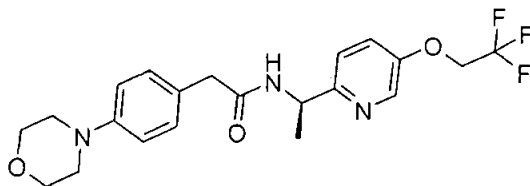
EJEMPLO 28



- 30 2-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida

A una solución de 3,00 g (14,0 mmol) de ácido 4-bromofenilacético en 25,0 ml de DMF se le añadieron 3,60 g (27,9 mmol) de ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico, 6,80 g (20,9 mmol) de carbonato de cesio, 4,1 g (14,0 mmol) de cloruro de tetrabutilamonio monohidrato y 0,400 g (0,700 mmol) de *bis*(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0). Después de 3,00 h a 140°C, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con ácido cítrico al 10%, se lavó dos veces con agua y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (CH₃CN al 5 → 95%/H₂O durante 20 min. TFA al 0,05% añadido. C18 50 x 150 mm) produjo 0,730 g (24%) de ácido [4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]acético. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,14 (s, 1H); 7,61 (d, 2H, *J* = 8,32 Hz); 7,41 (d, 2H, *J* = 8,33 Hz); 3,65 (s, 2H); 2,41 (s, 3H). ESMS+1 para C₁₂H₁₁NO₃: 218,1. A una solución de 0,725 g (3,34 mmol) de ácido [4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]acético en 7,00 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron 0,978 g (3,34 mmol) de dicloruro de 2-[(1*R*)-1-amonioetil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridinio, 0,591 g (4,34 mmol) de HOAT, 0,832 g (4,34 mmol) de EDC y 1,75 ml (10,0 mmol) de DIEA. Después de 24,0 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó tres veces con agua y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (1 x 14 cm de gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 20 - 100%:hexano) produjo 0,720 g (51,4%) de 2-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,22 (d, 1H, *J* = 2,38 Hz); 7,83 (s, 1H); 7,59 (dd, 2H, *J* = 1,83 Hz, 6,59 Hz); 7,36 (d, 2H, *J* = 8,42 Hz); 7,22 (m, 2H); 6,72 (d a, 1H, *J* = 7,51 Hz); 5,12 (m, 1H); 4,38 (c, 2H, *J* = 8,06 Hz); 3,62 (s, 2H); 2,45 (s, 3H); 1,41 (d, 3H, *J* = 6,78). EMAR (EN) masa exacta calc. para C₂₁H₂₀F₃N₃O₃: 420,1540. Encontrada: 420,1530.

EJEMPLO 29

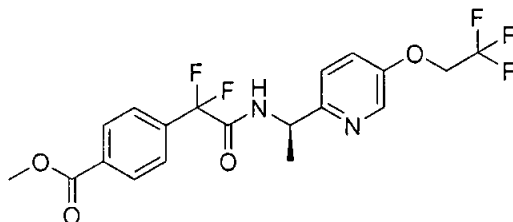
25 2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida

A un recipiente de reacción para microondas cerrado herméticamente que contenía 4-bromofenilacetato de etilo (1,220 g, 5,019 mmol), morfina (0,5250 ml, 6,002 mmol),

2-(díciclohexilfosfíno)-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (154,0 mg, 0,3760 mmol), K_3PO_4 (1,491 g, 7,026 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (230,0 mg, 0,2510 mmol) se le añadieron 3,0 ml de éter dimetílico de etilenglicol. La mezcla de reacción se sometió a radiación con microondas a 120°C durante 20,0 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (20,0 ml). La suspensión se
 5 filtró, se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 10,0 ml) y el filtrado se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 5-40% en hexanos, gradiente) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (470,0 mg, 37%). 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,193 (m, 2H); 6,872 (m, 2H); 4,272 (c, $J = 7,14$ Hz, 2H); 3,853 (m, 2H);
 10 3,533 (s, 2H); 3,140 (m, 2H); 1,247 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 250,1 (M+H). A una solución de 4-(morfin-4-il)fenilacetato de etilo (450,0 mg, 1,805 mmol) en metanol (5,0 ml) se le añadió gota a gota una solución en agua de LiOH 1,0 N (2,707 ml, 2,707 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 (20,0 ml). A la suspensión se le
 15 añadió gota a gota HCl conc. hasta que se disolvió la mayor parte del sólido de color blanco. La solución se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró. Se secó al vacío, produciendo el compuesto del título ácido 4-(morfin-4-il)fenilacético en forma de un sólido de color blanco (360,0 mg, 90%). 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,61 (d, $J = 8,61$ Hz, 2H); 7,517 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H); 4,140 (t, $J = 4,67$ Hz, 4H); 3,713 (s, 2H); 3,699 (t, $J = 19,60$ Hz, 4H); EM
 20 (Electronebulización): m/z 222,1 (M+H). La 2-(4-morfolin-4-ilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 28. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,214 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H); 7,208 (dd, $J = 2,75$ Hz, $J = 8,60$ Hz, 1H); 7,171 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H); 7,170 (d, $J = 8,43$ Hz, 2H); 6,884 (m, 2H); 6,575 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H); 5,109 (dc, $J = 7,14$ Hz, 1H); 4,376 (dd, $J = 7,97$ Hz, $J = 15,97$ Hz, 2H); 3,869 (t, $J = 4,76$
 25 Hz, 4H); 3,510 (dd, $J = 15,93$ Hz, $J = 18,13$ Hz, 2H); 3,156 (t, $J = 4,76$ Hz, 4H); 1,379 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 424,1 (M+H).

EJEMPLO 30

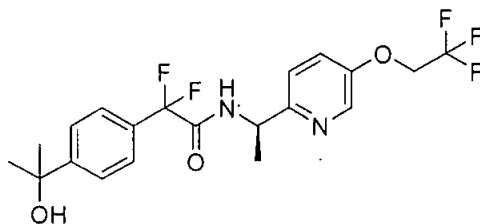
211



4-[1,1-Difluoro-2-oxo-2-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}amino)etil]benzoato de metilo

A una solución de 0,400 g (1,72 mmol) de ácido difluoro[4-(metoxycarbonil)fenil]acético en 3,50 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron 0,560 g (1,90 mmol) de dicloruro de 2-[(1R)-1-amonioetil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridinio, 0,308 g (2,26 mmol) de HOAT, 0,433 g (2,26 mmol) de EDC y 0,911 ml (5,21 mmol) de DIEA. Después de 24,0 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó tres veces con agua y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (1 x 14 cm gel de sílice, gradiente lineal de EtOAc al 0 - 30%:hexano) produjo 0,485 g (65%) de 4-[1,1-difluoro-2-oxo-2-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}amino)etil]-benzoato de metilo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,32 (d, 1H, *J* = 2,84 Hz); 8,10 (d, 2H, *J* = 8,05 Hz); 7,93 (d a, 1H, *J* = 5,95 Hz); 7,71 (d, 2H, *J* = 8,25 Hz); 7,28 (d, 1H, *J* = 2,75 Hz); 7,23 (d, 1H, *J* = 17,12 Hz); 5,19 (m, 1H); 4,41 (c, 2H, *J* = 7,87 Hz); 3,93 (d, 3H, *J* = 0,55 Hz); 1,49 (d, 3H, *J* = 6,68). ESMS+I para C₁₉H₁₇F₅N₂O₄: 433,1.

EJEMPLO 31

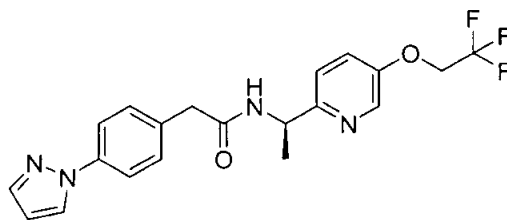


2,2-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)acetamida

A una solución de 0,370 g (0,856 mmol) de 4-[1,1-difluoro-2-oxo-2-((1R)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}amino)etil]benzoato de metilo en 2,00 ml de THF se le añadieron 1,28 ml (3,85 mmol) de bromuro de metilmagnesio 3,0 M en éter. Después de 20,0 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado, se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y

se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (1 x 14 cm gel de sílice, gradiente lineal de MeOH al 0 - 10%:CH₂Cl₂) produjo 0,284 g (77%) de 2,2-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-N-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,32 (d, 1H, *J* = 2,84 Hz); 7,88 (d a, 1H, *J* = 6,23 Hz); 7,57 (c, 4H, *J* = 8,61 Hz); 7,26 (d, 1H, *J* = 8,52 Hz); 7,21 (d, 1H, *J* = 8,51 Hz); 5,11 (m, 1H); 4,41 (c, 1H, *J* = 7,97); 1,58 (s, 6H); 1,49 (d, 3H, *J* = 6,78). ESMS+1 para C₂₀H₂₁F₅N₂O₃: 433,1.

EJEMPLO 32



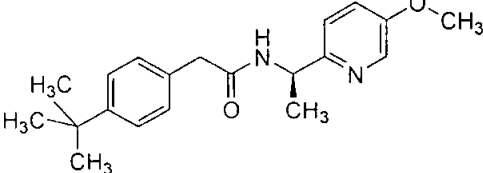
2-[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-N-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética se le añadieron ácido 4-yodofenilacético (1,048 g, 4,000 mmol), diclorhidrato de (1*R*)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)oxo]piridin-2-il}etilamina (1,172 g, 4,000 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,767 g, 4,000 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,544 g, 4,000 mmol) y trietilamina (1,115 ml, 8,000 mmol) en 10,0 ml de CH₂Cl₂. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml). Se añadieron hexanos mientras se agitaba hasta que se hizo turbio. Cristalizó gradualmente un cristal de color blanco en la pared del matraz. La mezcla se dejó en reposo durante una noche. El disolvente se decantó y el cristal se lavó con hexanos (3 x 10 ml). Se secó al vacío, dando 2-(4-yodofenil)-N-((1*R*)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)oxo]piridin-2-il}etil)acetamida en forma de un sólido de color blanco (1,700 g, 92%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,226 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H); 7,657 (d, *J* = 8,33 Hz, 2H); 7,223 (dd, *J* = 2,89 Hz, *J* = 8,57 Hz, 1H); 7,169 (d, *J* = 8,51 Hz, 2H); 7,031 (d, *J* = 8,15 Hz, 2H); 6,736 (d, *J* = 6,87 Hz, 1H); 5,091 (dc, *J* = 7,01 Hz, 1H); 4,387 (dd, *J* = 7,97 Hz, *J* = 15,93 Hz,

2H); 3,513 (s, 2H); 1,400 (d, $J = 6,77$ Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 465,0 (M+H). A un recipiente de reacción para microondas cerrado herméticamente que contenía 2-(4-yodofenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida (116,0 mg, 0,2500 mmol), pirazol (26,00 mg, 0,3750 mmol), salicilaldoxima (7,000 mg, 0,05000 mmol), Cs_2CO_3 (130,0 mg, 0,4000 mmol) y Cu_2O (2,000 mg, 0,01200 mmol) se le añadieron 3,0 ml de CH_3CN . La mezcla de reacción se sometió a radiación con microondas a 150°C durante 20,0 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (2,0 ml). La suspensión se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 2,0 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título (65,00 mg, rendimiento del 64%) 2-[4-(pirazol-1-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,209 (d, $J = 2,56$ Hz, 1H); 7,920 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H); 7,727 (d, $J = 2,47$ Hz, 1H); 7,673 (m, 2H); 7,368 (m, 2H); 7,217 (dd, $J = 2,84$ Hz, $J = 8,51$ Hz, 1H); 7,160 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H); 6,721 (d, $J = 7,14$ Hz, 1H); 6,475 (dd, $J = 2,02$ Hz, $J = 2,38$ Hz, 1H); 5,114 (dc, $J = 6,96$ Hz, 1H); 4,373 (dd, $J = 8,06$ Hz, $J = 15,93$ Hz, 2H); 3,617 (s, 2H); 1,400 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); EM (Electronebulización): m/z 405,1 (M+H).

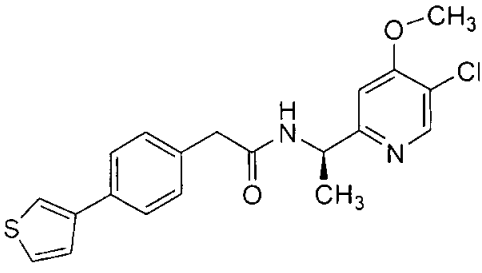
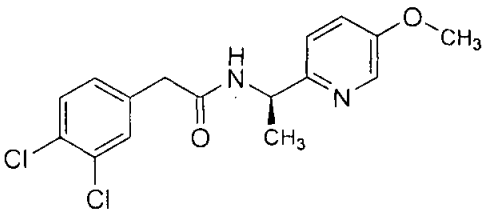
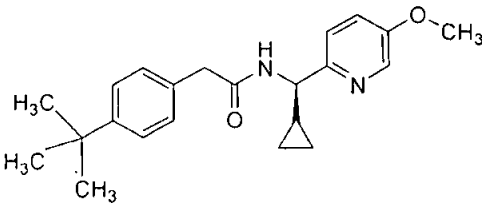
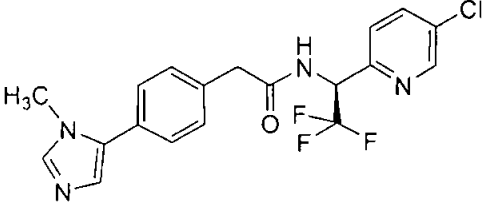
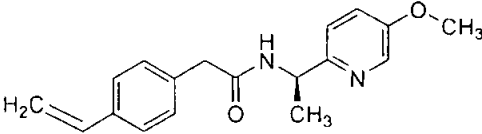
TABLA I

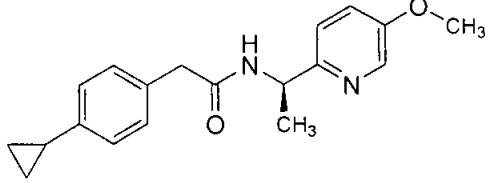
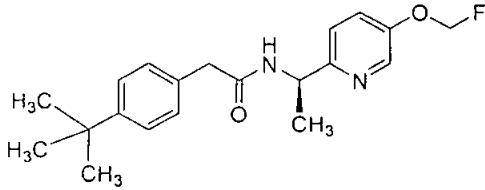
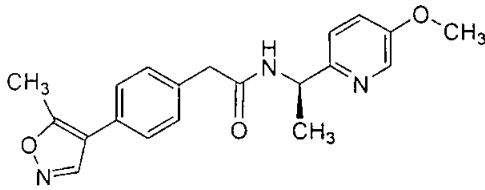
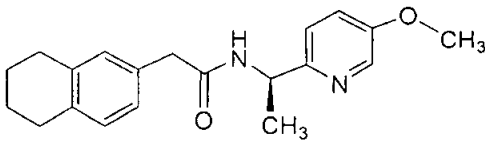
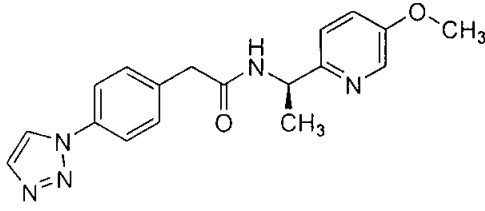
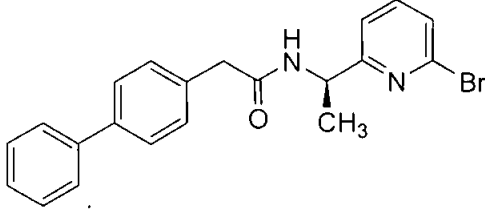
Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, pero sustituyendo el reactivo apropiadamente sustituido, tal como organometálico o amina, como se describe en los siguientes ejemplos. Los materiales de partida requeridos estaban disponibles en el mercado, se describen en la bibliografía o se sintetizan fácilmente por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica sin experimentación indebida.

Estructura	Nombre	M+1
	2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-acetamida	327,2

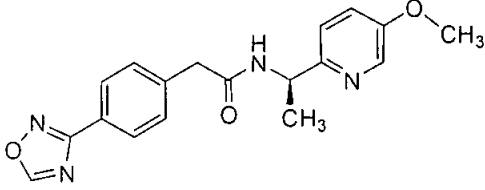
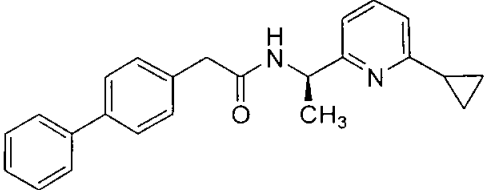
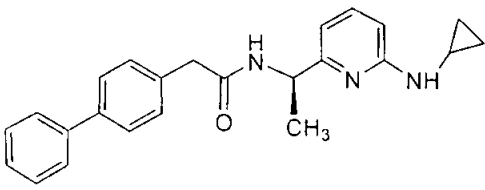
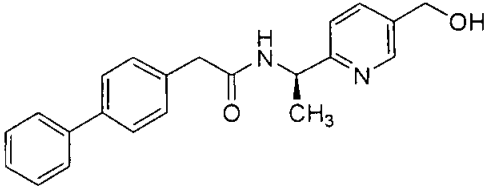
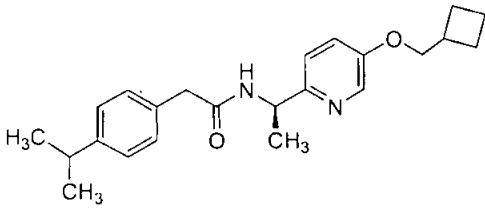
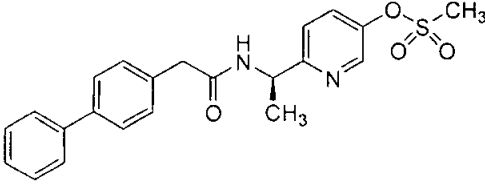
214

	2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida	381,2
	2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]acetamida	331,2
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-hidroxi-2-[4-(3-tienil)fenil]-propanamida	386
	2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]acetamida	315,1
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)butil]-2-[4-(3-tienil)fenil]-acetamida	381,1

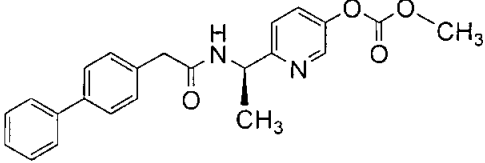
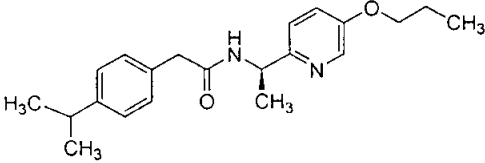
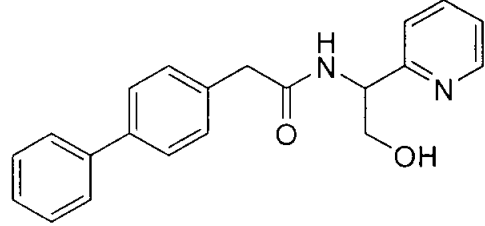
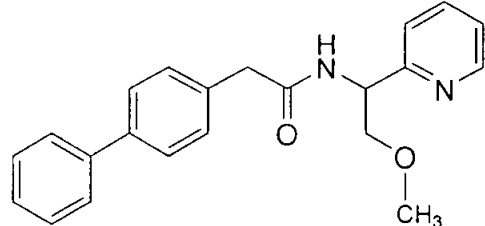
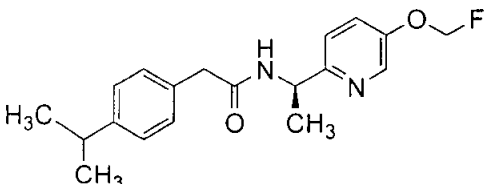
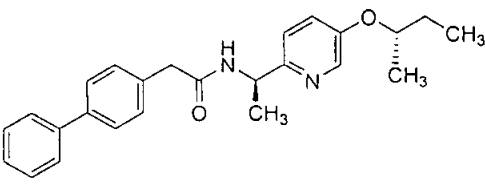
	<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(5-cloro-4-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida	387
	2-(3,4-diclorofenil)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida	339,2
	2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-<i>N</i>-[(<i>R</i>)-ciclopropil(5-metoxipiridin-2-il)metil]acetamida	353,2
	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(5-cloropiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-[4-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)fenil]acetamida	409
	2-(4-vinilfenil)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida	297,1

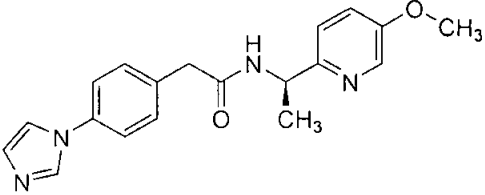
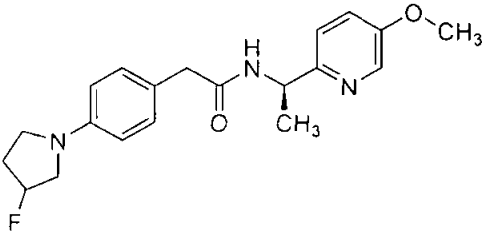
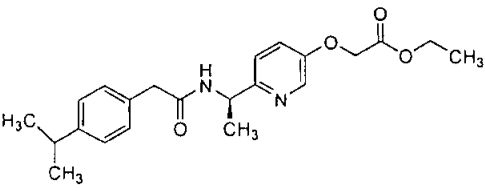
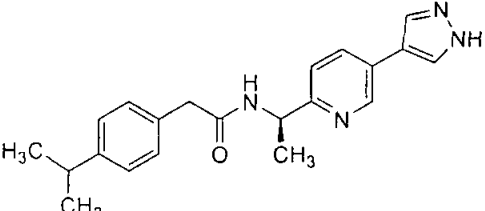
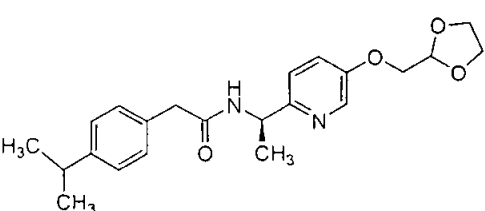
	2-(4-ciclopropilfenil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida	311,1
	2-(4- <i>terc</i> -butilfenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(fluorometoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	345,2
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida	352,1
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida	325,1
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil]acetamida	338,3
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-bromopiridin-2-il)etil]acetamida	396,1

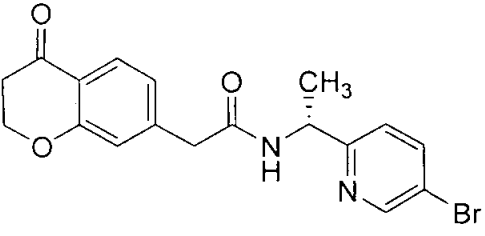
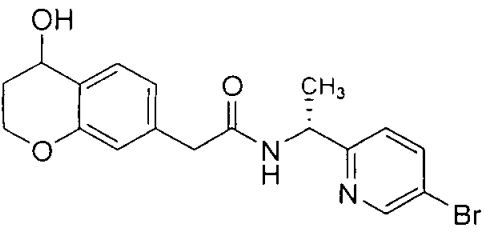
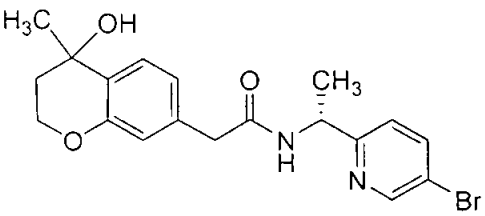
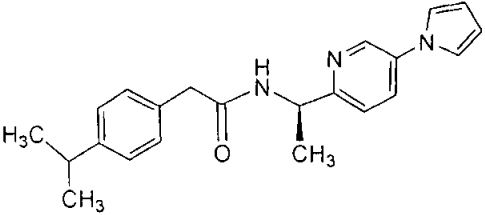
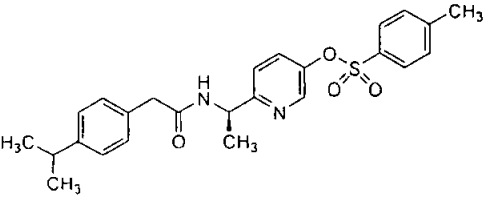
217

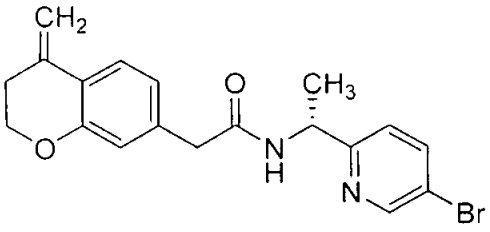
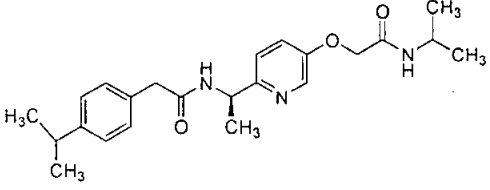
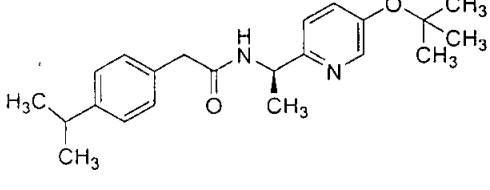
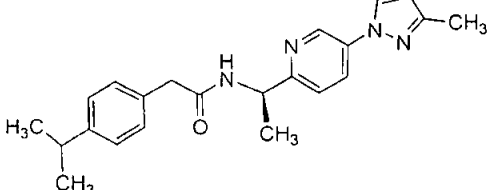
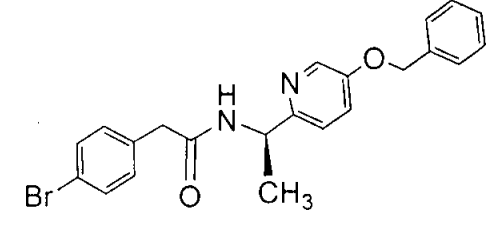
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida	339,1
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-ciclopropilpiridin-2-il)etil]acetamida	357,1
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[6-(ciclopropilamino)piridin-2-il]etil}acetamida	372,1
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]etil}acetamida	347,1
	<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(ciclobutil-metoxi)piridin-2-il]etil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida	367,4
	metanosulfonato de 6-[(1 <i>R</i>)-1-[(2-bifenil-4-ilacetil)amino]etil]piridin-3-ilo	411,1

218

	carbonato de 6-{(1 <i>R</i>)-1-[(bifenil-4-ilacetil)amino]etil}piridin-3-ilmetilo	391,1
	2-(4-isopropilfenil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-propoxipiridin-2-il)etil]acetamida	341,3
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-piridin-2-iletil)acetamida	333,3
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -(2-metoxi-1-piridin-2-iletil)acetamida	347,3
	2-(4-isopropilfenil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-fluorometoxipiridin-2-il)etil]acetamida	331,1
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-{[(1 <i>S</i>)-1-metilpropil]oxi}piridin-2-il)etil]acetamida	389,2

	2-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida	337,3
	2-[4-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida	358,3
	{[6-((1 <i>R</i>)-1-{[(4-isopropilfenil)acetil]amino}etil)piridin-3-il]oxi}acetato de etilo	385,3
	2-(4-isopropilfenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-il]etil}acetamida	349,1
	<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-ilmetoxi)piridin-2-il]etil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida	385,4

	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-7-il)acetamida	389
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-hidroxi-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-7-il)acetamida	391
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-7-il)acetamida	405
	2-(4-isopropilfenil)- <i>N</i> -{[(1 <i>R</i>)-1-[5-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida	348,1
	4-metilbencenosulfonato de 6-((1 <i>R</i>)-1-{[2-(4-isopropilfenil)-acetil]amino}etil)piridin-3-ilo	453,5

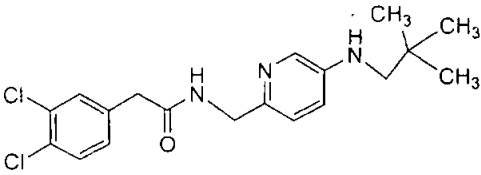
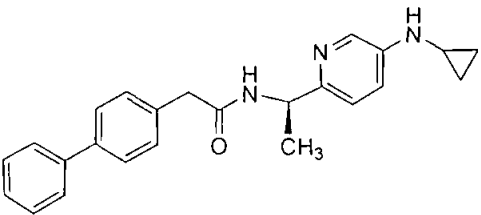
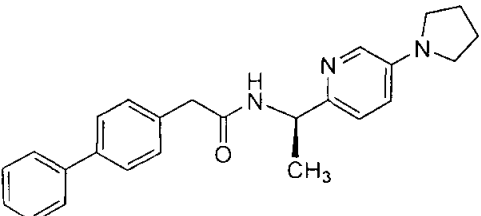
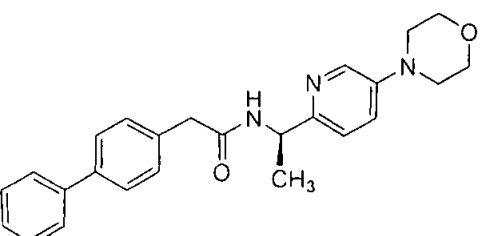
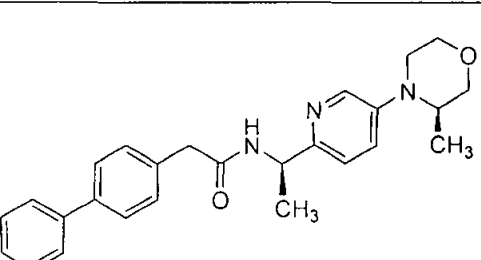
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-metileno-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-7-il)acetamida	387
	<i>N</i> -((1 <i>R</i>)-1-{5-[2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi]piridin-2-il}etil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida	398,4
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5- <i>tert</i> -butoxipiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida	355,2
	2-(4-isopropilfenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida	363,2
	<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(benciloxi)piridin-2-il]etil}-2-(4-bromofenil)acetamida	426,1

	<i>N</i> -{[(1 <i>R</i>)-1-[5-(benziloxy)piridin-2-il]etil}-2-[4-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)fenil]acetamida	412,2
	2-(3,4-diclorofenil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-propilpiridin-2-il)etil]acetamida	351
	2-(4-isopropenilfenil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida	311,3
	<i>N</i> -{[(1 <i>R</i>)-1-[5-(benziloxy)piridin-2-il]etil}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida	432,2
	2-[4-(3-tienil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil]acetamida	393,0
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-benciloxipiridin-2-il)etil]-2-(4-metileno-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-7-il)acetamida	415,2

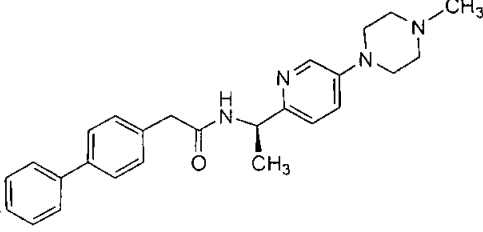
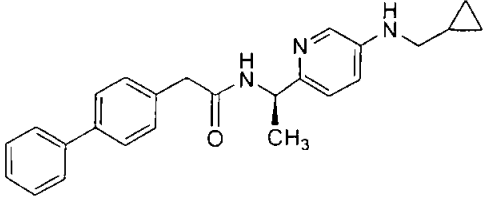
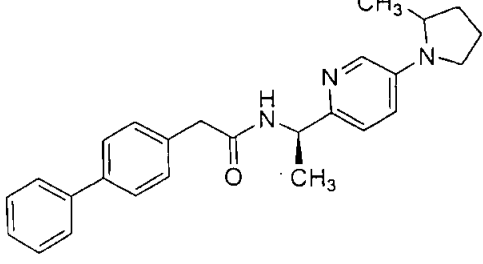
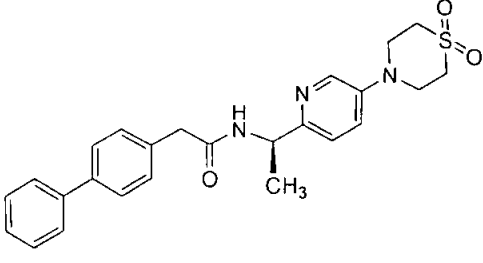
273

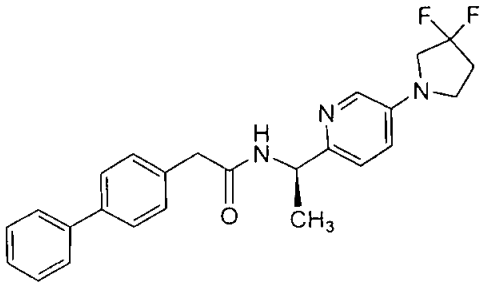
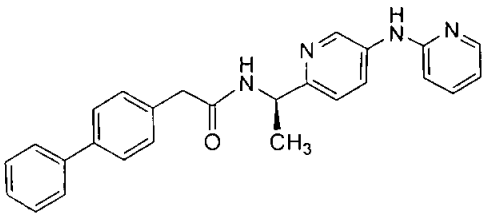
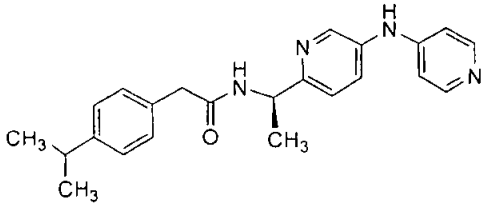
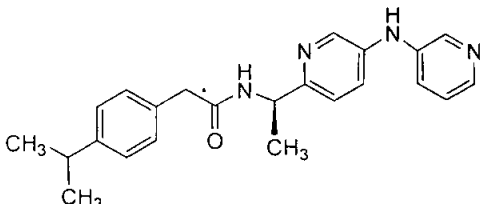
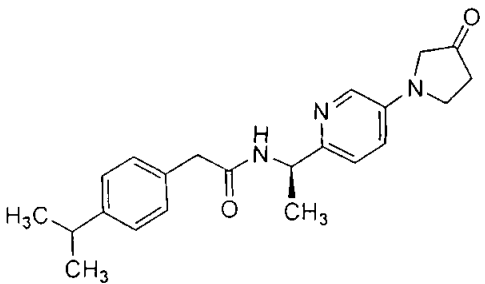
	2-[4-(3-tienil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxi piridin-2-il)etil]acetamida	393,1
	2-(4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-7-il)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	409,1
	2-(4- <i>terc</i> -butilfenil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridin-5-ilmetil)acetamida	322,2
	2-(4- <i>terc</i> -butilfenil)- <i>N</i> -({5-[(3,3-dimetilpropil)amino]piridin-2-il}metil)acetamida	368,3
	2-(4- <i>terc</i> -butilfenil)- <i>N</i> -({5-[(3,3-dimetilbutil)amino]piridin-2-il}metil)acetamida	382,3

224

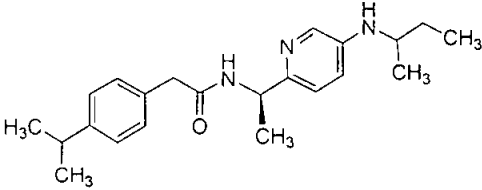
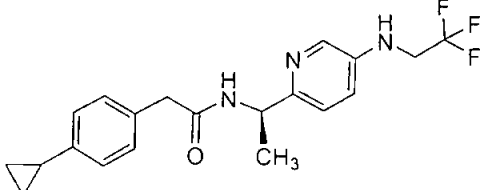
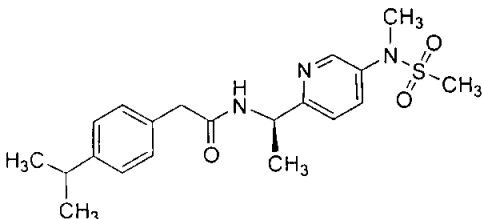
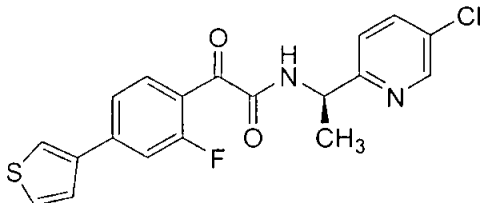
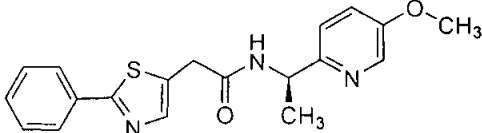
	2-(3,4-diclorofenil)- <i>N</i> -({5-[(2,2-dimetilpropil)amino]piridin-2-il}metil)acetamida	380,1
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(ciclopropilamino)piridin-2-il]etil}acetamida	372,3
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)etil]acetamida	386,2
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)etil]acetamida	402,2
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-{5-[(3 <i>R</i>)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-2-il}etil]acetamida	416,2

225

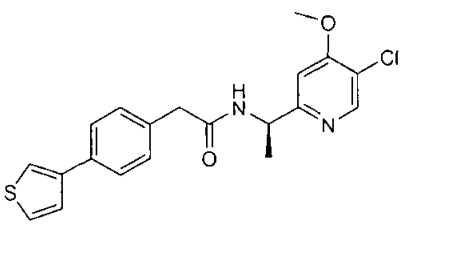
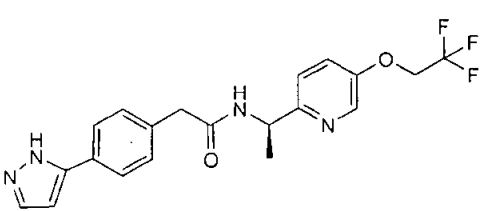
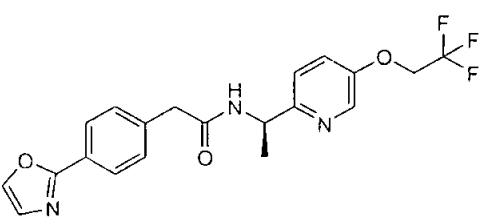
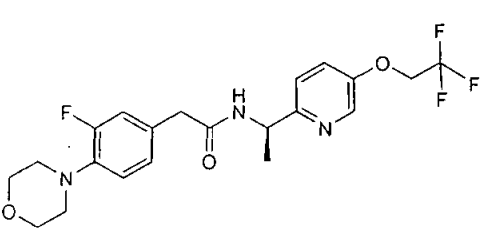
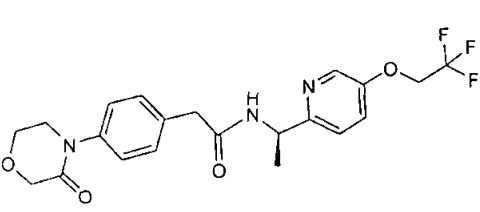
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -{(<i>1R</i>)-1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida	415,3
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -{(<i>1R</i>)-1-[5-(ciclopilmetilamino)piridin-2-il]etil}acetamida	386,2
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -{(<i>1R</i>)-1-[5-(2-metilpirolidin-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida	400,2
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -{(<i>1R</i>)-1-[5-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)piridin-2-il]etil}acetamida	450,2

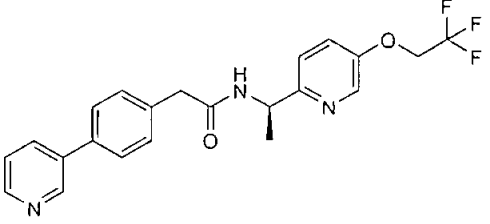
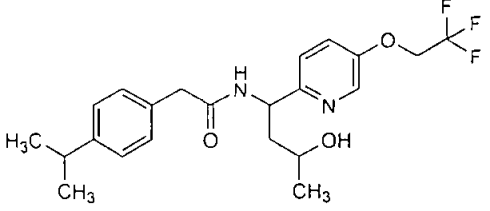
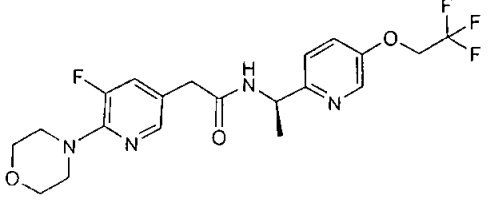
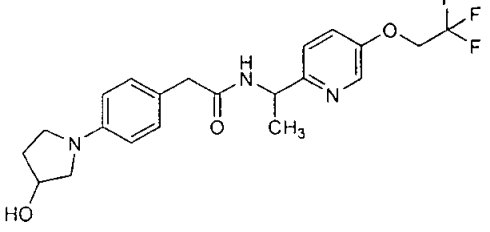
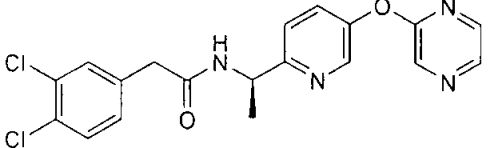
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida	422,2
	2-bifenil-4-il- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(piridin-2-ilamino)piridin-2-il]etil}acetamida	409,2
	2-(4-isopropilfenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(piridin-4-ilamino)piridin-2-il]etil}acetamida	375,2
	2-(4-isopropilfenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(piridin-3-ilamino)piridin-2-il]etil}acetamida	375,2
	2-(4-isopropilfenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(3-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida	366,1

227

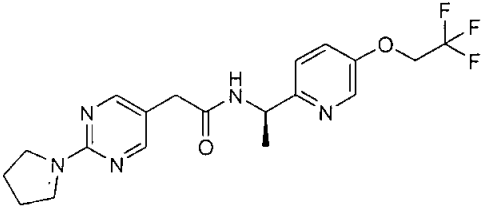
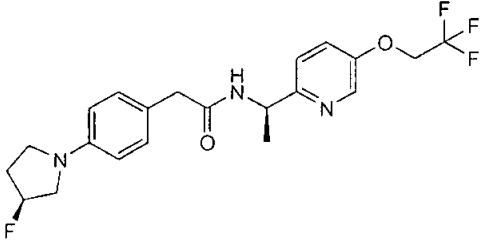
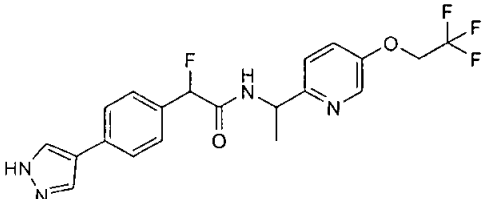
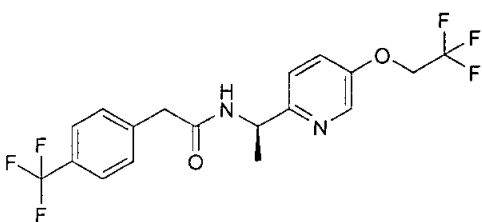
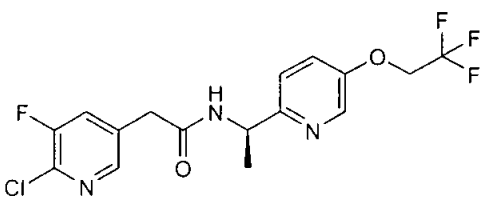
	<i>N</i> -{((1 <i>R</i>)-1-[5-(<i>sec</i> -butylamino)piridin-2-il]etil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida	354,2
	2-(4-ciclopopilfenil)- <i>N</i> -((1 <i>R</i>)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}etil)acetamida	378,1
	2-(4-isopropilfenil)- <i>N</i> -((1 <i>R</i>)-1-{5-[metil(metilsulfonyl)amino]piridin-2-il}etil)acetamida	390
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[2-fluoro-4-(3-tienil)fenil]-2-oxoacetamida	389,0
	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)acetamida	354,1

	2-[2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-il]- <i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida	372
	[(bifenil-4-ilacetil)amino]-(piridin-2-il)acetato de metilo	361,3
	<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-3-(dietilamino)-1-(5-metoxipiridin-2-il)propil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida	398,5
	2-(4-isopropilfenil)-<i>N</i>-[fenil(piridin-2-il)metil]acetamida	345,1
	2-[4-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)fenil]-<i>N</i>-{(1<i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	405,1

	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-cloro-4-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida	387,0
	2-[4-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	405,1
	2-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	406,1
	2-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	442,1
	<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2-difluoropropoksi)piridin-2-il]etil}-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]acetamida	438,1

	2-(4-piridin-3-ilfenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	416,1
	<i>N</i> -{3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]butil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida	425,5
	2-(5-fluoro-6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	443,1
	2-[4-(3-hidroxiipirrolidin-1-il)fenil]- <i>N</i> -{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	424,4
	2-(3,4-diclorofenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(pirazin-2-iloksi)piridin-2-il]etil}acetamida	403

031

	2-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)- <i>N</i> - {(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2- trifluoroetoxi)piridin-2- il]etil}acetamida	410,4
	2-{4-[(3 <i>S</i>)-3-fluoropirrolidin-1- il]fenil}- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2- trifluoroetoxi)piridin-2- il]etil}acetamida	426,4
	2-fluoro-2-[4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]- <i>N</i> -{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin- 2-il]etil}acetamida	423,1
	<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2- trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}-2-[4- (trifluorometil)fenil]acetamida	407,4
	2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)- <i>N</i> - {(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2- trifluoroetoxi)piridin-2- il]etil}acetamida	392,3

	2-fluoro-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]- <i>N</i> -{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	438,1
	2-(6-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	374,1
	2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	422,5
	2-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	409,2
	2-(4-metil-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-7-il)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	421,1

	2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	425,1
	2-(4-pirimidin-2-ilfenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	417,1
	2-[6-(ciclopropilamino)piridin-3-il]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	395,1
	2-(4-isopropenil-3-metoxifenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	409,1
	2-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	395,1

	2-(4-ciclopropilfenil)- <i>N</i> -{2,3-dihidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida	425,1
	<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-3-amino-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida	436
	2,2-difluoro-2-(4-isopropenilfenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	415,1
	2-[6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)piridin-3-il]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	420,1
	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida	436,1

25

	2-{4-[(3 <i>R</i>)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil}- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	426,1
	2-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	445,1
	2-{6-[(2 <i>S</i>)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il}- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	439,3
	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-metoxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida	450,1
	2-{4-[(2 <i>R</i>)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]fenil}- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	440,2

	<i>N</i> -{3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]butil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida	451
	2-{5-fluoro-6-[(2 <i>S</i>)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il}- <i>N</i> -{[(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	459,1
	2-[4-(3-metilisotiazol-4-il)fenil]- <i>N</i> -{[(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	436,1
	2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)- <i>N</i> -{[(1 <i>R</i>)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]propil}acetamida	424,9
	2-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)- <i>N</i> -{[(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	403,9

	2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-3-hidroxi-1-[5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]propil}acetamida	408,2
	2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-3-hidroxipropil]acetamida	367,2
	2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	467,1
	2-[4-(1-hidroxiciclopropil)fenil]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}acetamida	395,0
	2-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]- <i>N</i> -{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]etil}propanamida	420

	2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)- <i>N</i> -(1-{5-[1-(hidroximetil)propoxi]piridin-2-il}etil)acetamida	385,2
	2-[4-(3-metilisoxazol-4-il)fenil]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	420,1
	2-[4-(aminometil)fenil]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	367,9
	2-[5-fluoro-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida	481,8
	2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)- <i>N</i> -(1-{5-[1-(fluorometil)propoxi]piridin-2-il}etil)acetamida	387,2

	2-[5-fluoro-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)piridin-3-il]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida	468
	2-[6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida	481,9
	<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}-2-(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)acetamida	499
	4-[2-(((1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)piridin-2-il]etil}amino)-1,1-difluoro-2-oxoetil]benzoato de metilo	445,1
	2-(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	406,1

2110

	2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fluorofenil]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]}propil}acetamida	481,9
	<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]}propil}-2-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]acetamida	449,9
	2-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]- <i>N</i> -{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]}etil}acetamida	413,1
	2-fenil- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]}etil}acetamida	338,9
	2-(4-ciclopropilfenil)-2-hidroxi- <i>N</i> -{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]}etil}acetamida	395,1

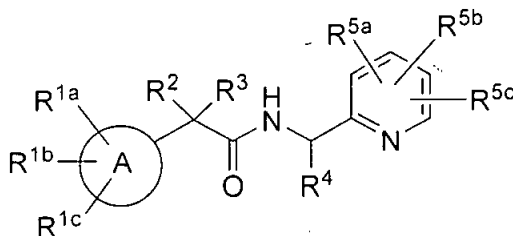
	2-[4-(1-metilciclopropil)fenil]- <i>N</i> -{((1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	392,8
	2-[3-hidroxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil]- <i>N</i> -{((1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	421,1
	2-[3-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil]- <i>N</i> -{((1 <i>R</i>)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	435,2
	2-[4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]- <i>N</i> -{((1 <i>R</i>)-1-[5-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)piridin-2-il]etil}acetamida	435,1
	2,2-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(5-{((1 <i>S</i>)-1-metilpropil)oxi}piridin-2-il]etil}acetamida	407,3

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con respecto a ciertas realizaciones particulares de la misma, los especialistas en la técnica apreciarán que pueden hacerse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, deleciones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

202

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5

I

en la que:

A se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, naftilo y heteroarilo;

10 R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} pueden estar ausentes si la valencia de A no permite dicha sustitución y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) $-O_n$ -fenilo o $-O_n$ -naftilo, donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace)
15 y donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (5) $-O_n$ -heterociclo, donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (6) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (7) $-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (8) -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (9) $-NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo
25 constituido por:

- (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
 (c) alqueno C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
 (d) cicloalquilo que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
 5 (e) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con R^{13} , y
 (f) heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
 o R^{10} y R^{11} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman
 un anillo pirrolidina, piperidina, azetidina o morfolina, que está sin
 sustituir o sustituido con R^{13} ,
 10 (10) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
 (11) $-S(O)_q-R^{12}$, donde q es 0, 1 ó 2 y donde R^{12} se selecciona entre las definiciones de
 R^{10} y R^{11} ,
 (12) $-CO_2H$,
 (13) $-CO_2-R^{12}$,
 15 (14) $-CN$, y
 (15) $-NO_2$;
 o R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, dihidrofurano o
 dihidropirano, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre $-CH_3$, $(=CH_2)$, ceto e hidroxilo;
 20 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:
 (1) hidrógeno,
 (2) hidroxilo,
 (3) halógeno
 25 (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre R^{13} ,
 (5) cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre R^{13} ,
 (6) $-O$ -alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 30 seleccionados entre R^{13} ,
 (7) $-O$ -cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre R^{13} ,
 o R^2 y R^3 y el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ceto,
 o R^2 y R^3 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ,
 35 que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ;

R^d se selecciona entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (3) -cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (4) alquenilo C_{2-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (5) alquinilo C_{2-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (6) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (7) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, y
- (8) $-(C=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,

R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (5) $-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (6) -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (7) $-O_n$ -fenilo o $-O_n$ -naftilo, donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (8) $-O_n$ -heterociclo, donde n es 0 ó 1 (donde si n es 0, está presente un enlace) y donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,

- (9) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$,
 (10) $-NR^{10}R^{11}$,
 (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
 (12) $-NR^{10}-S(O)_2R^{11}$,
 5 (13) $-S(O)_q-R^{12}$, donde q es 0, 1 ó 2 y donde R^{12} se selecciona entre las definiciones de R^{10} y R^{11} ,
 (14) $-CO_2H$,
 (15) $-CN$,
 (16) $-NO_2$;
 10 (17) o R^{5a} y R^{5b} tomados juntos forman un anillo pirrolilo o imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con $-CH_3$, $(=CH_2)$, ceto o hidroxilo;

R^{13} se selecciona entre el grupo constituido por:

- (1) halógeno,
 15 (2) hidroxilo,
 (3) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde m es 0 ó 1 y n es 0 ó 1 (donde si m es 0 o n es 0, está presente un enlace, y donde si m es 0 y n es 0, está presente un enlace sencillo) donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
 20 (4) $-O_n$ -perfluoroalquilo (C_{1-3}),
 (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
 (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
 25 (7) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
 (8) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
 (9) $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$,
 30 (10) $-NR^{10}R^{11}$,
 (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
 (12) $-S(O)_q-R^{12}$,
 (13) $-CO_2H$,
 (14) $-CN$, y
 35 (15) $-NO_2$;

2116

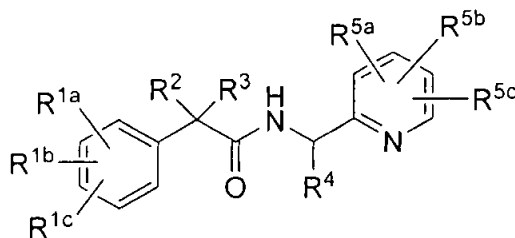
R¹⁴ se selecciona entre el grupo constituido por:

- (1) hidroxilo,
- (2) halógeno.
- 5 (3) alquilo C₁₋₆,
- (4) -cicloalquilo C₃₋₆,
- (5) -O-alquilo C₁₋₆,
- (6) -O(C=O)-alquilo C₁₋₆,
- (7) -NH-alquilo C₁₋₆,
- 10 (8) fenilo.
- (9) heterociclo.
- (10) -CO₂H, y
- (11) -CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

2. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ib:

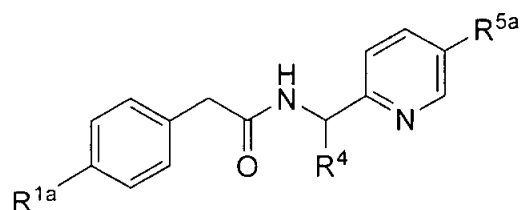


Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

3. El compuesto de la reivindicación 2 de la fórmula Ie:

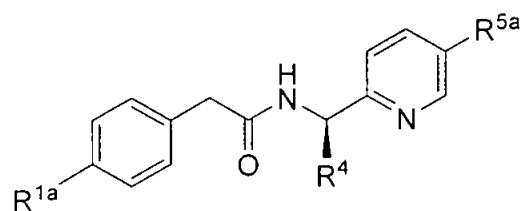


Ie

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

4. El compuesto de la reivindicación 3 de la fórmula Ie':



Ie'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

5. El compuesto de la reivindicación I en el que A se selecciona entre el grupo constituido por:

- (1) fenilo,
- (2) oxazolilo,
- 15 (3) isoxazolilo,
- (4) tiazolilo,
- (5) tiadiazolilo,
- (6) triazolilo,
- (7) pirazolilo,
- 20 (8) piridilo, y
- (9) pirimidinilo.

6. El compuesto de la reivindicación II en el que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) fenilo o naftilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂H o -CN,
 - (4) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂H o -CN,
 - (5) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
 - (6) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
 - (7) alquenilo C₂₋₄, que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,
 - (8) -NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
 - (9) isoxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (10) imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (11) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (12) oxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (13) pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (14) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
 - (15) tetrazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (16) tienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (17) benzotienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (18) tiofenilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (19) triazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (20) -NO₂, y
 - (21) -CN,
- o R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, dihidrofurano o dihidropirano, que está sin sustituir o sustituido con -CH₃, (=CH₂), ceto o hidroxilo.

7. El compuesto de la reivindicación 61 en el que R^{1c} es hidrógeno, y R^{1a} y R^{1b} se seleccionan entre el grupo constituido por:

- (1) halógeno,

219

- (2) fenilo o naftilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂-alquilo C₁₋₆ o -CN,
- (3) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CO₂-alquilo C₁₋₆ o -CN,
- (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
- (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o -O-alquilo C₁₋₆,
- (6) alquenilo C₂₋₄, que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,
- (7) -NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
- (8) isoxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (9) imidazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (10) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (11) oxazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (12) pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (13) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
- (14) tetrazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (15) tienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (16) benzotienilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
- (17) tiofenilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, y
- (18) triazolilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆.
- o R^{1a} y R^{1b} tomados juntos forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, dihidrofurano o dihidropirano, que está sin sustituir o sustituido con -CH₃, (=CH₂), ceto o hidroxilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que A es fenilo, R^{1a} es alquilo C₁₋₆, R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es hidrógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,

- (3) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,
y
(4) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆ o
fenilo.

5

10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁴ es distinto de hidrógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R⁴ está en la orientación (R).

12. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R⁴ se selecciona entre el grupo
constituido por:

- (1) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo,
-O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, o -NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ se
seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, y
alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
(2) -cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
alquilo C₁₋₆ o fenilo,
(3) -alqueno C₂₋₆,
(4) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo,
alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
(5) -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, y
(6) -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo.

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R⁴ se selecciona entre el grupo
constituido por:

- (1) CH₃,
(2) CH₂OH,
(3) CH₂OCH₃,
(4) CH₂CH₃,
(5) CH=CH₂,
(6) CH₂CH₂OH,
(7) CH₂CH=CH₂,
(8) CH₂CH₂F,
(9) CH₂CF₂,

251

- 5
- (10) CH₂-fenilo,
 - (12) CH₂-ciclopropilo,
 - (13) CH₂-ciclobutilo,
 - (14) ciclopropilo,
 - (15) ciclobutilo,
 - (16) CH₂CH₂CH₃, y
 - (17) -(C=O)-O-CH₃,

10 14. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- 15
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) hidroxilo,
 - (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CO)alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, y
 - (5) -alqueno C₂₋₄.

15. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- 20
- (1) hidrógeno,
 - (2) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆,
 - (3) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
 - 25 (4) -NH-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CO)alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆,
 - (5) -N(alquil C₁₋₆)₂, estando cada alquilo independientemente sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(CO)alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₆,
 - 30 (6) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
 - (7) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
 - 35 (8) -S(O)₂-NH-alquilo C₁₋₆,

252

(9) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, y

(10) $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} .

5 16. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

(1) hidrógeno,

(2) heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C_{1-6} o $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} ,

10 (3) $-\text{O}$ -heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C_{1-6} o $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , y

(4) $-\text{NH}$ -heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ceto, alquilo C_{1-6} o $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} .

15 17. El compuesto de la reivindicación 14 en el que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

(1) hidrógeno,

(2) fluoro,

(3) cloro,

(4) bromo,

20 (5) hidroxilo,

(6) $-\text{CH}_3$,

(7) $-\text{CH}_2\text{OH}$,

(8) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,

(9) $-\text{CH}_2=\text{CH}_2$,

25 (10) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, y

(11) $-\text{ciclopropilo}$.

18. El compuesto de la reivindicación 15 en el que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

30 (1) hidrógeno,

(2) $-\text{OCH}_3$,

(3) $-\text{OCH}_2\text{F}$,

(4) $-\text{OCH}_2$ -ciclopropilo,

(5) $-\text{OCH}_2$ -fenilo,

35 (6) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$,

253

- 5
- (7) -OCH₂CF₃,
 - (8) -OCH₂CH₂CH₃,
 - (9) -OCH₂(C=O)OCH₂CH₃,
 - (10) -OCH₂(C=O)NHCH₂CH₃,
 - (11) -OSO₂CH₃, y
 - (12) -O(C=O)OCH₃.

19. El compuesto de la reivindicación 15 en el que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

- 10
- (1) hidrógeno,
 - (2) -NHCH₂CF₃,
 - (3) -NHCH₂C(CH₃)₃,
 - (4) -NHCH₂CH₂C(CH₃)₃,
 - (5) -NHCH(CH₃)CH₂CH₃,
- 15
- (6) -NH-ciclopropilo, y
 - (7) -NHCH₂-ciclopropilo.

20. El compuesto de la reivindicación 16 en el que R^{5b} es hidrógeno, R^{5c} es hidrógeno y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

- 20
- (1) hidrógeno,
 - (2) piridilo,
 - (3) -O-piridilo,
 - (4) -NH-piridilo,
 - (5) imidazolilo,
- 25
- (6) oxazolilo,
 - (7) pirrolilo,
 - (8) pirrolidinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, ceto o halo,
 - (9) morfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆,
 - (10) tiomorfolinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, y
- 30
- (11) piperazinilo, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆.

21. Un compuesto que se selecciona entre el grupo constituido por:

- 35
- N*-[(1*R*)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida;
 - 2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]-*N*-[(1*R*)-1-(5-vinilpiridin-2-il)etil]acetamida;
 - N*-[(1*R*)-1-(5-etilpiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida;

- N*-[(1*R*)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}etil]acetamida;
N-[(1*R*)-1-(3,3'-bipiridin-6-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 2-(1,1'-bifenil-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 5 2-(1,1'-bifenil-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(1,1'-bifenil-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-propoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(1,1'-bifenil-4-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-il]etil}acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
N-[(1*R*)-1-(5-hidroxipiridina-2-il)etil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 10 (2*S*)-2-(2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]propanamida;
 (R)-[(1*S*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metilpropano-2-sulfinamida;
N-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida;
 2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-*N*-[(1*R*)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida;
 15 2-(4-isopropenilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida;
 ácido 2-{4-[2-oxo-2-(((1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-2-il]etil)amino)etil]fenil}-
 propiónico;
 2-[4-(2-hidroxi-1-metiletil)fenil]-*N*-[(1*R*)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(4-ciclopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)oxo]piridin-2-il}etil]acetamida;
 20 2-(4-ciclopropilfenil)-*N*-{(1*S*)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-
 il]etil}acetamida;
 2-(6-cloro-5-fluoropiridina-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-{5-fluoro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-il}-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-
 25 2-il]etil}acetamida;
 2-(4-ciclopropilfenil)-*N*-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-
 il]etil}acetamida;
 2-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-
 30 il]etil}acetamida;
 2-(4-morfolin-4-ilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 4-[1,1-difluoro-2-oxo-2-((1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil)amino)etil]benzoato
 de metilo
 2,2-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-
 35 il]etil}acetamida;

299

- 2-[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(4-*terc*-butilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-acetamida;
 2-(4-*terc*-butilfenil)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(4-*terc*-butilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]acetamida;
 5 *N*-[(1*R*)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-hidroxi-2-[4-(3-tienil)fenil]-propanamida
 2-(4-*terc*-butilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]acetamida;
N-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(3-tienil)fenil]-acetamida;
N-[(1*R*)-1-(5-cloro-4-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida;
 2-(3,4-diclorofenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 10 2-(4-*terc*-butilfenil)-*N*-[(*R*)-ciclopropil(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
N-[(1*S*)-1-(5-cloropiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-2-[4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)fenil]acetamida;
 2-(4-vinilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-(4-ciclopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 15 2-(4-*terc*-butilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(fluorometoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
N-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida;
N-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida;
N-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-[(1*R*)-1-(6-bromopiridin-2-il)etil]acetamida;
 20 *N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-[(1*R*)-1-(6-ciclopropilpiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-[6-(ciclopropilamino)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]etil}acetamida;
N-{(1*R*)-1-[5-(ciclobutil-metoxi)piridin-2-il]etil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 25 metanosulfonato de 6-{(1*R*)-1-[(2-bifenil-4-ilacetil)amino]etil}piridin-3-il;
 carbonato de 6-{(1*R*)-1-[(bifenil-4-ilacetil)amino]etil}piridin-3-il metilo;
 2-(4-isopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-propoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-(2-hidroxi-1-piridin-2-ilet)acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-(2-metoxi-1-piridin-2-ilet)acetamida;
 30 2-(4-isopropilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-fluorometoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-[(1*R*)-1-(5-[(1*S*)-1-metilpropil]oxi}piridin-2-il)etil]acetamida;
 2-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 2-[4-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil]-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 {[6-((1*R*)-1-[(4-isopropilfenil)acetil]amino)etil}piridin-3-il]oxi}acetato de etilo;
 35 2-(4-isopropilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-il]etil}acetamida;

- N*-{(1*R*)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-ilmetoxi)piridin-2-il]etil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
N-{(1*R*)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil}-2-(4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-cromen-7-il)acetamida;
N-{(1*R*)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil}-2-(4-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-7-il)acetamida;
N-{(1*R*)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil}-2-(4-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-7-il)acetamida;
 5 2-(4-isopropilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(1*H*-pirrol-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida;
 4-metilbencenosulfonato de 6-((1*R*)-1-[2-(4-isopropilfenil)-acetil]amino}etil)piridin-3-ilo;
N-{(1*R*)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil}-2-(4-metileno-3,4-dihidro-2*H*-cromen-7-il)acetamida;
N-{(1*R*)-1-[5-[2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi]piridin-2-il]etil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
N-{(1*R*)-1-(5-*terc*-butoxipiridin-2-il)etil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 10 2-(4-isopropilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida;
N-{(1*R*)-1-[5-(benciloxi)piridin-2-il]etil}-2-(4-bromofenil)acetamida;
N-{(1*R*)-1-[5-(benciloxi)piridin-2-il]etil}-2-[4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil]acetamida;
 2-(3,4-diclorofenil)-*N*-{(1*R*)-1-(5-propilpiridin-2-il)etil}acetamida;
 2-(4-isopropenilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil}acetamida;
 15 *N*-{(1*R*)-1-[5-(benciloxi)piridin-2-il]etil}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida;
 2-[4-(3-tienil)fenil]-*N*-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil}acetamida;
N-{(1*R*)-1-(5-benciloxipiridin-2-il)etil}-2-(4-metileno-3,4-dihidro-2*H*-cromen-7-il)acetamida;
 2-[4-(3-tienil)fenil]-*N*-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etil}acetamida;
 2-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-7-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-
 20 il]etil}acetamida;
 2-(4-*terc*-butilfenil)-*N*-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-5-ilmetil)acetamida;
 2-(4-*terc*-butilfenil)-*N*-{(5-[3,3-dimetilpropil]amino)piridin-2-il}metil)acetamida;
 2-(4-*terc*-butilfenil)-*N*-{(5-[3,3-dimetilbutil]amino)piridin-2-il}metil)acetamida;
 2-(3,4-diclorofenil)-*N*-{(5-[2,2-dimetilpropil]amino)piridin-2-il}metil)acetamida;
 25 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-[5-(ciclopropilamino)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-(5-pirrolidin-1-il)piridin-2-il}etil}acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-(5-morfolin-4-il)piridin-2-il}etil}acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-[5-(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-2-il}etil}acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida;
 30 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-[5-(ciclopropilmetilamino)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2-metilpirolidin-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-[5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-[5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-bifenil-4-il-*N*-{(1*R*)-1-[5-(piridin-2-ilamino)piridin-2-il]etil}acetamida;
 35 2-(4-isopropilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(piridin-4-ilamino)piridin-2-il]etil}acetamida;

- 2-(4-isopropilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(piridin-3-ilamino)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(3-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]etil}acetamida;
N-{(1*R*)-1-[5-(*sec*-butilamino)piridin-2-il]etil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 2-(4-ciclopropilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il]etil}acetamida;
 5 2-(4-isopropilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-2-il]etil}acetamida;
N-[(1*R*)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[2-fluoro-4-(3-tienil)fenil]-2-oxoacetamida;
N-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]-2-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)acetamida;
 2-[2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-*N*-[(1*R*)-1-(5-metoxipiridin-2-il)etil]acetamida;
 [(bifenil-4-ilacetil)amino]-(piridin-2-il)acetato de metilo;
 10 *N*-[(1*R*)-3-(dietilamino)-1-(5-metoxipiridin-2-il)propil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 2-(4-isopropilfenil)-*N*-[fenil(piridin-2-il)metil]acetamida;
 2-[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
N-[(1*R*)-1-(5-cloro-4-metoxipiridin-2-il)etil]-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida
 2-[4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 15 2-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
N-{(1*R*)-1-[5-(2,2-difluoropropoxi)piridin-2-il]etil}-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]acetamida;
 2-(4-piridin-3-ilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
N-{3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]butil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;
 20 2-(5-fluoro-6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)fenil]-*N*-{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(3,4-diclorofenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(pirazin-2-iloxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 25 2-{4-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil}-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-fluoro-2-[4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-*N*-{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
N-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 30 2-fluoro-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]-*N*-{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 35 2-(4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;

258

- 2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(4-pirimidin-2-ilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[6-(ciclopropilamino)piridin-3-il]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
- 5 2-(4-isopropenil-3-metoxifenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(4-ciclopropilfenil)-*N*-{2,3-dihidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida;
N-{(1*R*)-3-amino-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
- 10 2,2-di fluoro-2-(4-isopropenilfenil)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
N-{(1*S*)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida;
- 15 2-{4-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]fenil}-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[6-(3,3-di fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-{6-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
- 20 *N*-{(1*S*)-2-metoxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}-2-[4-(5-metilisoxazol-4-il)fenil]acetamida;
 2-{4-[(2*R*)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]fenil}-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
- 25 *N*-{3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]butil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
 2-{5-fluoro-6-[(2*S*)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(3-metilisotiazol-4-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(4-*tert*-butilfenil)-*N*-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida;
- 30 2-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-(4-*tert*-butilfenil)-*N*-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]propil}acetamida;
 2-(4-*tert*-butilfenil)-*N*-[(1*R*)-1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-3-hidroxi]propil]acetamida;
 2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-*N*-{(1*S*)-2-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
- 35

299

- 2-[4-(1-hidroxiciclopropil)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-*N*-{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}propanamida
 2-(4-*tert*-butilfenil)-*N*-(1-{5-[1-(hidroximetil)propoxi]piridin-2-il}etil)acetamida;
 2-[4-(3-metilisoxazol-4-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 5 2-[4-(aminometil)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[5-fluoro-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-*N*-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida;
 2-(4-*tert*-butilfenil)-*N*-(1-{5-[1-(fluorometil)propoxi]piridin-2-il}etil)acetamida;
 2-[5-fluoro-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il]-*N*-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-
 10 trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida;
 2-[6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il]-*N*-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida;
N-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}-2-(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)acetamida;
 15 4-[2-((1*R*)-1-[5-(2,2-difluoro-3-hidroxi)propoxi]piridin-2-il]etil}amino)-1,1-difluoro-2-oxoetil]benzoato de metilo;
 2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fluorofenil]-*N*-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}acetamida;
 20 *N*-{(1*R*)-3-hidroxi-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]propil}-2-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]acetamida;
 2-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-*N*-{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-fenil-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 25 2-(4-ciclopropilfenil)-2-hidroxi-*N*-{1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[4-(1-metilciclopropil)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[3-hidroxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 2-[3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]etil}acetamida;
 30 2-[4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-*N*-{(1*R*)-1-[5-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi)propoxi]piridin-2-il]etil}acetamida;
 2,2-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-*N*-[(1*R*)-1-(5-{[(1*S*)-1-metilpropil]oxi})piridin-2-il]etil}acetamida;
 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 23. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina.

24. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o control de
10 epilepsia.

25. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o control del dolor.
15

26. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno del sueño.

20 27. Un procedimiento para tratar o controlar la epilepsia en un paciente mamífero que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Un método para tratar o controlar el dolor en un paciente mamífero que lo
25 necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Un procedimiento para el tratamiento o prevención de un trastorno del sueño en un paciente mamífero que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad
30 terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

261

RESUMEN DE LA INVENCION

- La presente invención se refiere a compuestos de piridil amida que son antagonistas de los canales de calcio de tipo T, y que son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos y enfermedades en las que están implicados los canales de calcio de tipo T. La
- 5 invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de dichas enfermedades en las que están implicados los canales de calcio de tipo T.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 October 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/120729 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 213/40 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01) C07D 411/12 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

0907 (US). YANG, Zhi-Qiang [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

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

(21) International Application Number:

PCT/US2007/008977

(22) International Filing Date: 11 April 2007 (11.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/791,372 12 April 2006 (12.04.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARROW, James, C. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). BIEBER, Kelly-Ann, S. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). CUBE, Rowena, V. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). MATTERN, Mamio Christa [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). REGER, Thomas, S. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). SHU, Youheng [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
3 January 2008

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.

(54) Title: PYRIDYL AMIDE T-TYPE CALCIUM CHANNEL ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention is directed to pyridyl amide compounds which are antagonists of T-type calcium channels, and which are useful in the treatment or prevention of disorders and diseases in which T-type calcium channels are involved. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which T-type calcium channels are involved.

WO 2007/120729 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/008977

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/40	C07D213/61	C07D213/65	C07D213/73	C07D213/74
C07D213/75	C07D401/04	C07D401/12	C07D401/14	C07D405/12
C07D409/12	C07D411/12	C07D413/12	A61P25/00	A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 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, BIOSIS, EMBASE, 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.
X	PRIMOFIGORE GIAMPAOLO ET AL: "Refinement of the benzodiazepine receptor site topology by structure-activity relationships of new N-(heteroaryl methyl)indol-3-y lglyoxylamides." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 20 APR 2006, vol. 49, no. 8, 30 March 2006 (2006-03-30), pages 2489-2495, XP002457568 ISSN: 0022-2623 page 2489, left-hand column, paragraph 1; figure 1; compounds 13,14 ----- -/--	1-29



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2007

Date of mailing of the international search report

15/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Härtinger, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2007/008977

264

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/39077 A (KAROBIO AB [SE]; HANGELAND JON [US]; ZHANG MINSHENG [US]; CARINGAL YOL) 6 July 2000 (2000-07-06) page 36; claims 1,24; example 95 -----	1-29
X	WO 01/68609 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; AISSAOUI HAMED [FR]; CAPPI MICHAEL) 20 September 2001 (2001-09-20) page 69; claims 1,9,11; example 114 -----	1-29
X	WO 02/051838 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; AISSAOUI HAMED [FR]; CLOZEL MARTINE) 4 July 2002 (2002-07-04) page 6, line 25; claims 1,6-8; examples 27,28 -----	1-29
X	FR 2 751 970 A (SYNTHELABO [FR]) 6 February 1998 (1998-02-06) page 17, paragraph 1; compound 21 -----	1-29
X	WO 2006/032631 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LACRAMPE JEAN FERNAND ARMAND [FR]; MEYE) 30 March 2006 (2006-03-30) page 98; compound 133 page 28 - page 30 -----	1-29
X	US 2003/100554 A1 (JONES LYN HOWARD [GB] ET AL) 29 May 2003 (2003-05-29) paragraph [0003]; claims 1,32,37; example 207 -----	1-29
X	NANTERMET P G ET AL: "P2 pyridine N-oxide thrombin inhibitors: a novel peptidomimetic scaffold" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 11, 2 June 2005 (2005-06-02), pages 2771-2775, XP004906893 ISSN: 0960-894X figure 1; compound 2 -----	1-29
X	HANESSIAN ET AL: "Phenolic P2/P3 core motif as thrombin inhibitors-Design, synthesis, and X-ray co-crystal structure" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 16, no. 4, 15 February 2006 (2006-02-15), pages 1032-1036, XP005237642 ISSN: 0960-894X page 1032, left-hand column; table 4; compounds 30,31 -----	1-29
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2007/008977

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/158218 A1 (NANTERMET PHILIPPE G [US] ET AL) 21 August 2003 (2003-08-21) paragraph [0004] page 4, right-hand column, the first two compounds	1-29
X	US 2002/193398 A1 (BARROW JAMES C [US] ET AL) 19 December 2002 (2002-12-19) paragraph [0085]; claims; examples 33,35,36	1-29
X	WO 03/000688 A (AVENTIS PHARMA LTD [GB]; COX PAUL JOSEPH [GB]; MAJID TAHIR NADEEM [GB]) 3 January 2003 (2003-01-03) claims; example 53(an)	1-29
P,X	WO 2006/115652 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; KREUTTER KEVIN [US]; LU TIANBAO [US]; L) 2 November 2006 (2006-11-02) claims; examples	1-29
E	WO 2007/073505 A (HYDRA BIOSCIENCES INC [US]; MORAN MAGDALENE M [US]; FANGER CHRISTOPHER) 28 June 2007 (2007-06-28) claims; figures 58,64; compounds 243,275	1-29
X	GB 1 403 264 A (SCHERING AG) 28 August 1975 (1975-08-28) example 7	1-23
X	US 3 679 698 A (BEAMAN ALDEN GAMALIEL ET AL) 25 July 1972 (1972-07-25) example 18	1-23
X	WO 01/11966 A (AVENTIS CROPSOURCE GMBH [DE]; COOKE TRACEY [GB]; EKWURU TENNYSON [FR]) 22 February 2001 (2001-02-22) pages 16,19; compound 59	1-23
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 6741916 1983, XP002457570 abstract	1-23
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1998, KATSURA, YOSUKE ET AL: "Thiazoline or thiazine derivatives as nitric oxide formation inhibitors" XP002457571 retrieved from STN Database accession no. 1998:239552 abstract	1-23
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2007/008977

266

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	-& JP 10 101658 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 21 April 1998 (1998-04-21) the whole document -----	1-23
X	US 3 594 382 A (SENG FLORIN ET AL) 20 July 1971 (1971-07-20) column 11; compound 15 -----	1-23
X	GB 782 067 A (HOFFMANN LA ROCHE) 28 August 1957 (1957-08-28) claim 5; examples -----	1-23
X	HOWELL ET AL: "Synthesis and characterization of 3-thiophene carboxamides containing a pyridine ring: structure, electrochemistry, and complexation" INORGANICA CHIMICA ACTA, X, XX, vol. 358, no. 13, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 3711-3723, XP005065590 ISSN: 0020-1693 compound 2 -----	1-23
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; RN 860015-46-9 2006, BLAY, GONZALO ET AL: "Catalytic Asymmetric Addition of Dimethylzinc to .alpha.-Ketoesters, Using Mandelamides as Ligands" XP002457572 retrieved from STN Database accession no. 2006:207062 abstract & ORGANIC LETTERS, 8(7), 1287-1290 CODEN: ORLEF7; ISSN: 1523-7060, 2006, -----	1-23
X	US 2 798 075 A (REY-BELLET G) 2 July 1957 (1957-07-02) column 1, line 30 - line 35 -----	1-23
X	BLAY G ET AL: "Enantioselective addition of dimethylzinc to aldehydes catalyzed by N-substituted mandelamide-Ti(IV) complexes" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 16, no. 11, 6 June 2005 (2005-06-06), pages 1953-1958, XP004923266 ISSN: 0957-4166 table 1; compound 3D -----	1-21
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2007/008977

267

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALBRECHT W L ET AL: "3-SUBSTITUTED IMIDAZOÄ1,5-ALPHAÜPYRIDINES" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 16, no. 7, November 1979 (1979-11), pages 1349-1351, XP001106066 ISSN: 0022-152X compound 2	1-21
X	----- WINTERFELD, K. ET AL: "Synthesis of 3-substituted 2-azaindolizines" ANGEW. CHEM. , 75(22), 1101-2, 1963, XP002457569 page 1101; compounds 2,3	1-21
X	----- WO 2006/021256 A (WELLA AG [DE]; PASQUIER CECILE [CH]; DUC-REICHLIN NADIA [CH]; BRAUN HA) 2 March 2006 (2006-03-02) page 4, line 27 - line 28; claims	1-21
P,X	----- EP 1 762 218 A (WELLA AG [DE]) 14 March 2007 (2007-03-14) page 3, line 31	1-21
P,X	----- EP 1 760 072 A (WELLA AG [DE]) 7 March 2007 (2007-03-07) page 3, line 27 page 11, line 12	1-21
X	----- DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; RN 412295-10-4 2002, LEE, BAE-WOOK ET AL: "Copper(II) complexes with novel chiral amidate ligands" XP002457573 retrieved from STN Database accession no. 2002:100958 abstract & INORGANIC CHEMISTRY COMMUNICATIONS , 5(2), 163-165 CODEN: ICCOFP; ISSN: 1387-7003, 2002,	1-21
X	----- DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; RN 57116-38-8 1975, WIDY-TYSZKIEWICZ, EWA: "Pharmacological studies on 2- and 4-pyridylmethanilamides of acetyltropic acid (PAT-2 and PAT-4)" XP002457574 retrieved from STN Database accession no. 1975:601828 abstract & POLISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND PHARMACY , 27(2), 139-52 CODEN: PJPPAA; ISSN: 0301-0244, 1975, ----- -/--	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/008977

268

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; RN 57927-68-1 1975, NONOYAMA, N.: "Cobalt(II), nickel(II), and copper(II) complexes of potentially terdentate N-(2'-picolyl)-2-pyridylacetamide" XP002457575 retrieved from STN Database accession no. 1975:557164 abstract & JOURNAL OF INORGANIC AND NUCLEAR CHEMISTRY , 37(9), 1897-900 CODEN: JINCAO; ISSN: 0022-1902, 1975, -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/008977

269

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 27-29 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 dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/008977

220

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0039077	A	06-07-2000	AU 758202 B2	20-03-2003
			AU 1885500 A	31-07-2000
			BR 9916851 A	16-10-2001
			CA 2356319 A1	06-07-2000
			CN 1337953 A	27-02-2002
			CZ 20012204 A3	14-11-2001
			EP 1144370 A2	17-10-2001
			HU 0104666 A2	28-03-2002
			ID 29013 A	26-07-2001
			JP 2002533432 T	08-10-2002
			NO 20012931 A	21-08-2001
			NZ 512422 A	27-02-2004
			TR 200101834 T2	21-12-2001
			US 2005282872 A1	22-12-2005
			US 6989402 B1	24-01-2006
			ZA 200104932 A	15-01-2003
WO 0168609	A	20-09-2001	AT 286500 T	15-01-2005
			AU 6011301 A	24-09-2001
			BR 0109200 A	03-06-2003
			CA 2402431 A1	20-09-2001
			CN 1416420 A	07-05-2003
			DE 60108236 D1	10-02-2005
			DE 60108236 T2	22-12-2005
			ES 2234840 T3	01-07-2005
			HU 0300207 A2	28-05-2003
			JP 2003527374 T	16-09-2003
			KR 20070087103 A	27-08-2007
			MX PA02008797 A	08-09-2005
			NO 20024339 A	11-09-2002
			NZ 520624 A	27-02-2004
			PT 1274687 T	29-04-2005
			US 2003176415 A1	18-09-2003
			ZA 200206467 A	13-11-2003
WO 02051838	A	04-07-2002	BR 0116505 A	03-02-2004
			CA 2431982 A1	04-07-2002
			CN 1481380 A	10-03-2004
			WO 02051232 A2	04-07-2002
			JP 2004516324 T	03-06-2004
			MX PA03004779 A	25-09-2003
			NO 20032905 A	24-06-2003
			NZ 525613 A	28-01-2005
			US 2004058912 A1	25-03-2004
			ZA 200303697 A	13-08-2004
FR 2751970	A	06-02-1998	AU 3853197 A	25-02-1998
			WO 9805664 A1	12-02-1998
			ZA 9706828 A	11-02-1998
WO 2006032631	A	30-03-2006	AR 053412 A1	09-05-2007
			AU 2005286525 A1	30-03-2006
			CA 2579915 A1	30-03-2006
			KR 20070058622 A	08-06-2007
			NO 20072058 B	23-04-2007
US 2003100554	A1	29-05-2003	US 2006020012 A1	26-01-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/008977

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003158218	A1	21-08-2003	NONE
US 2002193398	A1	19-12-2002	NONE
WO 03000688	A	03-01-2003	BG 108481 A 31-05-2005
		BR 0210507 A 15-06-2004	
		CA 2451678 A1 03-01-2003	
		CN 1665809 A 07-09-2005	
		CZ 20033444 A3 17-03-2004	
		EE 200400015 A 15-04-2004	
		EP 1397360 A1 17-03-2004	
		HR 20031069 A2 30-04-2004	
		HU 0400247 A2 28-01-2005	
		JP 2004534826 T 18-11-2004	
		MA 27043 A1 20-12-2004	
		MX PA04000188 A 18-03-2004	
		NZ 529205 A 28-04-2006	
		OA 12637 A 15-06-2006	
		SI 21462 A 31-10-2004	
		SK 15902003 A3 08-06-2004	
		YU 96903 A 17-08-2006	
WO 2006115652	A	02-11-2006	US 2006241148 A1 26-10-2006
WO 2007073505	A	28-06-2007	NONE
GB 1403264	A	28-08-1975	AT 319952 B 27-01-1975
		AU 4735672 A 11-04-1974	
		CA 977755 A1 11-11-1975	
		CH 568982 A5 14-11-1975	
		DD 103442 A6 20-01-1974	
		DE 2150279 A1 12-04-1973	
		DK 136034 B 01-08-1977	
		IL 40514 A 31-12-1976	
		JP 48044272 A 26-06-1973	
		NL 7213535 A 09-04-1973	
		NO 133138 B 08-12-1975	
		SE 385213 B 14-06-1976	
		ZA 7207126 A 27-06-1973	
US 3679698	A	25-07-1972	BE 696952 A 13-10-1967
		CH 553787 A 13-09-1974	
		CH 565771 A5 29-08-1975	
		CH 561698 A5 15-05-1975	
		DE 1695186 A1 08-04-1971	
		DK 137854 B 22-05-1978	
		ES 339419 A1 16-05-1968	
		FI 49037 B 02-12-1974	
		FR 6767 M 10-03-1969	
		GB 1138529 A 01-01-1969	
		IL 27805 A 27-04-1972	
		NL 6705439 A 19-10-1967	
		NO 124072 B 28-02-1972	
		PH 9423 A 14-11-1975	
		SE 346001 B 19-06-1972	
		US 3505349 A 07-04-1970	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/008977

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0111966 A	22-02-2001	AT 288681 T	15-02-2005
WO 0111966 A		AU 6840600 A	13-03-2001
		BR 0013367 A	07-05-2002
		CN 1370046 A	18-09-2002
		DE 60018073 D1	17-03-2005
		DE 60018073 T2	29-12-2005
		EP 1204322 A1	15-05-2002
		ES 2233429 T3	16-06-2005
		JP 2003506466 T	18-02-2003
		MX PA02001459 A	02-07-2002
		PT 1204322 T	31-05-2005
		US 6630495 B1	07-10-2003
JP 10101658 A	21-04-1998	NONE	
US 3594382 A	20-07-1971	BE 727657 A	30-07-1969
		CH 518290 A	31-01-1972
		FR 2001073 A5	19-09-1969
		GB 1201139 A	05-08-1970
GB 782067 A	28-08-1957	NONE	
US 2798075 A		NONE	
WO 2006021256 A	02-03-2006	AU 2005276740 A1	02-03-2006
		CA 2578115 A1	02-03-2006
		DE 102004041137 A1	02-03-2006
		EP 1781597 A1	09-05-2007
		US 2007099959 A1	03-05-2007
EP 1762218 A	14-03-2007	WO 2007026313 A2	08-03-2007
		US 2007067922 A1	29-03-2007
EP 1760072 A	07-03-2007	WO 2007026312 A1	08-03-2007
		US 2007067923 A1	29-03-2007



No. 08-106839- -00000-0000

Fecha: 2008-10-07 16:20:03 Dep: 2020 NUPCREACION
 Tra: 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL I
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 272



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

7 OCT / 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 274

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO INC

REFERENCIA	Radicación No.	8 106839
	Solicitud internacional	PCT/US2007/008977
	Fecha inicio fase nacional	12/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7022
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

11 NOV. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall