



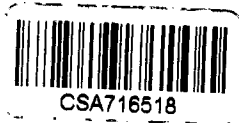
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



Organización y
Digitalización CSA Ltda

INVENTARIO

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-10565

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE 5,6-BISARIL-2-PRIDIN-CARBOXAMIDA, SU

PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA COMO ANTAGONISTAS

DE LOS RECEPTORES DE UROTENSINA II

57. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010565- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 16:50:39

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 252

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SANOFI AVENTIS
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

Dirección: 174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Jean-Michel ALTENBURGER
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

3. Philip JANIAK
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5. Frédéric PETIT
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

2. Valérie FOSSEY
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

4. Gilbert LASSALLE
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

6. Jean Claude VERNIERES
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/001357
Publicación Internacional No. WO 2008/020124

Fecha: 9 de agosto de 2007
Fecha: 21 de febrero de 2008

6

Título (54)
DERIVADOS DE 5,6-BISARIL-2-PIRIDIN-CARBOXAMIDA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE UROTENSINA II

7

Clasificación Internacional (51) C07D 213/060

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

11 de agosto de 2006

(31) Número de Solicitud

0607283

9

Comprobante de pago No.: 09-3,095**Fecha:** 14 de enero de 200909-6,37826 de enero de 200909-3,13014 de enero de 200909-8,0962 de febrero de 2009

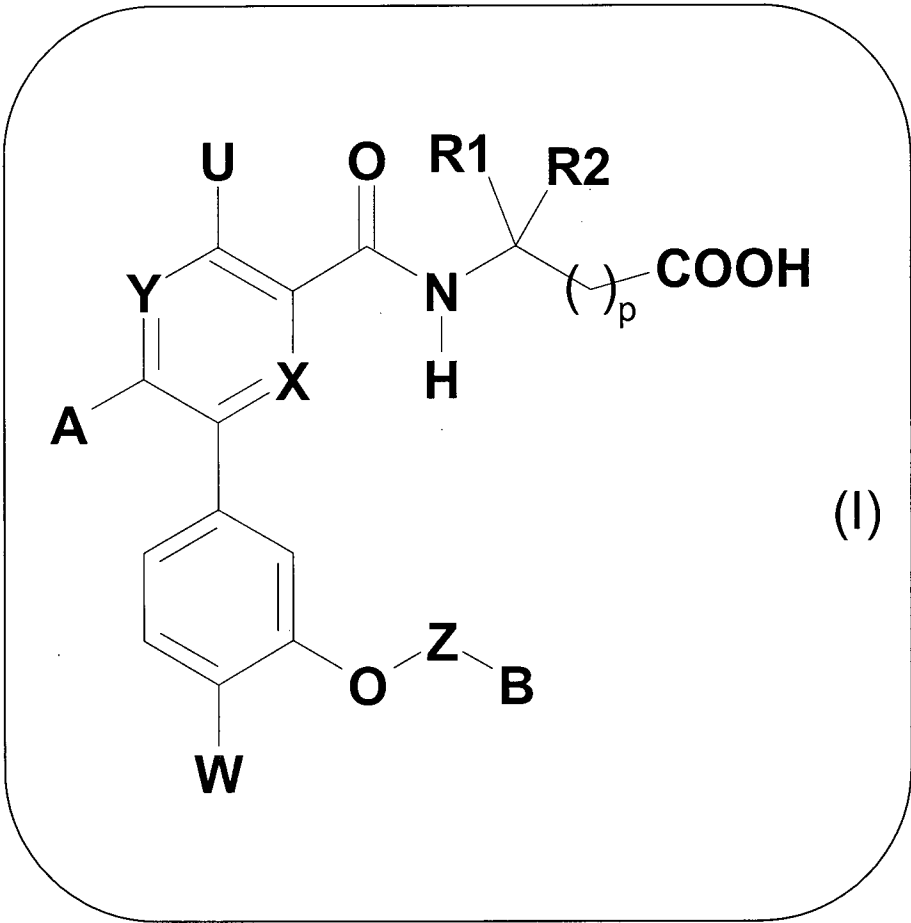
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$125.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : *Emilio Ferrero*
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

OCB

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/020124 A1

Descripción:

Páginas 106 en el idioma original

Páginas 105 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
LA FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 43 N° 72-35
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA

179

ME-43

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s) (we), the undersigned

SANOFI-AVENTIS

1475

7904

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

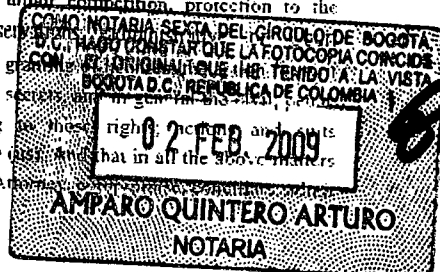
application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nios (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, cancellation administrative and judicial, nullity, injunctions, concession of licenses, the tutela, the protection of trade secrets, and in general civil, penal and administrative suits relating to these rights; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney to any of the above-named



promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____
Firma _____ Signature _____
Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessous

CONVENTION DE LA HAIE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

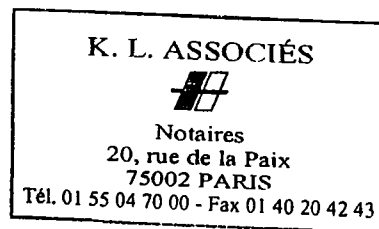
- 1. - République Française
- Le présent acte public
- 2. - a été signé par *le Notaire*
- 3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*
- 4. - est revêtu du sceau de *la Cour*

ATTESTE

- 5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
- 7. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
- 8. - Sous N° *81902/2005*
- 9. - Sceau Le *signature*

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
02 FEB. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe

De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

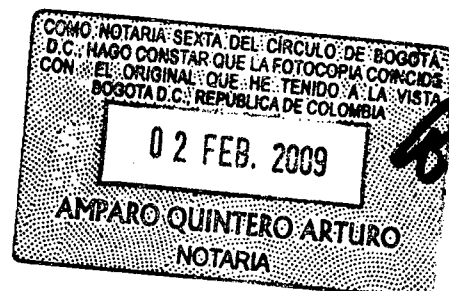
Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
2. Le présent acte public
3. a été signé par
4. agissant en qualité de
est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté
5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :



ATTESTE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *H^e K. K. K.*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *Act. E. L. D. B.*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *81903*

9. - Sceau

Le *[Signature]*

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
02 FEB. 2009
AMPARO QUINTERO ARTIJO
NOTARIA

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER** (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por **EMILIO FERRERO** el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

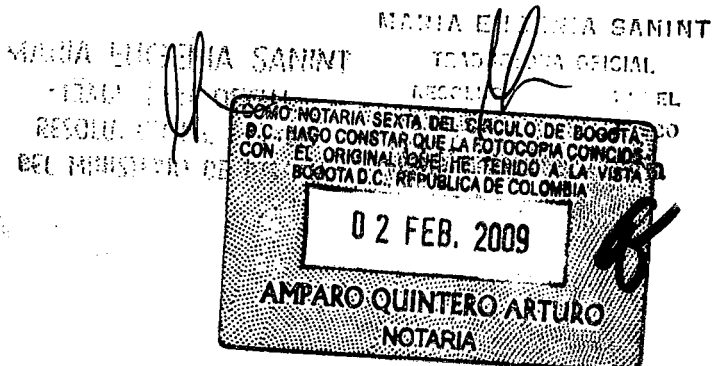
Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)



(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, Paris

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

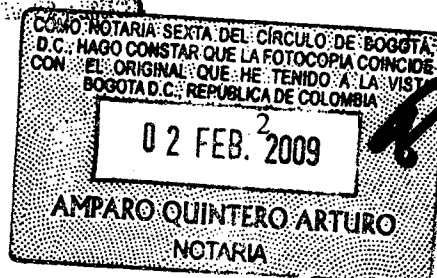
Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.
- 10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, D.C. JULIO 8 DE 2005
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Eugenia Sanint
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, D.C. JULIO 8 DE 2005
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



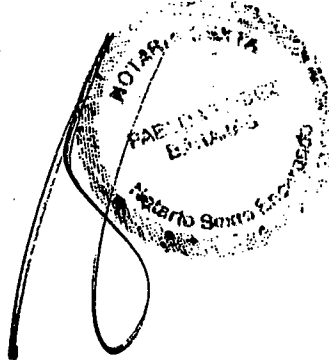
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIRMAS) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No. (S)

SANTA FE DE BOGOTA

12 JUL 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Samir Samin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

02 FEB. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 février 2008 (21.02.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/020124 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 213/60 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 241/10 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

avenue de France, F-75013 Paris (FR). JANIAK, Philip
[FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/001357

(74) Mandataire : BOURON, Estelle; Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(22) Date de dépôt international : 9 août 2007 (09.08.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0607283 11 août 2006 (11.08.2006) FR

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : 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, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : AL-
TENBURGER, Jean-Michel [FR/FR]; c/o Sanofi-aven-
tis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR). FOSSEY, Valerie [FR/FR]; c/o Sanofi-aven-
tis, Département Brevets, 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR). LASSALLE, Gilbert [FR/FR]; c/o
Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR). PETIT, Frédéric [FR/FR];
c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR). VERNIERES, Jean-Claude
[FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174,

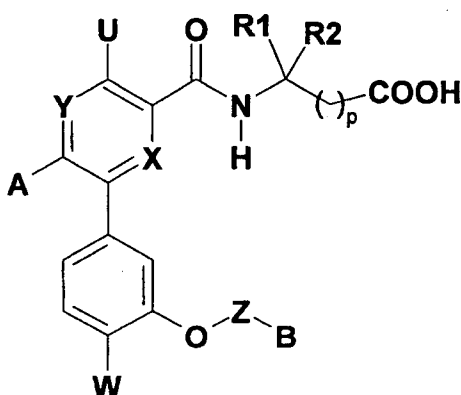
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(54) Title: 5,6-BISARYL-2-PYRIDINE-CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND APPLICATION THEREOF
IN THERAPEUTICS AS UROTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Titre : DÉRIVÉS DE 5,6-BISARYL-2-PYRIDINE-CARBOXAMIDE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION
EN THÉRAPEUTIQUE COMME ANTAGONISTES DES RECEPTEURS A L'UROTENSINE II



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds having the for-
mula (I): wherein X, Y, U, A, B, W, Z, R1 and R2 are as defined in the
description. Method of preparation and application in therapeutics.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés répondant à la for-
mule (I) : dans laquelle X, Y, U, A, B, W, Z, R1 et R2 sont tels que
définis dans la description. Procédé de préparation et application en
thérapeutique.

WO 2008/020124 A1

DÉRIVÉS DE 5,6-BISARYL-2-PYRIDINE-CARBOXAMIDE, LEUR PRÉPARATION ET
LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE COMME ANTAGONISTES DES
RECEPTEURS A L'UROTENSINE II

5 La présente invention a pour objet des dérivés de 5,6-bisaryl-2-pyridine-carboxamide, leur préparation et leur application en thérapeutique en tant qu'antagonistes des récepteurs à l'Urotensine II.

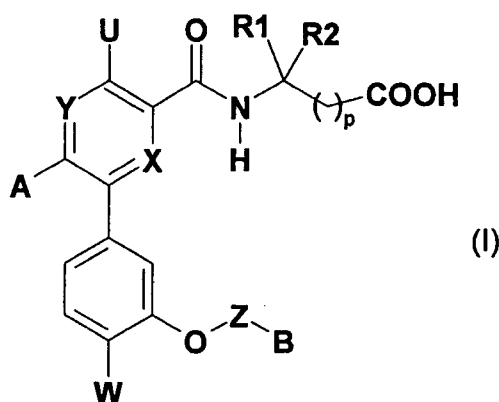
L'Urotensine II est un peptide cyclique constitué de 11 acides aminés et considéré
10 comme étant l'un des plus puissants agents vasoconstricteurs connus à ce jour (Ames et al., 1999, Nature 401,282-286). Son activité biologique est médiée par l'activation d'un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé aux protéines G, le GPR14, renommé **UT (Urotensin II Receptor)** par l'**International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)**. L'activation du récepteur de l'Urotensine II engendre une
15 mobilisation du calcium intracellulaire. L'Urotensine II et son récepteur sont fortement exprimés au niveau du système cardiovasculaire, mais aussi au niveau rénal, cérébrale et dans le système endocrinien (Richards and Charles, 2004, Peptides 25,1795-1802). Sur vaisseaux isolés, l'Urotensine II humaine provoque une vasoconstriction dont l'intensité varie en fonction du territoire et de l'espèce concernés (Douglas et al., 2000,
20 Br. J. Pharmacol. 131,1262-1274). L'administration d'Urotensine II chez le primate anesthésié induit une augmentation des résistances vasculaires périphériques et une dégradation de la contractilité et du débit cardiaque, pouvant conduire à fortes doses à un collapsus cardiovasculaire et en définitive à la mort de l'animal (Ames et al., 1999, Nature 401,282-286). Par ailleurs l'Urotensine II stimule la prolifération des cellules
25 musculaires lisses vasculaires et agit en synergie avec l'activité mitogénique de la sérotonine et des **LDL (Low Density Lipoproteins)** oxydés (Watanabe et al., 2001, Circulation 104 ;16-18). Sur les cardiomyocytes en culture, l'Urotensine II induit une hypertrophie cellulaire et une augmentation de la synthèse de matrice extracellulaire (Tzanidis A., et al, 2003, Circ. Res. 93, 246-253).
30 Les taux plasmatiques et urinaires d'Urotensine II ont été rapportés pour être augmentés dans un certain nombre de pathologies cardiovasculaires, rénales et métaboliques chez l'homme. Ces pathologies incluent l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, le diabète et la cirrhose hépatique (Richards and Charles, 2004, Peptides 25,1795-1802 ; Doggrell, 2004, Expert Opin Investig Drugs 13, 479-487).
35 Des effets centraux de l'Urotensine II ont également été décrits (Matsumoto Y., et al, Neurosci. Lett., 2004, 358, 99).

Enfin, il a été montré que certaines lignées de cellules tumorales surexpriment le récepteur de l'Urotensine II (Takahashi K., et al, Peptides, 2003, 24, 301).

Les antagonistes des récepteurs de l'Urotensine II peuvent être utiles pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive, l'ischémie cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'hypertrophie et la fibrose cardiaque, les maladies coronaires et l'athérosclérose, l'hypertension artérielle systémique et pulmonaire, la resténose post-angioplastie, les insuffisances rénales aiguë et chronique d'origine diabétique et/ou hypertensive, le diabète, l'inflammation vasculaire, et les anévrismes. Par ailleurs les antagonistes des récepteurs de l'Urotensine II peuvent être utiles pour le traitement des désordres du système nerveux central, incluant les maladies neurodégénératives, les accidents vasculaires cérébraux, le stress, l'anxiété, l'agressivité, la dépression, la schizophrénie mais aussi les vomissements et les maladies du sommeil.

Enfin, les antagonistes des récepteurs de l'Urotensine II peuvent également être utiles pour le traitement de certains cancers.

Les composés selon la présente invention répondent à la formule (I) :



dans laquelle :

X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote ou un chaînon -CR₃-, où R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy ;

U représente un atome d'hydrogène ou un groupe NHR₇ où R₇ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

A représente un groupe aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle ;

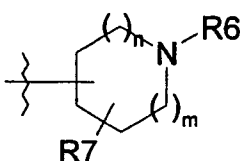
W représente un atome d'halogène, un groupe alkyle ou un groupe halogénoalkyle ;

Z représente une liaison, un groupe cycloalkylène ou un groupe alkylène éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle, hydroxy et alcoxy ;

B représente :

- soit un groupe $-NR_4R_5$, où R4 et R5 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, cycloalkyle, hydroxyalkyle ou fluoroalkyle, ou bien R4 et R5 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un cycle à 5 ou 6 chaînons, tel qu'un cycle pyrrolidinyle ou pipéridinyle, éventuellement substitué par un groupe alkyle,

- soit un hétérocycle de formule suivante :



où m et n représentent indépendamment l'un de l'autre 0, 1 ou 2, et où R6 et R7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou cycloalkyle ;

R1 et R2 représentent :

- soit, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle ou $-CH_2$ -indolyle, ces groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, alcoxy, hydroxy et $-O-CO$ -alkyle, au moins l'un de R1 ou R2 étant différent d'un atome d'hydrogène,

- soit R1 et R2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, indanyle, tétrahydropyranyle, pipéridine, tétrahydronaphtyle, bicyclo[2,2,1]heptyle, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit système mono ou polycyclique étant éventuellement substitué, en une position quelconque (y compris sur un atome d'azote, s'il y a lieu) par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, hydroxy, alcoxy, $-O-CO$ -alkyle et acyle ;

p représente un nombre entier égal à 0 ou 1.

19

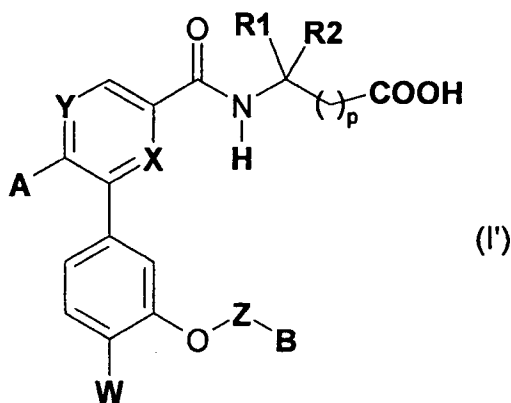
Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou salifiés par des acides ou des bases, notamment des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I), font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec d'un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule (I), on peut citer les composés de formule (I') :



dans laquelle :

X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote ou un chaînon -CR3-, où R3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy ;

A représente un groupe aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle choisi parmi les groupes phényle, thiényle, thiazole, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrazole et pyrrolidinone, ledit groupe aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle étant

éventuellement substitué en des positions quelconques par 1 à 3 groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, hydroxy, alcoxy, -NRR', -NR-CO-alkyle, -SO- et -SO₂-alkyle, où R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

5

W représente un atome d'halogène, un groupe alkyle ou un groupe fluoroalkyle;

Z représente une liaison, un groupe cycloalkylène ou un groupe alkylène éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle, hydroxy et alcoxy ;

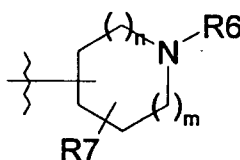
10

B représente :

soit un groupe -NR₄R₅, où R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, cycloalkyle ou fluoroalkyle, ou bien R₄ et R₅ forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un cycle à 5 ou 6 chaînons, tel qu'un cycle pyrrolidinyle ou pipéridinyle, éventuellement substitué par un groupe alkyle,

15

soit un hétérocycle de formule suivante :



20

où m et n représentent indépendamment l'un de l'autre 0, 1 ou 2, et où R₆ et R₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

R₁ et R₂ représentent :

25

• soit, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle ou -CH₂-indolyle, ces groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, alcoxy, hydroxy et -O-CO-alkyle, au moins l'un de R₁ ou R₂ étant différent d'un atome d'hydrogène,

30

• soit R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, indanyle, tétrahydropyranyle, pipéridine, tétrahydronaphtyle, bicyclo[2,2,1]heptyle, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit système mono ou polycyclique étant éventuellement substitué, en une position quelconque par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, hydroxy, alcoxy,

35

formyle et acétyle ;

p représente 0 ou 1.

5

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés qui se définit comme suit :

10 X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote ou un chaînon -CR₃-, où R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy ;

et/ou

15 U représente un atome d'hydrogène ou un groupe NHR₇ où R₇ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

et/ou

20 A représente un groupe aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle choisi parmi les groupes phényle, benzodioxolyle, thiényle, thiazolyle, pyridinyle, pyrazolyle et pyrrolidinone, ledit groupe aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué en des positions quelconques par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes cyano, alkyle, halogénoalkyle, hydroxy, alcoxy, -O-(CH₂)_p-O-alkyle, halogénoalcoxy, -NRR', -NR-CO-alkyle et -SO₂-alkyle, où R et R' représentent
25 indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et p est un nombre entier compris entre 1 et 5 et plus particulièrement entre 1 et 3 ;

et/ou

30 W représente un atome d'halogène, un groupe alkyle ou un groupe halogénoalkyle ;

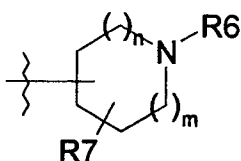
et/ou

35 Z représente une liaison ou un groupe alkylène éventuellement substitué par au moins un groupe choisi parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle et hydroxy ;

et/ou

B représente :

- soit un groupe $-NR_4R_5$, où R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, hydroxyalkyle, ou bien R_4 et R_5 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un cycle à 5 ou 6 chaînons, tel qu'un cycle pyrrolidinyle ou pipéridinyle,
- soit un hétérocycle de formule suivante :



où m et n représentent indépendamment l'un de l'autre 0, 1 ou 2, et où R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou cycloalkyle ;

et/ou

R_1 et R_2 représentent :

- soit, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle ou $-CH_2$ -indolyle, ces groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes hydroxy, au moins l'un de R_1 ou R_2 étant différent d'un atome d'hydrogène,
- soit R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, indanyle, tétrahydropyranyle, pipéridine, bicyclo[2,2,1]heptyle, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit système mono ou polycyclique étant éventuellement substitué, en une position quelconque (y compris sur un atome d'azote, s'il y a lieu) par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes alkyle, hydroxy, acétyle et alcoxy ;

et/ou

p représente un nombre entier égal à 0 ou 1.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un deuxième sous-groupe de composés pour lesquels X et Y représentent indépendamment l'un de

18

l'autre un atome d'azote ou un chaînon -CR3-, où R3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy.

Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du deuxième sous-
5 groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels
lesquels X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote ou un
chaînon -CR3-, où R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un troisième
10 sous-groupe de composés pour lesquels U représente un atome d'hydrogène ou un
groupe NHR7 où R7 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un
quatrième sous-groupe de composés pour lesquels A représente un groupe aryle,
15 hétéroaryle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué.

Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du quatrième sous-
groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels A
représente un groupe aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle choisi parmi les groupes
20 phényle, benzodioxolyle, thiényle, thiazolyle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle,
pyrazinyle, pyrazolyle et pyrrolidinone, ledit groupe aryle, hétéroaryle ou
hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué en des positions quelconques par un ou
plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes cyano, alkyle,
halogénoalkyle, hydroxy, alcoxy, -O-(CH₂)_p-O-alkyle, halogénoalcoxy, -NRR',
25 -NR-CO-alkyle, -SO- et -SO₂-alkyle, où R et R' représentent indépendamment l'un de
l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et p est un nombre entier compris
entre 1 et 5.

Encore plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du quatrième
30 sous-groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour
lesquels A représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, benzodioxolyle,
thiényle, thiazolyle, pyridinyle, pyrazolyle et pyrrolidinone, ledit groupe aryle ou
hétéroaryle étant éventuellement substitué en des positions quelconques par un à trois
groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes cyano, alkyle, halogénoalkyle,
35 hydroxy, alcoxy, -O-(CH₂)_p-O-alkyle, halogénoalcoxy, -NRR', -NR-CO-alkyle et -SO₂-
alkyle, où R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou
un groupe alkyle et p est un nombre entier compris entre 1 et 3.

19

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un cinquième sous-groupe de composés pour lesquels W représente un atome d'halogène, un groupe alkyle ou un groupe halogénoalkyle.

5

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sixième sous-groupe de composés pour lesquels Z représente une liaison, un groupe cycloalkylène ou un groupe alkylène éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle, hydroxy et alcoxy.

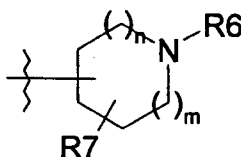
10

Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du sixième sous-groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels Z représente une liaison ou un groupe alkylène éventuellement substitué par au moins un groupe choisi parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle et hydroxy.

15

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un septième sous-groupe de composés pour lesquels B représente :

- soit un groupe $-NR_4R_5$, où R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, cycloalkyle, hydroxyalkyle ou fluoroalkyle, ou bien R_4 et R_5 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un cycle à 5 ou 6 chaînons, tel qu'un cycle pyrrolidinyle ou pipéridinyle, éventuellement substitué par un groupe alkyle,
- soit un hétérocycle de formule suivante :



25

où m et n représentent indépendamment l'un de l'autre 0, 1 ou 2, et où R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou cycloalkyle.

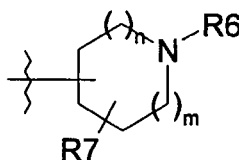
30

Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du septième sous-groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels B représente un groupe $-NR_4R_5$, où R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, cycloalkyle, hydroxyalkyle ou fluoroalkyle, ou bien R_4 et R_5 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un cycle à 5 ou 6 chaînons, tel qu'un cycle pyrrolidinyle ou pipéridinyle, éventuellement substitué par un groupe alkyle.

35

Encore plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du septième sous-groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels B représente un groupe -NR₄R₅, où R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, hydroxyalkyle ou fluoroalkyle, ou bien R₄ et R₅ forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un cycle à 5 ou 6 chaînons, tel qu'un cycle pyrrolidinyle ou pipéridinyle.

Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du septième sous-groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels B représente un hétérocycle de formule suivante :



où m et n représentent indépendamment l'un de l'autre 0, 1 ou 2, et où R₆ et R₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou cycloalkyle.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un huitième sous-groupe de composés pour lesquels R₁ et R₂ représentent :

- soit, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle ou -CH₂-indolyne, ces groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, alcoxy, hydroxy et -O-CO-alkyle, au moins l'un de R₁ ou R₂ étant différent d'un atome d'hydrogène,

- soit R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, indanyle, tétrahydropyranyle, pipéridine, tétrahydronaphtyle, bicyclo[2,2,1]heptyle, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit système mono ou polycyclique étant éventuellement substitué, en une position quelconque (y compris sur un atome d'azote, s'il y a lieu) par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, hydroxy, alcoxy, -O-CO-alkyle et acyle.

Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du huitième sous-groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels

21

R1 et R2 représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle ou -CH₂-indolyle, ces groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, alcoxy, hydroxy et -O-CO-alkyle, au moins l'un de R1 ou R2 étant différent d'un atome d'hydrogène.

Encore plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du huitième sous-groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R1 et R2 représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle ou -CH₂-indolyle, ces groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes hydroxy, au moins l'un de R1 ou R2 étant différent d'un atome d'hydrogène.

Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du huitième sous-groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R1 et R2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, indanyle, tétrahydropyranyle, pipéridine, tétrahydronaphtyle, bicyclo[2,2,1]heptyle, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit système mono ou polycyclique étant éventuellement substitué, en une position quelconque (y compris sur un atome d'azote, s'il y a lieu) par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle, hydroxy et alcoxy.

Encore plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du huitième sous-groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R1 et R2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, indanyle, tétrahydropyranyle, pipéridine, bicyclo[2,2,1]heptyle, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit système mono ou polycyclique étant éventuellement substitué, en une position quelconque (y compris sur un atome d'azote, s'il y a lieu) par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes alkyle, hydroxy et alcoxy.

Encore plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du huitième sous-groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R1 et R2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, indanyle, tétrahydropyranyle, pipéridine, bicyclo[2,2,1]heptyle, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit système mono ou polycyclique étant éventuellement substitué, sur un atome de carbone, par un ou

plusieurs groupes choisis parmi les groupes alkyle, hydroxy et alcoxy.

Encore plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) du huitième sous-groupe, objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R1 et R2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, indanyle, tétrahydropyranyle, pipéridine, bicyclo[2,2,1]heptyle, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit système mono ou polycyclique étant éventuellement substitué, sur un atome d'azote, par un groupe choisi parmi les groupes alkyle et acyle.

10

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un neuvième sous-groupe de composés pour lesquels p représente un nombre entier égal à 0 ou 1.

Dans le cadre de la présente invention, et sauf mention différente dans le texte, on entend par :

- un atome d'halogène : un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire, comprenant de 1 à 5 atomes de carbone ou quand la chaîne alkyle comprend au moins trois atomes de carbone pouvant être linéaire, ramifié ou partiellement cyclisé. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, méthylène-cyclopropyle ;
- un groupe alkylène : un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, qui est divalent. A titre d'exemple, on peut citer un groupe diméthylène ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), propylène, butylène, éthylène, ou 2-méthylpropylène ;
- un groupe cycloalkyle : un groupe cyclique saturé, qui comprend de 3 à 8 atomes de carbone et qui est cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle ;
- un groupe hétérocycloalkyle : un groupe cycloalkyle tel que défini ci-dessus, dont un ou deux carbones ont été substitués par un atome d'azote. A titre d'exemple, on peut citer le groupe pyrrolidinone et le groupe pipéridine ;
- un groupe aryle : un groupe aromatique monocyclique comprenant 5 ou 6 atomes de carbones, par exemple un groupe phényle ;
- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique cyclique comprenant 5 ou 6 atomes dont un ou plusieurs hétéroatomes tels que N et/ou S. A titre d'exemple de groupes hétéroaryles, on peut citer un groupe thiényle, thiazolyle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrazolyle ;
- un groupe cycloalkylène : un groupe cycloalkyle tel que défini ci-dessus qui est

divalent ;

- un groupe fluoroalkyle : un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor. A titre d'exemple, on peut citer le groupe trifluorométhyle ;

5 - un groupe alcoxy : un groupe de formule -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini.

Parmi les composés décrits dans la présente invention, on peut citer un sous groupe de composés répondant à la formule (I) dans laquelle :

10

X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote ou un groupe CH ;

15 A représente un groupe phényle, pyridinyle, ou pyrrolidinone, substitué en des positions quelconques par 1 à 2 groupes choisis parmi un atome d'halogène, tel que chlore ou fluor, et les groupes alkyle, trifluorométhyle, méthoxy et N,N-diméthylamine ;

U représente un atome d'hydrogène ou un groupe NHR₇ où R₇ est un atome d'hydrogène ;

20

W représente un atome de chlore ou un groupe trifluorométhyle ;

Z représente une liaison ou un groupe alkylène éventuellement substitué par un groupe méthyle ;

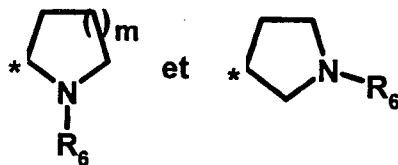
25

B représente :

• soit un groupe -NR₄R₅, où R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle ou bien R₄ et R₅ forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un cycle à 5 ou 6 chaînons,

30

• soit des hétérocycles de formule suivante :



où m = 1 ou 2 et R₆ représente un groupe éthyle ou méthyle ;

35

R1 et R2 représentent :

- soit, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe isopropyle, tertbutyle ;

- soit R1 et R2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont
5 rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle (tel que cyclopentyle, cyclohexyle, ou cycloheptyle), tétrahydropyranyle, bicyclo[2,2,1]heptyle, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit groupe cycloalkyle étant éventuellement substitué dans les positions 3 et 4 par un groupe méthyle, hydroxy ou méthoxy ou un ou deux atomes d'halogène tel que le fluor.

10

p représente 0 ou 1.

On peut également citer un deuxième sous groupe de composés parmi les
composés préférés et répondant à la formule (I) dans laquelle :

15

X représente un atome d'azote et Y un groupe CH ;

A représente un groupe phényle ou pyridinyle, substitué dans les positions 2 ,4 ,5
et 6 par un ou deux groupes choisis parmi un atome d'halogène, tel que chlore ou fluor,
20 et les groupes alkyles, tels que méthyle, éthyle ou isopropyle, trifluorométhyle, méthoxy et N,N-diméthylamine ;

25

U représente un atome d'hydrogène ou un groupe NHR7 où R7 est un atome d'hydrogène ;

W représente un atome de chlore ou un groupe trifluorométhyle ;

Z représente une liaison ou un groupe éthylène, propylène ou méthylpropylène ;

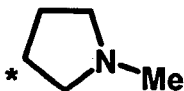
30

B représente :

- soit un groupe -NR4R5, où R4 et R5 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe méthyle, éthyle ou propyle ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un cycle à 5 ou 6 chaînons,

- soit un hétérocycle de formule suivante :

35



R1 et R2 représentent :

- soit R1 est un atome d'hydrogène et R2 un groupe isopropyle, tertbutyle, l'atome de carbone portant les groupes R1 et R2 adoptant la configuration absolue S,
- soit R1 et R2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont
5 rattachés, un groupe cycloalkyle (tel que cyclohexyle ou cycloheptyle), et adamantyle, ledit groupe cycloalkyle étant éventuellement substitué dans les positions 3 et 4 par un groupe méthyle, hydroxy ou méthoxy,

10 p représente 0 ou 1.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- 15 ▪ 2-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
- 20 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-4-methoxy-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 25 ▪ (3S)-3-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,4-dimethylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-4,4-dimethylpentanoic acid hydrochloride
- 30 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-difluorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 35 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(5-ethoxy-2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 30 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 35 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-fluoro-6-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 35 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-methyl-5-(1-methylethyl)phenyl]pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 35 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-chloro-5-(2-methoxyethoxy)phenyl]pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride

- 28
- 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,4-dimethylphenyl)pyrazin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 5 ▪ (3S)-3-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chloro-5-ethoxyphenyl)pyrazin-2-yl]carbonyl}amino)-4,4-dimethylpentanoic acid hydrochloride
 - 10 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 15 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-chloro-5-(1-methylethoxy)phenyl]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 20 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chloro-5-ethoxyphenyl)pyrazin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 25 ▪ 1-({[5-[2-chloro-5-(dimethylamino)phenyl]-6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 30 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-ethyl-6-fluorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 35 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methyl-5-propylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-(difluoromethyl)-4-methylphenyl]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 1-({[3-chloro-2'-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-6-ethoxy-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 1-({[3-amino-6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chloro-5-ethoxyphenyl)pyrazin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)-2-fluoropropoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 2-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride

25

- 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-(difluoromethyl)-5-methylphenyl]pyridin-2-yl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 5 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[5-(2-methoxyethoxy)-2-methylphenyl]pyridin-2-yl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[5-(methoxymethyl)-2-methylphenyl]pyridin-2-yl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 10 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-methyl-5-(1-methylethoxy)phenyl]pyridin-2-yl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-methyl-5-(2-methylpropoxy)phenyl]pyridin-2-yl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 15 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[5-(cyclopropylmethoxy)-2-methylphenyl]pyridin-2-yl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methyl-5-propoxyphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 20 ▪ 2-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylic acid
- 25 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)cyclopentanecarboxylic acid
- 2-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid hydrochloride
- 30 ▪ N-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)phenyl)alanine
- 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 35 ▪ 3-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-methylpentanoic acid
- 3-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-phenylbutanoic acid
- 3-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-(1H-indol-3-yl)butanoic acid

- 28
- ([[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)(phenyl)acetic acid
 - 3-([[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)-3-cyclohexylpropanoic acid
 - 5 ▪ 1-([[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)cyclohexanecarboxylic acid
 - N-([[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]-alpha-methylphenylalanine
 - 10 ▪ N-([[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]-3-methylisovaline
 - 2-([[6-{4-chloro-3-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 15 ▪ 2-([[6-{4-chloro-3-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 2-([[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 20 ▪ 2-([[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 2-([[6-{4-chloro-3-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 25 ▪ 2-([[6-{4-chloro-3-[(1-ethylpyrrolidin-3-yl)oxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 2-([[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-phenylpyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 30 ▪ 2-([[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 9-([[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid hydrochloride
 - 35 ▪ 2-([[6-{4-chloro-3-[3-(diethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 2-([(2-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-3,4'-bipyridin-6-yl)carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride

- 2-({(2'-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2,3'-bipyridin-6'-yl)carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
- 3-({(4"-chloro-3"-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-dimethoxy-1,1':2',1"-terphenyl-4'-yl)carbonyl}amino)-4-methylpentanoic acid
- 5 ▪ 3-({(5-[4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-6-(2-methylphenyl)pyridin-3-yl)carbonyl}amino)-4-methylpentanoic acid hydrochloride
- N-({(6-[4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl}-3-hydroxyphenylalanine hydrochloride
- 10 ▪ 2-({(6-[4-chloro-3-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy]phenyl]-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
- 2-({(6-[4-chloro-3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)ethoxy]phenyl]-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
- 15 ▪ 2-({(6-[3-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
- 2-({(6-[4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-5-(2-ethylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
- 20 ▪ 2-({(6-[4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl)carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
- 2-({(6-[4-chloro-3-[3-(cyclopropyl(methyl)amino)propoxy]phenyl]-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
- 25 ▪ 2-({(6-[4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-5-[2-(dimethylamino)phenyl]pyridin-2-yl)carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
- 30 ▪ 1-({(3,5-dichloro-2'-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2,3'-bipyridin-6'-yl)carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({(6-[4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-5-(2,4-dimethylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 35 ▪ 4-({(6-[4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl}amino)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid hydrochloride
- (3R)-3-({(6-[4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl}amino)-4-methylpentanoic acid hydrochloride
- 2-({(6-[4-chloro-3-(3-piperidin-1-yl)propoxy]phenyl]-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride

- 30
- 2-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)butoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 2-({[6-{4-chloro-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 5 ▪ (3S)-3-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-methylpentanoic acid hydrochloride
 - 2-({[6-{4-chloro-3-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 10 ▪ 2-({[6-{4-chloro-3-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 2-({[2'-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-3-methyl-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-methylcyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 15 ▪ 2-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)-1-methylpropoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chloro-4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 20 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - (3S)-3-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-methylpentanoic acid hydrochloride
 - 25 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 30 ▪ 2-({[6-(4-chloro-3-((2R)-3-(dimethylamino)-2-hydroxypropyl)oxy]phenyl)-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 2-({[6-(4-chloro-3-((2S)-3-(dimethylamino)-2-hydroxypropyl)oxy]phenyl)-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
 - 35 ▪ acetyl-4-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)piperidine-4-carboxylic acid hydrochloride

- 2-([6-{4-chloro-3-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)adamantane-2-carboxylic acid hydrochloride
- 1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-(difluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 5 ▪ [1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexyl]acetic acid hydrochloride
- 1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 10 ▪ 1-([3-chloro-2'-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-([3-amino-2'-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-3-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 15 ▪ 1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-3-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- cis-1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-4-methoxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 20 ▪ trans-1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-4-methoxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- trans-1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 25 ▪ 1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 30 ▪ 1-([2'-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-3-methyl-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-([5-[2-(acetilamino)phenyl]-6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 35 ▪ N-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)-D-valine hydrochloride

- 1-((2-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2'-methyl-3,3'-bipyridin-6-yl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-((2-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-4'-methyl-3,3'-bipyridin-6-yl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 5 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-(((6-{4-chloro-3-[3-[ethyl(methyl)amino]propoxy}phenyl)-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 10 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(diethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-(((6-{4-chloro-3-[4-(dimethylamino)butoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-(1-methylethyl)phenyl]pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 15 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-ethylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(5-chloro-2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 20 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,4-dimethylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 25 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,5-dimethylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-(((6-{4-chloro-3-[3-[ethyl(methyl)amino]propoxy}phenyl)-5-(2,4-dimethylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 30 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(4-fluoro-2-methylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-(((6-{4-chloro-3-[3-[methyl(propyl)amino]propoxy}phenyl)-5-(2-ethylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 35 ▪ 1-(((6-{4-chloro-3-[3-(diethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,4-dimethylphenyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride

- 1-({[6-(4-chloro-3-{3-[ethyl(methyl)amino]propoxy}phenyl)-5-(2-ethylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-(2-ethylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 5 ▪ 1-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)-2-methylpropoxy}phenyl)-5-(2-ethylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-3-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-(2-propylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 10 ▪ 1-({[3-chloro-2'-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-fluoro-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-(2-chloro-5-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 15 ▪ 1-({[3-chloro-2'-(4-chloro-3-{3-[ethyl(methyl)amino]propoxy}phenyl)-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-(2,5-dimethylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 20 ▪ 1-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cycloheptanecarboxylic acid hydrochloride
- (3S)-3-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-(2-chloro-5-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-methylpentanoic acid hydrochloride
- 25 ▪ 1-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 30 ▪ 1-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-(3-{3-(dimethylamino)propoxy}-4-ethylphenyl)-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 35 ▪ 3-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-(2-chloro-5-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-3-cyclobutylpropanoic acid hydrochloride
- 1-({[6-(4-chloro-3-{3-(dimethylamino)propoxy}phenyl)-5-(2-methylthiophen-3-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride

- 3-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(2-chloro-5-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-3-cyclopropylpropanoic acid hydrochloride
- 5 ▪ 1-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(2-methylphenyl)pyrazin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 10 ▪ 1-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(2-chloro-4,5-dimethylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(5-methyl-1,3-thiazol-4-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 15 ▪ 4-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)oxepane-4-carboxylic acid hydrochloride
- 3-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4,4-dimethylpentanoic acid hydrochloride
- 1-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(2-cyanophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 20 ▪ 1-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(4-hydroxy-2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(3-fluoro-2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 25 ▪ 1-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(5-hydroxy-2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(2-chloro-6-fluorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 30 ▪ 1-({[6-(4-chloro-3-[3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy]phenyl)-5-(2,4-dimethylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 35 ▪ 1-({[6-(4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl)-5-(3-hydroxy-2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride

35

- 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(4,5-difluoro-2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 5 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(3,5-diethyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 10 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chloro-5-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[5-chloro-2'-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-3-(difluoromethyl)-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 15 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-methylphenyl]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-methylphenyl]-3-[methylamino]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 20 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(5-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[5-[2-chloro-4-(dimethylamino)phenyl]-6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 25 ▪ (3S)-3-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4,4-dimethylpentanoic acid hydrochloride
- 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 30 ▪ 1-({[3-amino-6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyrazin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2,4-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 35 ▪ 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4,4-difluorocyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
- 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-3-(methylamino)-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride

- 34
- 1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chloro-4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride
 - 1-([6-{4-chloro-3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-5-[2-(difluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride

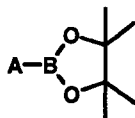
Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le procédé qui suit, illustré dans le schéma 1.

- 15 Quand, dans le composé de départ de formule (XI), X représente un atome d'azote, Y représente un atome de carbone (c'est-à-dire un groupe de formule $-CR_3-$ telle que définie en rapport avec les composés de formule (I) selon l'invention) et U représente un atome d'hydrogène, ou bien X représente un atome de carbone, Y représente un atome d'azote et U représente un atome d'hydrogène, ou encore X et Y représentent un atome
- 20 d'azote et U représente un atome d'hydrogène, alors on peut effectuer dans une étape (i) une réaction de couplage de type SUZUKI catalysée par un dérivé de palladium (0) tel que le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0) $[Pd(PPh_3)_4]$ entre le composé de formule (XI) (où Q = OH ou Br et T = atome d'halogène, tel qu'un atome de brome ou d'iode) et un acide boronique de formule (IX), où GP représente un groupe benzyle éventuellement
- 25 substitué par un ou plusieurs groupes alcoxy, en présence d'une base telle que le phosphate de potassium et dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide (DMF) à la température d'environ 95°C. Cette réaction permet de substituer régiosélectivement la fonction T par le noyau phénoxy pour conduire au composé (VIII).

- La fonction OH du composé (VIII) est ensuite transformée en un groupe partant tel que trifluorométhanesulfonate (OTf), dans l'étape (ii), à l'aide d'anhydride trifluorométhanesulfonique en présence d'une base telle que la triéthylamine (TEA) et dans un solvant tel que le dichlorométhane (DCM) pour conduire au composé de formule (VII).
- 30

- Le groupe trifluorométhanesulfonate ainsi obtenu permet dans l'étape (iii), grâce à sa réactivité, d'introduire le noyau A par une réaction de couplage organopalladiée de type :
- 35

- soit SUZUKI entre le composé (VII) et un acide ou un ester boronique de formules respectives $A-B(OH)_2$ ou



en présence d'une quantité catalytique de dérivé du palladium tel que le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en présence d'une base telle que le phosphate de potassium et d'un solvant tel que le DMF, à la température de 90°C ;

- 5 - soit STILLE entre le composé (VII) et un dérivé aryltributylstannane ou hétéroarylstannane ASnBu_3 en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre (CuI) et d'un dérivé de palladium (II) tel que le dichlorure de [1,1'-bis(cyclopentadiényldiphénylphosphino)ferrocène] palladium (II) $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ et d'un solvant tel que le 1,4-dioxane à la température de 90°C ;
- 10 - soit HARTWIG-BUCHWALD entre le composé (VII) et un amide tel que la 2-pyrrolidinone, en présence d'une quantité catalytique d'une phosphine telle que le 9,9-diméthyl-4,5-bis-(diphénylphosphino)xanthène (XantPhos) et d'un dérivé du palladium (0) tel que le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (0) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, en utilisant une base telle que le carbonate de césium, et dans un solvant tel que le DMF à la température de 70°C .
- 15 On obtient ainsi le composé (VI).

Alternativement, dans le composé de départ de formule (XI), quand X et Y représentent des atomes de carbone et U représente un atome d'hydrogène, Q un atome d'iode et T un atome de brome, ou bien X et Y représentent un atome d'azote et U représente un groupe NHR (tel que défini en rapport avec les composés de formule (I) selon l'invention), Q et T des atomes de chlore, de brome ou d'iode on inverse l'ordre d'introduction des groupes A et phénoxy sur le noyau phényle de départ (schéma 1).

Dans ce cas, une première réaction de type SUZUKI (étape (iv)) avec un acide boronique $\text{A-B}(\text{OH})_2$ permet d'introduire sélectivement un groupe A à la place de l'atome d'halogène Q. La réaction est effectuée en présence d'une quantité catalytique d'un dérivé du palladium tel que le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et d'une base telle que le carbonate de césium, dans un solvant tel que le DMF à la température de 90°C . On réalise ensuite une deuxième réaction de type SUZUKI (étape (v)) entre l'ester boronique (XII) ou l'acide boronique (IX) et le composé (X), en présence d'une quantité catalytique d'un dérivé du palladium tel que le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et d'une base telle que le carbonate de césium, dans un solvant tel que le DMF à la température de 90°C . On obtient ainsi le composé (VI).

La déprotection de la fonction phénol du composé de formule (VI) par le tribromure de bore à -78°C , l'acide trifluoroacétique (TFA) à température ambiante ou le chlorure d'hydrogène à 0°C dans le DCM (étape (vi)) conduit au composé de formule (V).

38

L'introduction du groupement Z-B dans l'étape (vii) peut être effectuée :

- soit par alkylation du composé (V) avec un dérivé chloré Cl-Z-B en présence d'une base minérale faible telle que le carbonate de césium et dans un solvant polaire aprotique tel que le DMF à une température comprise entre 80 et 100°C, telle que 90°C,
- 5 - soit par réaction de MITSUNOBU entre le composé (V) et un alcool de formule HO-Z-B en présence de triphénylphosphine, d'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD), et d'une quantité catalytique de base organique faible telle que la TEA à 0°C dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane (THF).

- 10 Le composé de formule (IV) est ensuite saponifié dans l'étape (viii), à l'aide d'une base minérale forte telle que l'hydroxyde de potassium dans un mélange eau/méthanol maintenu à température ambiante (T.A.) ou chauffé à reflux, pour conduire, après acidification avec un acide fort tel que l'acide chlorhydrique (HCl) 1N, au composé (III).

- 15 Dans le cadre de la présente invention par température ambiante, on entend une température comprise entre 20 et 25°C.

- 20 Une réaction de couplage peptidique (étape (ix)) entre le composé (III) et des amines de formule (II) en présence d'un agent de couplage tel que le carbonyldiimidazole (CDI), le tétrafluoroborate de N-[(1H-benzotriazol-1-yloxy)(diméthylamino)méthylidène]-N-méthylméthanaminium (TBTU) ou le chlorhydrate de N-[3-(diméthylamino)propyl-N'-éthyl carbodiimide (EDC .HCl) et d'une base organique telle que la N,N'-diisopropyléthylamine (DIEA) et dans un solvant polaire aprotique tel que le DMF à température ambiante conduit aux composés de formule (I) conformes à la présente invention.

- 25 Le schéma 2 décrit la synthèse des dérivés boroniques (IX) et (XII).

. Cas où $W = CF_3$

- 30 Le 2-amino-5-nitrophénol (XVI) est transformé en dérivé iodé (XV) par une réaction de SANDMEYER en milieu aqueux à 0°C, en présence d'iodure de sodium et avec un co-solvant tel que le diméthylsulfoxyde (DMSO). La protection de la fonction phénol (étape i) par un groupement benzyle est effectuée avec un dérivé halogéné tel que le bromure de benzyle en présence d'une base telle que le carbonate de potassium (K_2CO_3) dans un solvant tel que le DMF à 60°C. La substitution de l'atome d'iode par le groupe trifluorométhyle (*Eur. J. Org. Chem. (2003) pp. 1559-1568*), réalisée avec le trifluorométhyltriméthylsilane en présence de CuI et de fluorure de potassium dans un solvant tel que la N-méthylpyrrolidinone (NMP) à 45°C (étape ii), conduit au composé
- 35 (XIV) qui, après réduction de la fonction nitro en fonction amino par un réducteur tel que le fer à 70°C dans un mélange éthanol (EtOH)/eau/acide acétique (AcOH), est

transformé en dérivé iodé (XIII) à l'aide d'une deuxième réaction de SANDMEYER (étape iii).

Dans l'étape (iv), une réaction d'échange métal-halogène effectuée entre le composé (XIII) et le chlorure d'isopropyle magnésium (iPrMgCl) à -50°C dans un solvant tel que le THF, suivie de l'addition de triisopropylborate, conduit après une acidolyse avec un acide tel que l'HCl 5N, à l'acide boronique (IX).

. Cas où W = Cl

La protection du 2-chloro-5-iodophénol (XVIIa) par un groupe benzyle ou para-méthoxybenzyle comme décrit à l'étape (i) conduit au dérivé iodé (XVII) qui peut-être transformé :

- soit, dans l'étape (iv), en acide boronique (IX) comme décrit précédemment,
- soit, dans l'étape (v), en ester boronique (XII) par une réaction de couplage avec le 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi-dioxaborolane en présence d'une base telle que l'acétate de potassium (KOAc) et d'une quantité catalytique d'un dérivé du palladium (II) tel que le [PdCl₂(dppf)], dans un solvant tel que le DMSO à 100°C.

Alternativement, un sous-groupe de composés de formule (Ia) conforme à la présente invention où le groupe A représente un noyau 2,6-diméthoxybenzène a été préparé de la façon suivante (schéma 3) :

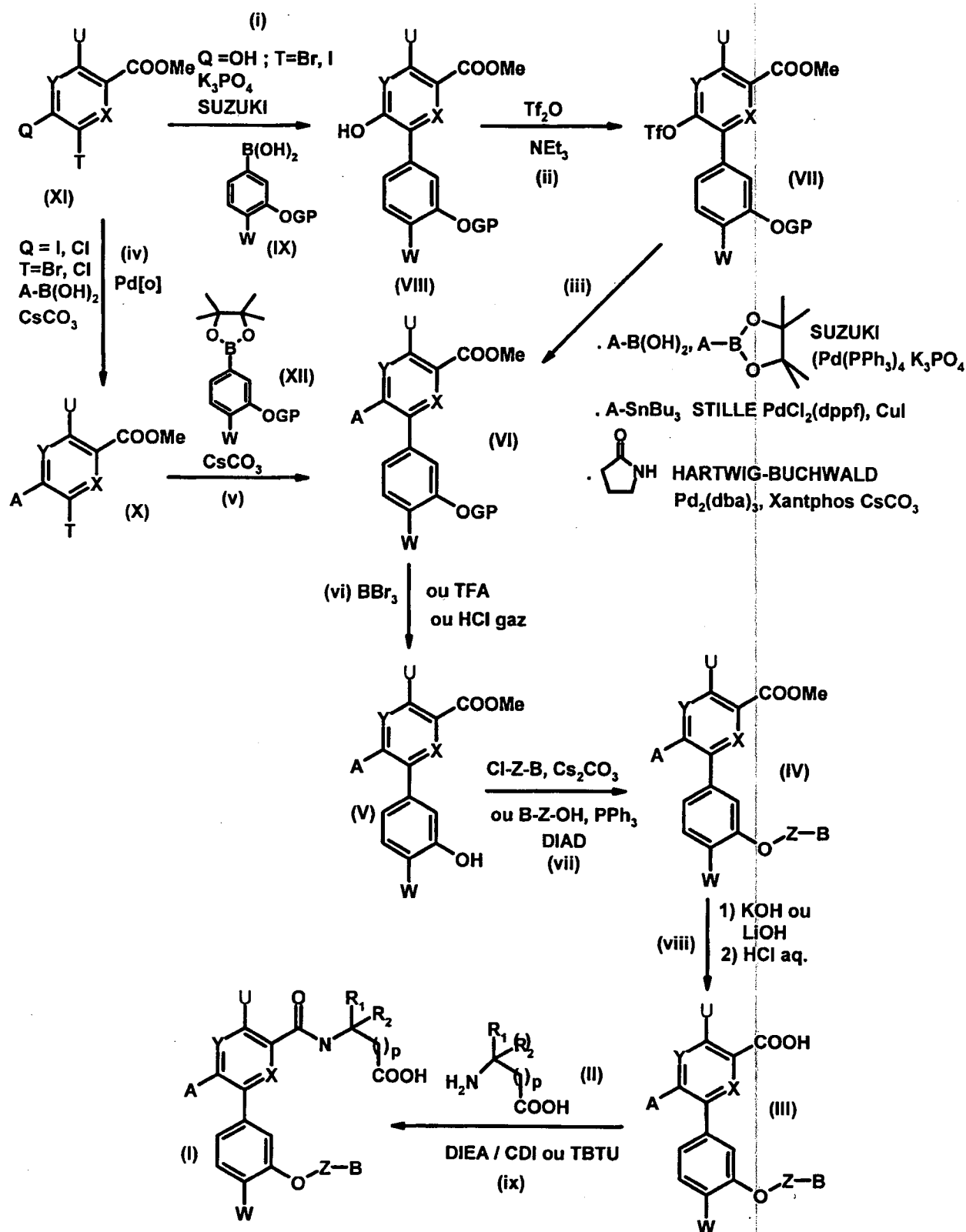
- La condensation du 2,6-diméthoxybenzaldéhyde sur l'acide 2-cyanoacétique (étape i) en présence d'acétate d'ammonium et d'une base telle que la pyridine en chauffant au reflux d'un solvant tel que le toluène conduit au dérivé (XX).
- Le dérivé (XX) est ensuite traité par de l'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) à 0°C dans un solvant tel que le toluène. L'aldéhyde ainsi obtenu est mis en réaction (étape ii) avec le 2-azido acétate d'éthyle à -10°C en présence d'une base telle que l'éthylate de sodium dans un solvant tel que l'éthanol pour obtenir le diène (XIX). A l'étape (iii), le traitement du diène (XIX) par la triphénylphosphine à T.A. dans un solvant tel que le DCM conduit à l'azatriphénylphosphoranylidène (XVIII).
- La réaction (étape iv) entre le dérivé (XVIII) et l'aldéhyde (XVII) dans un solvant tel que l'acétonitrile conduit, via la cyclisation *in situ* à 100°C d'une imine intermédiaire selon une séquence cyclisation électrocyclique / déhydrogénation, au dérivé pyridinique (IVa).
- Les séquences d'alkylation ou de réaction de MITSUNOBU (étape v), de saponification (étape vi) puis de couplage peptidique (étape vii) décrites auparavant dans le schéma 1 et appliquées au dérivé (IVa) conduisent aux composés de formule (Ia) conformes à la présente invention.

40

Dans les schémas 1 et 2, les composés de départ, les intermédiaires et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparées selon des

5 méthodes qui sont connues de l'homme de métier.

Schéma 1



42

Schéma 2

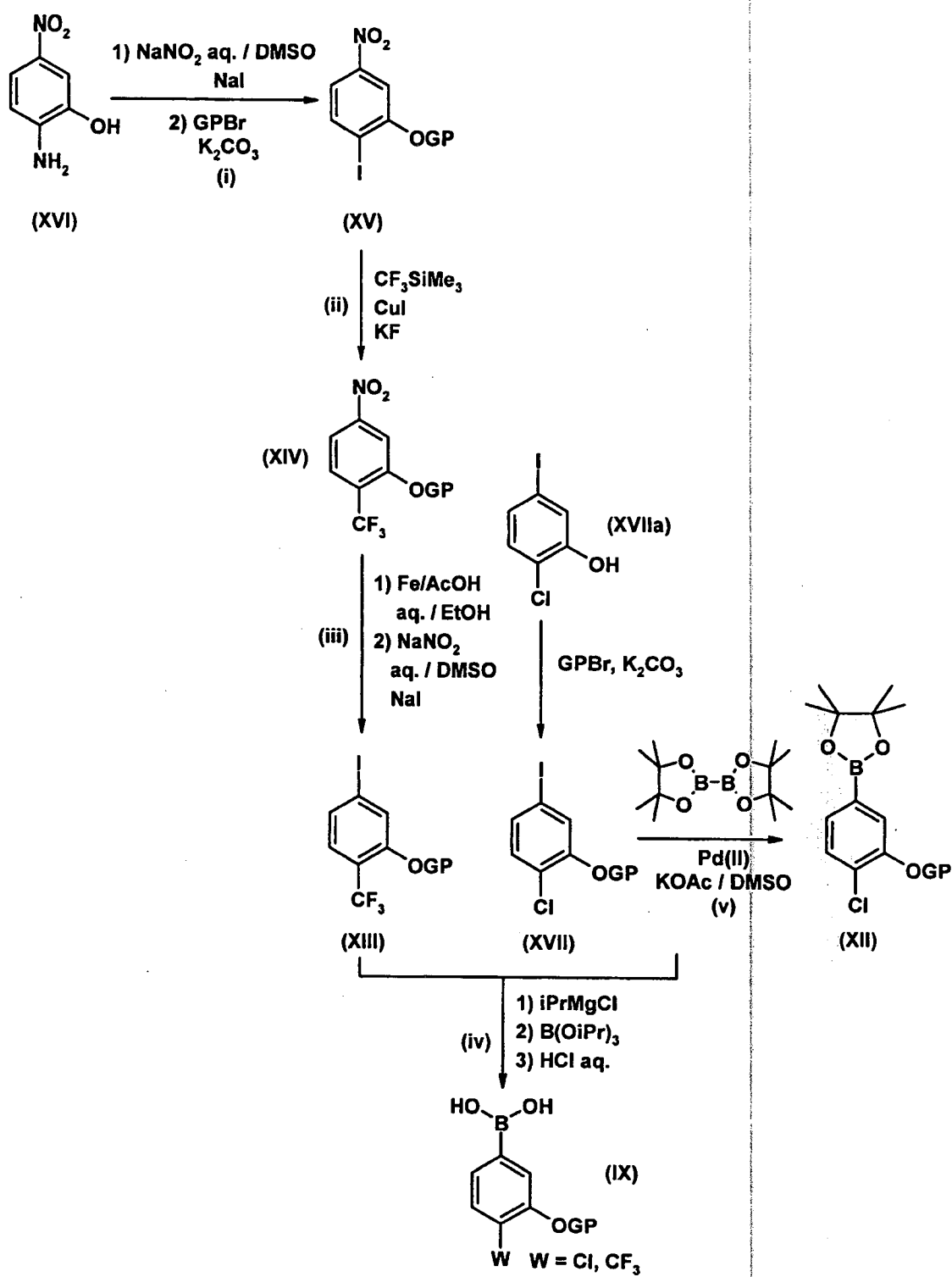
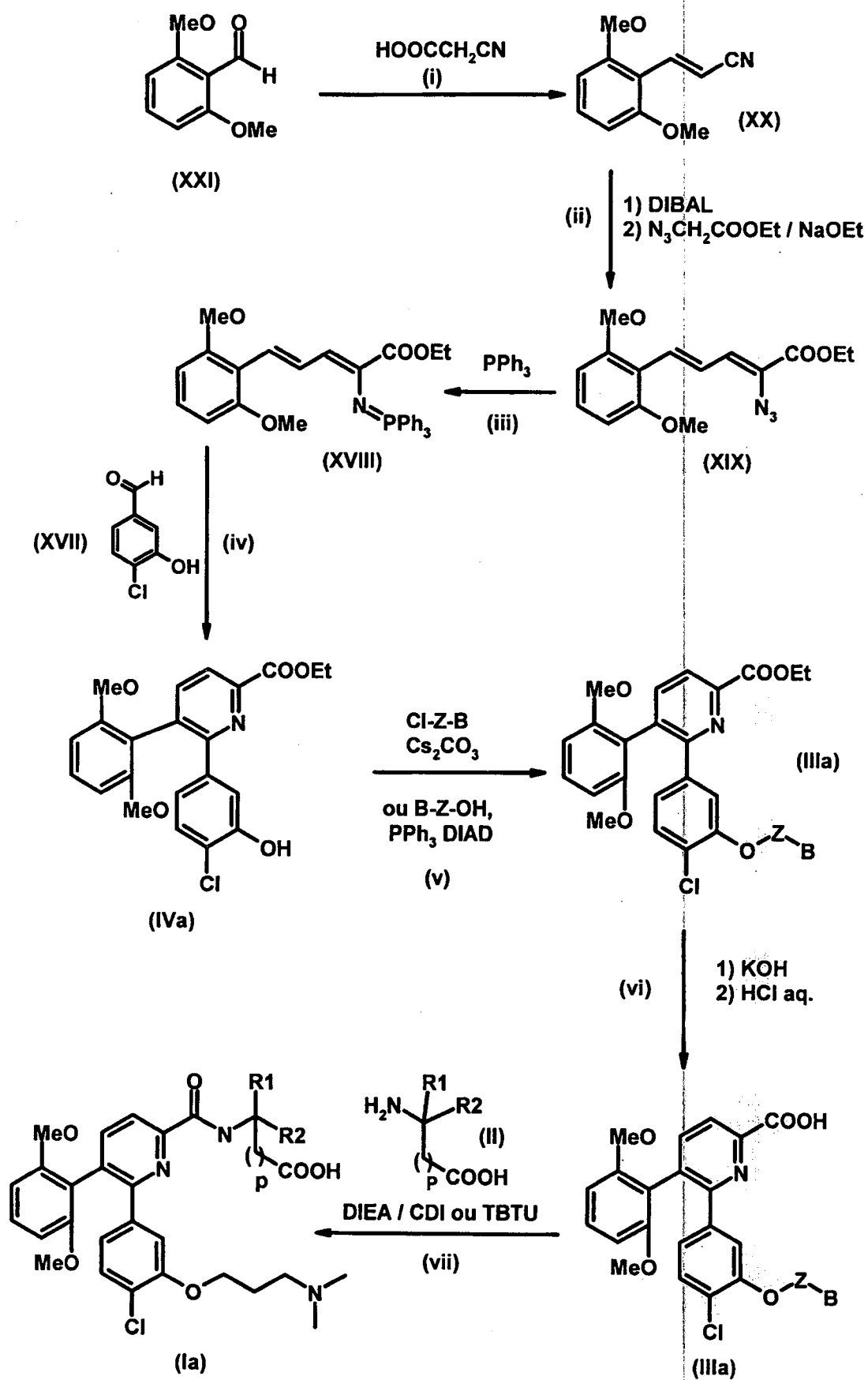


Schéma 3



Les exemples suivants illustrent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau donné plus loin qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Les abréviations suivantes sont utilisées :

	AcOEt	Acétate d'éthyle
10	AcOH	Acide acétique
	BSA	N,O-Bis(triméthylsilyl)acétamide
	CDI	Carbonyldiimidazole
	CuI	Iodure de cuivre
	DCM	Dichlorométhane
15	DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
	DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
	DME	Diméthoxyéthane
	DMF	Diméthylformamide
	DMSO	Dimethyl sulfoxide
20	EDC .HCl	Chlorhydrate de N-[3-(diméthylamino)propyl-N'-éthyl carbodiimide
	EtOH	Ethanol
	h	Heure(s)
	HCl	Acide chlorhydrique
	K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
25	KOAc	Acétate de potassium
	K ₃ PO ₄	Phosphate de potassium ou tetraoxophosphate de tripotassium
	Na ₂ CO ₃	Carbonate de sodium
	NH ₄ Cl	Chlorure d'ammonium
	NaHCO ₃	Hydrogénocarbonate de sodium
30	Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
	NMP	N-méthylpyrrolidinone
	PdCl ₂ (dppf)	Dichlorure de[1,1'-bis(cyclopentadiènyldiphénylphosphino)ferrocène] palladium (II)
	Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis (triphénylphosphine) palladium (0)
35	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (0)
	TBTU	Tétrafluoroborate de N-[(1H-benzotriazol-1-yl oxy)(diméthylamino)méthylidène]-N-méthylméthanaminium.

TEA	Triéthylamine
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
T.A.	Température ambiante

5

Exemple 1 : Acide 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylique (composé N°12)

10 1.1. (2E)-3-(2,6-diméthoxyphényl)acrylonitrile

A une solution de 61 g (367 mmoles) de 2,6-diméthoxybenzaldéhyde dans 360 mL de toluène sont ajoutés successivement 1,13 g (14,7 mmoles) d'acétate d'ammonium, 40,4 mL (500 mmoles) de pyridine et 31,2 g (367 mmoles) d'acide 2-cyanoacétique. Le milieu réactionnel est porté à reflux 15 h en distillant l'azéotrope toluène-eau dans un montage de Dean-Stark. La solution est reprise par 500 mL de toluène et 40 mL de pyridine et à nouveau portée à reflux pendant 48 h dans le montage de Dean-Stark. Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris par 800 mL de dichlorométhane (DCM) et lavé successivement avec 1 L d'une solution aqueuse d'HCl 1N, 500 mL d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium (Na_2CO_3) et 1 L d'eau. Après séchage sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) et concentration sous pression réduite, on obtient 62 g de (2E)-3-(2,6-diméthoxyphényl)acrylonitrile sous forme d'huile brune utilisée tel quel à l'étape suivante.

Rendement = 89 %

25

1.2. (2E)-3-(2,6-diméthoxyphényl)acrylaldéhyde

A une solution de 61 g (322 mmoles) de (2E)-3-(2,6-diméthoxyphényl)acrylonitrile dans 600 mL de toluène anhydre placée sous argon et refroidie à 0°C sont ajoutés 355 mL d'une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) (355 mmoles) dans le toluène en maintenant la température à 0°C. Le milieu réactionnel est ensuite ramené à température ambiante (T.A.) et agité pendant 3 h. On ajoute alors 13 mL (322 mmoles) de méthanol puis goutte à goutte 170 g (174 mmoles) d'une solution aqueuse d'acide sulfurique à 10 % en poids. La suspension est agitée une heure puis filtrée sur gâteau de célite. Le filtrat est lavé avec 500 mL d'eau puis séché sur Na_2SO_4 et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 500 mL de DCM et filtré sur colonne de

silice en éluant avec du DCM. Après concentration sous pression réduite, on obtient 37 g de (2E)-3-(2,6-diméthoxyphényl)acrylaldéhyde sous forme d'huile incolore.

Rendement = 60 %.

5

1.3. (2E,4E)-2-azido-5-(2,6-diméthoxyphényl)penta-2,4-diénoate d'éthyle

A une solution de 15,5 g (673 mmoles) de sodium dans 500 mL d'éthanol EtOH absolu refroidie à -10°C et placée sous argon, est ajoutée goutte à goutte sous agitation une solution de 37 g (192 mmoles) de (2E)-3-(2,6-diméthoxyphényl)acrylaldéhyde et 85,7 g (664 mmoles) de 2-azidoacétate d'éthyle dans 200 mL d'EtOH absolu en maintenant la température à -10°C . Après 3h d'agitation à -10°C , le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 15 h à T.A. puis versé sur 600 mL d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium (NH_4Cl) à 30% en poids. Après filtration sur un fritté et rinçage avec 2 x 200 mL d'eau, le précipité est repris par 600 mL de DCM, séché sur Na_2SO_4 et concentré sous pression réduite, ce qui conduit à 42 g de (2E,4E)-2-azido-5-(2,6-diméthoxyphényl)penta-2,4-diénoate d'éthyle sous forme de solide jaune.

Rendement = 80 %

F($^{\circ}\text{C}$) = 138.

20

1.4 (2E,4E)-5-(2,6-diméthoxyphényl)-2-[(triphenylphosphoranylidène)amino]penta-2,4-diénoate d'éthyle

A une solution de 4,37 g (16,7 mmoles) de triphénylphosphine dans 40 mL de DCM est ajoutée goutte à goutte une solution de 5 g de (2E,4E)-2-azido-5-(2,6-diméthoxyphényl)penta-2,4-diénoate d'éthyle (16,5 mmoles) dans 60 mL de DCM. Le milieu réactionnel est agité 2 h à T.A. puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est concrétisé dans 100 mL d'éther isopropylique puis filtré sur un fritté et rincé avec 50 mL d'éther isopropylique, ce qui permet d'obtenir 7,9 g de (2E,4E)-5-(2,6-diméthoxyphényl)-2-[(triphenylphosphoranylidène)amino]penta-2,4-diénoate d'éthyle sous forme de solide blanc.

Rendement = 91 %

F($^{\circ}\text{C}$) = 172

35 1.5. 6-(4-chloro-3-hydroxyphényl)-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylate d'éthyle

47

Une solution de 7,54 g (14 mmoles) de (2E,4E)-5-(2,6-diméthoxyphényl)-2-
[(triphenylphosphoranylidène)amino]penta-2,4-diénoate d'éthyle et de 2,42 g
(15,4 mmoles) de 4-chloro-3-hydroxybenzaldéhyde dans 280 mL d'acétonitrile anhydre
est portée à reflux durant 96 h. Après refroidissement à T.A., le milieu réactionnel est
concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur
colonne de gel de silice en éluant avec un gradient cyclohexane / acétate d'éthyle
(AcOEt) de 0 à 30 % d'AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient
2,4 g de 6-(4-chloro-3-hydroxyphényl)-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylate
d'éthyle sous forme de poudre blanche.

Rendement = 41 %

F(°C) = 182

1.6. 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 0,5 g (1,21 mmoles) de 6-(4-chloro-3-hydroxyphényl)-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 20 mL de DMF anhydre placée sous argon sont ajoutés 0,257 g (2,11 mmoles) de chlorhydrate de 3-chloro-N,N-diméthylpropane-1-amine et 3,40 g (1,34 mmoles) de carbonate de césium. Le milieu réactionnel est agité 15 min à T.A. puis porté 2 h à 80°C. Après refroidissement à T.A., on ajoute 1 mL d'une solution aqueuse à 5 % d'acide citrique et l'ensemble est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 mL d'AcOEt et lavé avec 10 mL d'une solution à 5 % de Na₂CO₃ puis 10 mL d'eau. Après séchage sur Na₂SO₄ et concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice, en éluant avec un gradient DCM / méthanol de 1 à 15 % de méthanol. Après concentration sous pression réduite, on obtient 0,55 g de 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'huile.

Rendement = 91 %

1.7. Acide 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylique

A une solution de 5,63 g (11,28 mmoles) de 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 132 mL d'EtOH, sont ajoutés 3,16 g (56,38 mmoles) d'hydroxyde de potassium. Le milieu réactionnel est porté 2 h à reflux puis concentré sous pression réduite. Le résidu

obtenu est repris par 10 mL d'eau puis neutralisé avec 56,5 mL (56,5 mmoles) d'une solution aqueuse d'HCl 1N. Le précipité obtenu est filtré sur un fritté et rincé avec 2 x 10 mL d'eau. Après séchage sous pression réduite, on obtient 5,25 g d'acide 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 100 %

F(°C) = 215

1.8. Acide 1-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique

A une solution de 200 mg (0,42 mmole) d'acide 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylique dans 50 mL de DMF anhydre sont ajoutés sous argon 0,74 mL (0,41 mmole) de diisopropyléthylamine et 409 mg (1,28 mmoles) de TBTU. Parallèlement, on porte à 90°C sous agitation et sous argon un mélange de 84 mg (0,59 mmole) d'acide 2-aminocyclohexane-2-carboxylique et de 0,18 mL (0,76 mmole) de N,O-Bis (triméthylsilyl) acétamide (BSA) dans 5 mL d'acétonitrile anhydre. Après 2 h, le milieu se solubilise complètement et la solution est ramenée à T.A. puis ajoutée à la solution d'acide 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylique activée avec du TBTU. Après 18 h d'agitation à T.A., on ajoute 10 mL d'une solution aqueuse 0,5 N d'HCl et l'agitation est maintenue 3 h. Le milieu réactionnel est alors réparti dans un mélange de 20 mL d'AcOEt/éther 1:1 et 10 mL d'eau. Après extraction, la phase aqueuse est à nouveau extraite avec 10 mL d'un mélange éther/AcOEt 1:1. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 2 x 10 mL d'eau, séchées sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par HPLC sur phase inverse (RP18) en éluant avec un gradient HCl 0,01N / acétonitrile de 5 % à 100 % d'acétonitrile. Après concentration sous pression réduite et une lyophilisation, on obtient 106 mg de chlorhydrate d'acide 1-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 41 %

F(°C) > 200.

M = C₃₂H₃₈ClN₃O₆ = 595 ; M+H = 596

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,70 (s, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) 7,15 (m, 2H) ; 7,05 (d, 1H) ; 6,60 (d, 1H) ; 6,50 (d, 2H) ; 3,85 (t, 2H) ; 3,35 (s, 6H) ; 2,75 (m, 2H) ; 2,45 (s, 6H) ; 2,15 (m, 2H) ; 1,90 (m, 2H) 1,55 (m, 4H) ; 1,25 (m, 4H).

49

Exemple 2 : Chlorhydrate d'acide 9-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylique (composé N°25)

5 2.1. 9-aminobicyclo[3.3.1]nonane-9-carbonitrile

A une solution de 3 g (21,7 mmoles) de bicyclo[3.3.1]nonane-9-one dans 40 mL d'EtOH, sont ajoutés successivement 21 mL d'eau, 1,12 g (22,8 mmoles) de cyanure de sodium, 4,52 mL (54,27 mmoles) d'une solution aqueuse d'ammoniaque 12N et 2,32 g
10 (43,41 mmoles) de NH₄Cl. Le mélange réactionnel est agité 18 h à 50°C. On ajoute alors 5 mL d'une solution aqueuse d'ammoniaque 12N et le mélange est à nouveau chauffé 4 h à 50°C. La solution est refroidie à T.A. puis répartie dans 100 mL d'un mélange éther/solution aqueuse de soude 1N 1:1. Après extraction, la phase organique est lavée avec 3 x 50 mL d'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu
15 obtenu est repris par 50 mL d'éther puis traité une minute avec un léger courant de chlorure d'hydrogène. Le chlorhydrate ainsi obtenu, est filtré, lavé avec 20 mL d'éther et réparti dans 100 mL d'un mélange DCM/solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ 1:1. La phase aqueuse est à nouveau extraite avec 50 mL de DCM, les phases organiques étant ensuite réunies, lavées avec 2 x 20 mL d'eau et séchées sur Na₂SO₄. Après
20 concentration sous pression réduite, on obtient 1,88 g de 9-aminobicyclo[3.3.1]nonane-9-carbonitrile sous forme d'huile.

Rendement = 52 %

25 2.2. N-(9-cyanobicyclo[3.3.1]non-9-yl)benzamide

A une solution de 1,88 g (11,45 mmoles) de 9-aminobicyclo[3.3.1]nonan-9-carbonitrile dans 20 mL de THF sont ajoutés une solution de 2,37 g (17,17 mmoles) de carbonate de potassium dans 30 mL d'eau puis 1,37 mL (11,8 mmoles) de chlorure de benzoyle. Le milieu réactionnel est agité 1 h à T.A. puis réparti dans 100 mL d'un mélange DCM/eau
30 1:1. La phase organique est lavée avec 50 mL d'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est concrétisé dans 100 mL de pentane ce qui permet d'obtenir, après filtration et lavage avec du pentane, 2,81 g de N-(9-cyanobicyclo[3.3.1]non-9-yl)benzamide sous forme de poudre blanche.

Rendement = 92 %

35 F(°C) > 200

2.3. Acide 9-aminobicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylique

A une solution de 2,8 g (10,43 mmoles) de N-(9-cyanobicyclo[3.3.1]non-9-yl)benzamide dans 80 mL de THF sont ajoutés 200 mL d'une solution aqueuse d'HCl 12N. La solution est agitée 20 h à T.A. et un précipité blanc apparaît progressivement. Après filtration du précipité sur fritté et rinçage avec 3 x 200 mL d'eau, on obtient 3,6 g d'acide 9-benzoylamino bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylique humide.

3 g (10,44 mmoles) d'acide 9-benzoylamino bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylique sont dissous dans 200 mL d'AcOH et 50 mL d'une solution aqueuse d'HCl 6N et le mélange est porté 18 h à reflux puis concentré partiellement par distillation de 150 mL de solvant. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré et réparti dans 150 mL d'un mélange d'une solution aqueuse d'HCl 1N /éther 1:2. Après extraction, la phase aqueuse est concentrée puis traitée goutte à goutte avec une solution aqueuse de soude (NaOH) 12N pour amener le pH à 5-6. L'acide ainsi précipité est filtré, lavé avec 3 x 50 mL d'eau et séché sous pression réduite ce qui conduit à 1,88 g d'acide 9-aminobicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylique sous forme de cristaux blancs.

Rendement = 98 %

F(°C) > 250.

2.4. Chlorhydrate d'acide 9-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylique

Selon le procédé décrit dans l'exemple 1.8, on obtient, à partir de 400 mg (0,85 mmoles) d'acide 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylique et 218 mg (1,19 mmoles) d'acide 9-aminobicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylique et après purification sur phase inverse et une lyophilisation, 220 mg de chlorhydrate d'acide 9-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 41 %

F(°C) : 197

M = C₃₅H₄₂ClN₃O₆ = 635 ; M+H = 636

RMN 1H (ppm, d6-DMSO, 400MHz) : 8,45 (s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,30 (t, 2H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; 6,95 (dd, 1H) ; 6,70 (d, 1H) ; 3,85 (t, 2H) ; 3,50 (s, 6H) ; 3,05 (m, 2H) ; 2,70 (s, 6H) ; 2,2-1,4 (m, 16H).

Exemple 3 : Chlorhydrate d'acide 2-({[6-{4-chloro-3-[(1-méthylpyrrolidin-3-yl)oxy]phényl]-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylique (composé N°15)

5 3.1. 6-{4-chloro-3-[(1-méthylpyrrolidin-3-yl)oxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 300 mg (0,72 mmole) de 6-(4-chloro-3-hydroxyphényl)-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 2,5 mL de THF anhydre refroidie à 0°C et placée sous argon, sont ajoutés 88 mg (0,87 mmole) de 1-méthyl-3-hydroxypyrrolidine, 246 mg (1,09 mmoles) de triphénylphosphine et 0,01 mL (0,07 mmoles) de TEA. Après solubilisation, on ajoute goutte à goutte à 0°C une solution de 0,24 mL (1,09 mmoles) de DIAD dans 2,5 mL de THF anhydre. Le milieu réactionnel est ramené à T.A., agité pendant 18 h puis repris par 50 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée successivement avec 20 mL d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (NaHCO₃) puis 20 mL d'eau. Après séchage sur Na₂SO₄ et concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient DCM / méthanol de 0 à 20 % en méthanol. Après concentration sous pression réduite, on obtient 250 mg de 6-{4-chloro-3-[(1-méthylpyrrolidin-3-yl)oxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'huile.

Rendement = 70 %

25 3.2. Chlorhydrate d'acide 2-({[6-{4-chloro-3-[(1-méthylpyrrolidin-3-yl)oxy]phényl]-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylique

Selon la séquence saponification/couplage peptidique décrite dans les exemples 1.7 et 1.8 respectivement, on obtient, à partir de 250 mg (0,5 mmole) de 6-{4-chloro-3-[(1-méthylpyrrolidin-3-yl)oxy]phényl}-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridine-2-carboxylate d'éthyle et de 100 mg (0,51 mmole) d'acide 2-aminoadamantane-2-carboxylique, 160 mg d'acide 2-({[6-{4-chloro-3-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl]-5-(2,6-diméthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 47 %

F(°C) = 215

35 M = C₃₆H₄₀ClN₃O₆ = 645 ; M+H = 646

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400MHz) : 8,40 (s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,35 (m, 2H) ; 7,05 (dd, 1H) ; 6,95 (t, 1H) ; 6,65 (d, 2H) ; 4,90 (m, 1H) ; 3,80 (m, 2H) ; 3,50 (s, 6H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,85 (m, 3H) ; 2,55 (s, 2H) ; 2,2-1,6 (m, 14H).

- 5 Exemple 4 : Chlorhydrate d'acide 2-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)adamantane-2-carboxylique (composé N° 18)

La synthèse du 6-bromo-5-hydroxy-2-pyridine carboxylate de méthyle est réalisée selon un procédé déjà décrit dans la littérature (*J. Org. Chem.*, 1996, 4623-4633).

4.1. 2-(benzyloxy)-1-chloro-4-iodobenzène

Une suspension de 300 g (1179 mmoles) de 2-chloro-5-iodophénol et de 140 mL (1179 mmoles) de bromure de benzyle et de 195,5 g (1415 mmoles) de carbonate de potassium anhydre dans 1,2 L de DMF anhydre est agitée 5 h à 70°C puis ramenée à T.A.. Le milieu réactionnel est ensuite réparti dans 3 L d'un mélange éther/eau 2:1. La phase organique est lavée avec 2 x 1 L d'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite et le résidu obtenu est concrétisé dans du pentane. On obtient ainsi 376 g de 2-(benzyloxy)-1-chloro-4-iodobenzène sous forme de poudre beige.

Rendement = 92 %

F(°C) = 72.

4.2. Acide [3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]boronique

A une solution de 198 g (575 mmoles) de 2-(benzyloxy)-1-chloro-4-iodobenzène dans 1,2 L de THF anhydre placée sous argon et agitée à -50°C, sont ajoutés goutte à goutte 374 mL (748 mmoles) d'une solution d'iPrMgCl 2N dans le THF en maintenant la température entre -40 et -50°C. On laisse revenir le mélange réactionnel à -10°C et l'agitation est maintenue 1 h. On ajoute ensuite 172 mL (748 mmoles) de borate de triisopropyle puis on laisse revenir lentement le mélange réactionnel à T.A.. Après 2 h d'agitation, le mélange est traité avec 1 L d'une solution aqueuse d'HCl 5N puis extrait avec de l'éther (2 x 600 mL). La phase organique est lavée avec 2 x 1 L d'eau, séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est concrétisé dans du pentane, filtré sur fritté et lavé avec du pentane. On obtient ainsi 113 g d'acide [3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]boronique sous forme de solide blanc.

Rendement = 76 %

F(°C) = 148 (décomposition).

4.3. 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-hydroxypyridine-2-carboxylate de méthyle

- 5 Une solution de 37 g (163 mmoles) de 6-bromo-5-hydroxy-2-pyridine carboxylate de méthyle et 51 g (196 mmoles) d'acide [3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]boronique dans 300 mL de DMF anhydre est agitée 15 min sous barbotage d'argon puis on ajoute 63,8 g (196 mmoles) de carbonate de césium anhydre et 5 g (4,33 mmoles) de Pd(PPh₃)₄. Le milieu réactionnel est agité 10 h à 90°C sous argon, refroidi à T.A. puis réparti dans 1 L
- 10 d'un mélange éther/AcOEt 1:1 et 1 L d'une solution aqueuse d'HCl 0,5 N. La phase aqueuse est re-extraite avec 500 mL d'un mélange AcOEt / éther 1:1. Les phases organiques sont réunies et lavées avec 4 x 500 mL d'eau. Après séchage sur Na₂SO₄ et concentration sous pression réduite, le précipité est repris par 500 mL d'un mélange pentane / DCM 7:3, filtré et lavé avec du pentane. On obtient ainsi 32 g de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-hydroxypyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme de
- 15 poudre jaune ocre.

Rendement = 53 %

F(°C) = 202

20 4.4. 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]pyridine-2-carboxylate de méthyle

- A un mélange de 38,8 g (105 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-hydroxypyridine-2-carboxylate de méthyle dans 200 mL de DCM sont ajoutés 17,7 mL
- 25 (126 mmoles) de TEA. Le mélange se solubilise progressivement et est refroidi à -5°C sous argon. On ajoute goutte à goutte 19,42 mL (115,4 mmoles) d'anhydride trifluorométhanesulfonique en maintenant la température à 0°C. Après 3 h à 0°C, le milieu réactionnel est repris avec 300 mL de DCM et lavé avec 2 x 200 mL d'eau, séché sur Na₂SO₄ puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par
- 30 chromatographie sur une colonne de silice en éluant avec un gradient pentane / AcOEt de 0 à 30 % d'AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 47,5 g de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme de cristaux blanc.

Rendement = 90 %

35 F(°C) = 89.

4.5. 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

Une solution de 25 g (48,8 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-
5 {[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy}pyridine-2-carboxylate de méthyle et de 8,8 g
(64,8 mmoles) d'acide 2-méthylphénylboronique dans 200 mL de DMF anhydre est
agitée 15 min sous barbotage d'argon puis on ajoute 12,7 g (60 mmoles) de phosphate
de potassium (K_3PO_4) anhydre et 5,76 g (5 mmoles) de $Pd(PPh_3)_4$ et le mélange
réactionnel est agité 18 h à 90°C sous argon. Le milieu réactionnel est ensuite réparti à
10 T.A. dans 600 mL d'un mélange éther/AcOEt 1:1 et 600 ml d'eau. Après extraction, la
phase aqueuse est re-extraite avec 100 mL d'AcOEt, les phases organiques sont réunies
et lavées avec 4 x 300 mL d'eau, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression
réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice
en éluant avec un gradient heptane / AcOEt de 0 à 20 % d'AcOEt. Après concentration
15 sous pression réduite, on obtient 18 g de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-
méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.
Rendement = 81 %

4.6. 6-(4-chloro-3-hydroxy)phényl)-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

A une solution de 19 g (42,8 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-
méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle dans 70 mL de DCM anhydre refroidie
sous argon à -70°C sont ajoutés goutte à goutte en 1 h 30 85,6 mL (85,6 mmoles) d'une
25 solution 1 N de tribromure de bore dans le DCM en maintenant la température à -65°C.
Après 2 h d'agitation à -70°C, on ajoute goutte à goutte 20 mL (520 mmoles) de méthanol
anhydre en maintenant la température à -65°C. Le milieu réactionnel est ramené à T.A.
puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 100 mL de toluène et à
nouveau concentré. L'opération est répétée encore deux fois. Le résidu obtenu est repris
30 par 100 mL de méthanol et refroidi sous argon à 0°C puis on ajoute goutte à goutte 9 mL
(128 mmoles) de chlorure de thionyle. Le milieu réactionnel est agité 48 h à T.A. puis
concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 200 mL d'AcOEt, refroidi
à 0°C et traité avec 300 mL d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. Après
35 extraction, la phase aqueuse est re-extraite avec 100 mL d'AcOEt. Les phases
organiques sont réunies, lavées avec 100 mL d'eau, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées
sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel
de silice en éluant avec un gradient heptane / AcOEt de 0 à 30 % en AcOEt. Après

concentration sous pression réduite, on obtient 14,7 g de 6-(4-chloro-3-hydroxyphényl)-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme de poudre blanche.

Rendement = 97 %

F (°C) = 190

5

4.7. 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

Selon le procédé décrit dans l'exemple 1.6, à partir de 5,4 g (15,26 mmoles) de 6-(4-chloro-3-hydroxyphényl)-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle, de 9,95 g (30,53 mmoles) de carbonate de césium et de 2,9 g (18,3 mmoles) de chlorhydrate de 3-chloro-N,N-diméthylpropan-1-amine dans 60 mL de DMF, on obtient 6 g de 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

15 Rendement = 90 %

4.8. Chlorhydrate d'acide 2-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylique

Selon la séquence saponification/couplage peptidique décrite dans les exemples 1.7 et 1.8 respectivement, on obtient, à partir de 4,65 g (10,6 mmoles) de 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle et de 2,38 g (12,18 mmoles) d'acide 2-aminoadamantane-2-carboxylique, 4,1 g de chlorhydrate d'acide 2-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 54 %

F(°C) : 224.

M = C₃₅H₄₀ClN₃O₄ = 601 ; M+H = 602

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400MHz) : 8,50 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 7,25 (m, 5H) ; 7,10 (dd, 1H) ; 6,95 (dd, 1H) ; 3,80 (m, 2H) ; 3,1 (m, 2H) ; 2,75 (s, 6H) ; 2,60 (s, 2H) ; 1,90 (s, 3H) ; 2,2-1,6 (m, 14H).

Exemple 5 : Chlorhydrate d'acide 2-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylique (composé N°23)

256

5.1. 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

Une solution de 500 mg (1 mmole) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-
5 {[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy}pyridine-2-carboxylate de méthyle, de 0,1 mL (1,1 mmoles)
de 2-pyrrolidinone et de 450 mg (1,4 mmoles) de carbonate de césium dans 10 mL de
1,4 dioxane anhydre est agitée 10 minutes sous barbotage d'argon puis on ajoute 9 mg
(0,01 mmoles) de Pd₂(dba)₃ et 17 mg (0,03 mmoles) de Xantphos et le milieu réactionnel
est chauffé 6 h à 70°C sous agitation. Le mélange est ensuite réparti dans 100 mL d'un
10 mélange éther/AcOEt 1:1 et 50 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Après
extraction, la phase organique est lavée avec 2 x 50 mL d'eau, séchée sur Na₂SO₄ et
concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur
une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient heptane / AcOEt de 0 à 30 % en
AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 293 mg de 6-[3-
15 (benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridine-2-carboxylate de méthyle
sous forme d'huile.

Rendement = 67 %.

5.2. 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

Selon la séquence débenzylation/O-alkylation décrite dans les exemples 4.6 et 1.6
respectivement, on obtient, à partir de 511 mg (1,17 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-
chlorophényl]-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridine-2-carboxylate de méthyle, 391 mg de 6-{4-
25 chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridine-2-carboxylate
de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 77 %

5.3. Chlorhydrate d'acide 2-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)adamantane-2-carboxylique

Selon la séquence saponification/couplage peptidique décrite dans les exemples 1.7 et
1.8 respectivement, on obtient, à partir de 391 mg (0,91 mmoles) de 6-{4-chloro-3-[3-
(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridine-2-carboxylate de méthyle
35 et de 265 mg (1,36 mmole) d'acide 2-aminoadamantane-2-carboxylique, 241 mg de
chlorhydrate d'acide 2-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-

oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 39 %

F(°C) : 199

5 M = C₃₂H₃₉ClN₄O₅ = 594 ; M+H = 595

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,40 (s, 1H) ; 8,05 (t, 2H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,50 (s, 1H) ; 7,20 (dd, 1H) ; 4,15 (t, 2H) ; 3,65 (t, 2H) ; 2,75 (s, 6H) ; 2,55 (s, 2H) ; 2,2-1,6 (m, 20H).

10 Exemple 6 : Chlorhydrate d'acide 2-[[2'-(4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl)-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylique (composé N°27)

6.1. 2'-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle

15

Une suspension de 0,5 g (1 mmole) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]pyridine-2-carboxylate de méthyle, 0,44 g (1,2 mmoles) de 2-tri-n-butylstannylpyridine et 42 mg (1 mmole) de chlorure de lithium anhydre dans 2 mL de DMF anhydre est agitée 10 min sous barbotage d'argon puis on ajoute ensuite 9,5 mg (0,05 mmole) de CuI, 45 mg (0,05 mmole) de Pd₂(dba)₃ et 27 mg (0,05 mmole) de PdCl₂(dppf) et le mélange réactionnel est alors chauffé à 90°C. Après 5 h d'agitation à 90°C, le mélange est refroidi à T.A, repris par 30 mL d'AcOEt, traité et agité pendant 15 minutes avec 30 mL d'une solution aqueuse à 5 % en poids de fluorure de potassium. Le mélange biphasique est ensuite filtré sur un gâteau de célite et la célite est rincée avec 25 30 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 4 x 60 mL d'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sur pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant avec un gradient toluène / AcOEt de 0 à 15 % en AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 240 mg de 2'-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

30 Rendement = 55 %

6.2. 2'-[4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle

35 Selon la séquence débenzylation/O-alkylation décrite dans les exemples 4.6 et 1.6 respectivement, on obtient, à partir de 680 mg (1,58 mmoles) de 2'-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle, 580 mg de 2'-[4-chloro-3-[3-

(diméthylamino)propoxy]phényl}-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 86 %

5 6.3. Chlorhydrate d'acide 2-([(2'-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-2,3'-bipyridin-6'-yl)carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylique

Selon la séquence saponification/couplage peptidique décrite dans les exemples 1.7 et 1.8 respectivement, on obtient, à partir de 581 mg (1,36 mmoles) de 2'-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle et de 365 mg (1,87 mmole) d'acide 2-aminoadamantane-2-carboxylique, 435 mg de chlorhydrate d'acide 2-([(2'-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-2,3'-bipyridin-6'-yl)carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 48 %

15 F(°C) : 209

M = C₃₃H₃₇ClN₄O₄ = 588 ; M+H = 589

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,55 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,50 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,10 (d, 1H) ; 7,80 (t, 1H) ; 7,40 (dd, 1H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,25 (s, 1H) ; 6,80 (d, 1H) ; 3,95 (t, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,60 (s, 2H) ; 2,2-1,6 (m, 14H).

20

Exemple 7 : Chlorhydrate d'acide 2-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chlorophényl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylique
(composé N° 22)

25 7.1. 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chlorophényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

Selon la séquence débenzylation/O-alkylation décrite dans les exemples 4.6 et 1.6 respectivement, on obtient, à partir de 625 mg (1,35 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-chlorophényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle, 173 mg de 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chlorophényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 28 %

35 7.2. Chlorhydrate d'acide 2-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chlorophényl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylique

59

Selon la séquence saponification/couplage peptidique décrite dans les exemples 1.7 et 1.8 respectivement, on obtient, à partir de 290 mg (0,63 mmoles) de 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chlorophényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle et de 184 mg (0,94 mmole) d'acide 2-aminoadamantane-2-carboxylique, 120 mg de chlorhydrate d'acide 2-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chlorophényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)adamantane-2-carboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 29 %

F(°C) : 214

10 $M = C_{34}H_{37}Cl_2N_3O_4 = 621$; $M+H = 622$

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400MHz) : 8,50 (s, 1H) ; 8,10 (d, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,40 (d, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,20 (dd, 1H) ; 6,90 (dd, 1H) ; 3,90 (m, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,75 (s, 6H) ; 2,60 (s, 2H) ; 2,2-1,6 (m, 14H).

15 Exemple 8 : Chlorhydrate d'acide 1-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique (composé N°34)

Selon la séquence saponification/couplage peptidique décrite dans les exemples 1.7 et 1.8 respectivement, on obtient, à partir de 465 mg (1,06 mmoles) de 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle (exemple 4.7) et de 174 mg (1,22 mmoles) d'acide 2-aminocyclohexane-2-carboxylique, 330 mg de chlorhydrate de chlorhydrate d'acide 1-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 53 %

F (°C) = 146-150

$M = C_{31}H_{36}ClN_3O_4 = 549$; $M+H = 550$

30 RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,5 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,25 (m, 5H) ; 7,05 (dd, 1H) ; 3,80 (m, 2H) ; 3,1 (m, 2H) ; 2,75 (s, 6H) ; 1.75 (s, 3H) ; 2,2-1,6 (m, 12H).

Exemple 9 : Chlorhydrate d'acide *cis*-1-([6-{4-chloro-3-[3-(diéthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-4-hydroxycyclohexane carboxylique (composé N°147)

A un mélange de 490 mg (1 mmole) de chlorhydrate d'acide 6-{4-chloro-3-[3-(diéthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylique dans 5 mL de DMF anhydre, on ajoute successivement sous argon et à T.A., 127 mg (1,1 mmoles) de N-hydroxysuccinimide et 211 mg (1,1 mmoles) d'EDC.HCl. Après 18 h d'agitation on
 5 ajoute successivement au milieu réactionnel (jaune vif et limpide) 0,9 mL (5,4 mmoles) de DIEA et 215 mg (1,1 mmoles) d'acide *cis*-1-amino-4-hydroxycyclohexane carboxylique (*J.Chem.Soc. , Perkin Trans. 1 (1999) pp. 3375-3379*). L'agitation est poursuivie 18 h à T.A. puis le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite traité 18 h à T.A. avec 7 mL (7 mmoles) d'HCl 1N puis concentré sous
 10 pression réduite. Le résidu est purifié par HPLC sur une colonne de RP18 en éluant avec un gradient HCl 10⁻²N / acétonitrile de 0% à 100% d'acétonitrile. Après lyophilisation, on obtient 350 mg de chlorhydrate d'acide *cis*-1-([6-{4-chloro-3-[3-(diéthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino]-4-hydroxycyclohexane carboxylique sous forme de poudre blanche.

15 Rendement = 55 %

F (°C) = 168

M = C₃₃H₄₀ClN₃O₅ = 565 ; M+H = 566

RMN¹H (ppm, d₆-DMSO, 400 MHz) : 8,55 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 7,25 (m, 6H) ; 6,90 (dd, 1H) ; 4,65 (sl, 1H) ; 3,90 (m, 2H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,95 (q, 4H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,05 (m, 2H) ; 1,90 (s, 3H) ; 1,80 (m, 4H) ; 1,35 (m, 2H) ; 1,10 (t, 6H)
 20

Exemple 10 : Chlorhydrate d'acide 3-([4"-chloro-3"-[3-(diméthylamino)propoxy]-2,6-diméthoxy-1,1':2',1"-terphényl-4'-yl]carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque (composé N°28)

25

10.1. 2-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane

Une suspension de 20 g (67,2 mmoles) de 2-benzyloxy-4-bromo-1-chlorobenzène, de 28 g (94 mmoles) de 4,4,4',4',5,5,5'-octaméthyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane et de
 30 26,4 g (26,9 mmoles) d'acétate de potassium dans 280 mL de DMSO anhydre est agitée 10 minutes sous argon, puis on ajoute 2,46 g (3,4 mmoles) de PdCl₂ (dppf) et on chauffe 1 h. à 110°C. Après répartition dans 1 L d'un mélange éther/eau 1:1 suivie d'une filtration sur gâteau de célite, la phase organique est lavée avec 100 mL d'eau, séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par
 35 chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient heptane/AcOEt de 0 à 10 % d'AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on

obtient 17,5 g de 2-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane sous forme d'huile.

Rendement = 74 %.

5 10.2. 2-bromo-2',6'-diméthoxybiphényl-4-carboxylate de méthyle

Une solution de 4,84 g (14,2 mmoles) de 3-bromo-4-iodobenzoate de méthyle (*J. Med. Chem.*, 1999, 42, 4088) et de 3,88 g (21,29 mmoles) d'acide 2,6-diméthoxyphényl boronique dans 120 mL de DMF et 14,2 mL d'une solution aqueuse 2 M de carbonate de césium est agitée 15 minutes sous argon, puis on ajoute 984 mg (0,85 mmole) de Pd(PPh₃)₄ et on chauffe 2,5 h. à 85°C. Après concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est réparti dans 600 mL d'un mélange DCM/eau 1:1. La phase organique est lavée avec 100 mL d'eau, séchée sur MgSO₄ et concentrée sur pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient heptane / AcOEt de 0 à 10 % en AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 2,79 g de méthyl 2-bromo-2',6'-diméthoxybiphényl-4-carboxylate sous forme d'huile.

Rendement = 56 %

20 10.3. 3''-(benzyloxy)-4''-chloro-2,6-diméthoxy-1,1':2',1''-terphényl-4'-carboxylate de méthyle

Selon le procédé décrit dans l'exemple 10.2, on obtient à partir de 2,79 g (7,94 mmoles) de 2-bromo-2',6'-diméthoxybiphényl-4-carboxylate de méthyle et de 3,28 g (9,53 mmoles) de 2-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane, 1,75 g de 3''-(benzyloxy)-4''-chloro-2,6-diméthoxy-1,1':2',1''-terphényl-4'-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 45 %

30 10.4. 4''-chloro-3''-[3-(diméthylamino)propoxy]-2,6-diméthoxy-1,1':2',1''-terphenyl-4'-carboxylate de méthyle

Selon la séquence débenzylation/O-alkylation décrite dans les exemples 4.6 et 1.6 respectivement, on obtient, à partir de 1,75 g (3,58 mmoles) de 3''-(benzyloxy)-4''-chloro-2,6-diméthoxy-1,1':2',1''-terphényl-4'-carboxylate de méthyle, 900 mg de 4''-chloro-3''-[3-(diméthylamino)propoxy]-2,6-diméthoxy-1,1':2',1''-terphenyl-4'-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 52 %

10.5. Acide 4"-chloro-3"-[3-(diméthylamino)propoxy]-2,6-diméthoxy-1,1':2',1"-terphényl-4'-carboxylique.

5

Selon le procédé décrit dans l'exemple 1.7, on obtient, à partir de 900 mg (1,86 mmoles) de 4"-chloro-3"-[3-(diméthylamino)propoxy]-2,6-diméthoxy-1,1':2',1"-terphényl-4'-carboxylate de méthyle, 700 mg d'acide 4"-chloro-3"-[3-(diméthylamino)propoxy]-2,6-diméthoxy-1,1':2',1"-terphényl-4'-carboxylique sous forme de solide rosé.

10 Rendement = 82 %

F(°C) = 230.

10.6. Chlorhydrate d'acide 3-[(4"-chloro-3"-[3-(diméthylamino)propoxy]-2,6-diméthoxy-1,1':2',1"-terphényl-4'-yl)carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque

15

A une solution de 315 mg (0,67 mmole) d'acide 4"-chloro-3"-[3-(diméthylamino)propoxy]-2,6-diméthoxy-1,1':2',1"-terphényl-4'-carboxylique dans 7 mL de THF anhydre, on ajoute 141 mg (0,87 mmole) de CDI et le milieu réactionnel est agité à 55°C pendant 1 h. sous argon. On ajoute 70 mg (0,43 mmole) de carbonyl-1,1'-diimidazole et la réaction est poursuivie 1 h à 50°C. On ajoute alors une suspension de 97 mg (0,74 mmole) d'acide 3-amino-4-méthylpentanoïque racémique dans un mélange de 4 mL de THF et 0,8 mL de DMF et l'agitation est poursuivie 15 h. à 55°C. Après concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est réparti dans 30 mL d'un mélange DCM/eau 2:1. La phase organique est lavée avec 10 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium (MgSO₄) et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient DCM / méthanol de 0 à 5 % en méthanol. Après concentration sous pression réduite, le résidu est concrétisé dans de l'éther, filtré sur fritté et lavé avec de l'éther. On obtient ainsi 91 mg de chlorhydrate d'acide 3-[(4"-chloro-3"-[3-(diméthylamino)propoxy]-2,6-diméthoxy-1,1':2',1"-terphényl-4'-yl)carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque sous forme de poudre blanche.

30

Rendement = 23 %

F(°C) = 152

M = C₃₂H₃₉ClN₂O₆ = 582 ; M+H = 583

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,3 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 7,2 (m, 3H) ; 6,7 (m, 2H) ; 6,55 (d, 2H) ; 4,1 (q, 1H) 3,8 (t, 2H) ; 3,5 (s, 6H) ; 2,45 (m, 4H) ; 2,3 (s, 6H) 1,8 (m, 3H) ; 0,9 (d, 6H).

35

Exemple 11 : Chlorhydrate d'acide 3-([5-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-6-(2-méthylphényl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)-4-méthylpentanoïque (composé 29)

5 11.1. 5-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate de méthyle

Une solution de 4 g (14,35 mmoles) de 5-iodo-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate de méthyle et de 6,42 g (18,64 mmoles) de 2-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane dans un mélange de 160 mL de diméthoxyéthane (DME), 80 mL d'EtOH et de 120 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est agitée 15 minutes sous argon, puis on ajoute 662 mg de Pd(PPh₃)₄ et le mélange réactionnel est chauffé 4 h30 à 90°C. Après concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est réparti dans un mélange de 200 mL de DCM et 10 mL d'eau. La phase aqueuse est re-extraite avec 100 mL de DCM, les phases organiques sont réunies, sèches sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient DCM / méthanol de 0 à 2 % en méthanol. Après concentration sous pression réduite, le résidu est concrétisé dans un mélange méthanol / éther 5/95 puis filtré et lavé avec de l'éther. On obtient ainsi 1,99 g de 5-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate de méthyle sous forme de solide beige.

Rendement = 40 %

F(°C) : 190

25 11.2. 5-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-6-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]nicotinate de méthyle

Selon le procédé décrit dans l'exemple 4.4, on obtient à partir de 1,99 g (5,38 mmoles) de 5-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate de méthyle et 2,26 ml (13,45 mmoles) d'anhydre trifluorométhanesulfonique, 1,6 g de 5-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-6-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]nicotinate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 60 %

35 11.3. 5-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-6-(2-méthylphényl)nicotinate de méthyle

Selon le procédé décrit dans l'exemple 4.5, on obtient à partir de 1,5 g (2,99 mmoles) de 5-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-6-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]nicotinate de méthyle et de 508 mg (3,74 mmoles) d'acide 2-méthylphényl boronique, 1,26 g de 5-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-6-(2-méthylphényl)nicotinate de méthyle sous forme d'huile.

5 Rendement = 95 %

11.4. 5-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-6-(2-méthylphényl)nicotinate de méthyle

10 Selon la séquence débenzylation/O-alkylation décrite dans les exemples 4.6 et 1.6 respectivement, on obtient, à partir de 1,26 g (2,84 mmoles) de 5-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-6-(2-méthylphényl)nicotinate de méthyle, 843 mg de 5-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-6-(2-méthylphényl)nicotinate de méthyle sous forme d'huile.

15 Rendement = 68 %

11.5. Chlorhydrate d'acide 3-([5-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-6-(2-méthylphényl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)-4-méthylpentanoïque

20 Selon la séquence saponification/couplage peptidique décrite dans les exemples 1.7 et 10.6 respectivement, on obtient à partir de 835 mg (1,90 mmoles) de 5-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-6-(2-méthylphényl)nicotinate de méthyle et de 258 mg (1,97 mmoles) d'acide 3-amino-4-méthylpentanoïque racémique, 130 mg de chlorhydrate d'acide 3-([5-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-6-(2-méthylphényl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)-4-méthylpentanoïque sous forme de solide blanc.

25 Rendement = 13 %

F(°C) = 139

M = C₃₀H₃₆ClN₃O₄ = 537 ; M+H = 538

30 RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 9,05 (d, 1H) ; 9,5 (d, 1H) ; 9,25 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) 7,15 (d, 1H) ; 7,15 (m, 4H) ; 4,25 (m, 1H) ; 3,8 (t, 2H) ; 2,65 (t, 2H) ; 2,45 (s, 6H) 1,95 (s, 3H) ; 1,85 (m, 5H) ; 0,90 (d, 6H).

Exemple 12 : Chlorhydrate d'acide 2-([6-[3-[3-(diméthylamino)propoxy]-4-(trifluorométhyl)phényl]-5-(2-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)adamantane-2-carboxylique
35 (composé N°43)

65

12.1. 2-iodo-5-nitrophénol

A une solution de 30,81 g (200 mmoles) de 2-amino-5-nitrophénol dans un mélange de 500 mL d'acide sulfurique à 30 % en poids et 500 mL de DMSO refroidie à 5°C est ajoutée goutte à goutte une solution de 20,7 g (300 mmoles) de nitrite de sodium (NaNO₂) dans 100 mL d'eau en maintenant la température à 5°C. Après une demi-heure à 5°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 90 g (600 mmoles) d'iodure de sodium dans 100 mL d'eau puis le milieu réactionnel est ramené à T.A.. Après 2 h d'agitation, le milieu réactionnel est réparti dans 2 L d'un mélange éther/solution aqueuse à 10 % en poids d'hydrogénosulfite de sodium 1:1. La phase aqueuse est re-extraite avec 200 mL d'éther et les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 1 L d'eau puis séchées sur Na₂SO₄. Après concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient cyclohexane / AcOEt de 0 à 10 % en AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 39,8 g de 2-iodo-5-nitrophénol sous forme de solide marron.

Rendement = 75 %

F(°C) = 150

12.2. 2-(benzyloxy)-1-iodo-4-nitrobenzène

Selon le procédé décrit dans l'exemple 4.1., on obtient, à partir de 20,8 g (78,5 mmoles) de 2-iodo-5-nitrophénol et 9,3 mL (78,5 mmoles) de bromure de benzyloxy, 25,2 g de 2-(benzyloxy)-1-iodo-4-nitrobenzène sous forme d'huile.

Rendement = 90 %

12.3. 2-(benzyloxy)-4-nitro-1-(trifluorométhyl)benzène

A un mélange de 4,08 g (70,2 mmoles) de fluorure de potassium anhydre et de 13,36 g (70,18 mmoles) de CuI anhydre et 19,17 g (54 mmoles) de 2-(benzyloxy)-1-iodo-4-nitrobenzène dans 77 mL de NMP anhydre, on ajoute 10,4 mL (70,18 mmoles) de trifluorométhyltriméthylsilane et le milieu réactionnel est chauffé 18 h à 45°C sous argon. La suspension est répartie à T.A. dans 1 L d'un mélange éther/eau : 1:1, la phase organique est ensuite lavée avec 4 x 300 mL d'eau, séchée sur Na₂SO₄, puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 15 g de 2-(benzyloxy)-4-nitro-1-(trifluorométhyl)benzène sous forme d'huile.

Rendement = 94 %

68

12.4. 3-(benzyloxy)-4-(trifluorométhyl)aniline

A un mélange de 15 g (50,3 mmoles) de 2-(benzyloxy)-4-nitro-1-(trifluorométhyl)benzène dans 200 mL d'EtOH, 10 mL d'AcOH et 100 mL d'eau sont ajoutés 14,1 g (252 mmoles) de limaille de fer puis le mélange réactionnel est placé sous forte agitation à 70°C pendant 20 minutes. Après refroidissement à T.A., le mélange réactionnel est additionné lentement sur un mélange de 300 mL d'éther et 1 L d'une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃. Après neutralisation, la phase aqueuse est re-extraite avec 2x100 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 100 mL d'eau, séchées sur chlorure de calcium et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient pentane / AcOEt de 0 à 50 % d'AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 8,1 g de 3-(benzyloxy)-4-(trifluorométhyl)aniline sous forme d'huile.

Rendement = 60 %

12.5. 2-(benzyloxy)-4-iodo-1-(trifluorométhyl)benzène

Selon le procédé décrit dans l'exemple 12.1., on obtient, à partir de 8 g (30 mmoles) de 3-(benzyloxy)-4-(trifluorométhyl)aniline, 8 g de 2-(benzyloxy)-4-iodo-1-(trifluorométhyl)benzène sous forme d'huile.

Rendement = 70%

12.6. Acide [3-(benzyloxy)-4-(trifluorométhyl)phényl]boronique

Selon le procédé décrit dans l'exemple 4.2, on obtient, à partir de 8 g (21,2 mmoles) de 2-(benzyloxy)-4-iodo-1-(trifluorométhyl)benzène, 11,1 mL (22,2 mmoles) d'iPrMgCl et 5 mL (21,6 mmoles) de borate de triisopropyle, 4,95 g d'acide [3-(benzyloxy)-4-(trifluorométhyl)phényl]boronique sous forme d'huile.

Rendement = 79 %

12.7. 6-[3-(benzyloxy)-4-(trifluorométhyl)phényl]-5-hydroxypyridine-2-carboxylate de méthyle

Selon le procédé décrit dans l'exemple 4.3, on obtient, à partir de 4,95 g (16,7 mmoles) d'acide [3-(benzyloxy)-4-(trifluorométhyl)phényl]boronique et 3,88 g (16,72 mmoles) de 6-bromo-5-hydroxypyridine-2-carboxylate de méthyle, 4,38 g de 6-[3-(benzyloxy)-4-

67

(trifluorométhyl)phényl]-5-hydroxypyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme de solide blanc.

Rendement = 65 %

F(°C) = 82

5

12.8. 6-[3-(benzyloxy)-4-(trifluorométhyl)phényl]-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

10 Selon la séquence triflate/couplage de Suzuki décrite dans les exemples 4.4 et 4.5 respectivement, on obtient, à partir de 4,38 g (10,9 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-(trifluorométhyl)phényl]-5-hydroxypyridine-2-carboxylate de méthyle et 1,8 g (13,1 mmoles) d'acide 2-méthylphénylboronique, 4,63 g de 6-[3-(benzyloxy)-4-(trifluorométhyl)phényl]-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme de solide blanc

15 Rendement = 89 %

F(°C) = 226

12.9. 6-[3-[3-(diméthylamino)propoxy]-4-(trifluorométhyl)phényl]-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

20

Selon la séquence débenzylation/O-alkylation décrite dans les exemples 4.6 et 1.6 respectivement, on obtient à partir de 2,57 g (5,38 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-(trifluorométhyl)phényl]-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle, 2,26 g de 6-[3-[3-(diméthylamino)propoxy]-4-(trifluorométhyl)phényl]-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme de solide blanc.

25

Rendement = 89 %

F(°C) = 142

12.10. Chlorhydrate d'acide 2-([6-[3-[3-(diméthylamino)propoxy]-4-(trifluorométhyl)phényl]-5-(2-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)adamantane-2-carboxylique

30

35 Selon la séquence saponification/couplage peptidique décrite dans les exemples 1.7 et 1.8 respectivement, on obtient, à partir de 565 mg (1,19 mmoles) de 6-[3-[3-(diméthylamino)propoxy]-4-(trifluorométhyl)phényl]-5-(2-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle et 256 mg (1,31 mmoles) d'acide 2-amino-adamantane-2-carboxylique, 440 mg de chlorhydrate d'acide 2-([6-[3-[3-(diméthylamino)propoxy]-4-

68

(trifluorométhyl)phényl]-5-(2-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)adamantane-2-carboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 55 %

F(°C) = 231

5 M = C₃₆H₄₀F₃N₃O₄ = 634 ; M+H = 635

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,50 (s, 1H) ; 8,10 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,25 (m, 5H) ; 7,10 (d, 1H) ; 3,90 (m, 2H) ; 3,05 (m, 2H) ; 2,70 (s, 6H) ; 2,60 (s, 2H) ; 2,05 (m, 7H) ; 1,90 (s, 3H) ; 1,65 (m, 7 H) .

10 Exemple 13 : Chlorhydrate d'acide 1-[(3-chloro-2'-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-2,3'-bipyridin-6'-yl)carbonyl]amino)cyclohexane carboxylique (composé n°55)

15 13.1. 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

20 Une solution de 5 g (10 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-
 25 {[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy}pyridine-2-carboxylate de méthyle et de 2,78 g (11 mmoles) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane dans 50 mL de 1,4-dioxane anhydre est agitée 15 min sous barbotage d'argon puis on ajoute 2,93 g (30 mmoles) d'acétate de potassium anhydre et 0,37 g (0,45 mmoles) de PdCl₂(dppf) et on chauffe le mélange réactionnel 26 h à 80°. Le mélange réactionnel est ensuite réparti dans 100 mL d'un mélange AcOEt/saumure 1:1. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant avec un gradient cyclohexane / AcOEt de 0 à 20 % d'AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 3,2 g de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'une cire.

30 Rendement = 67 %

13.2. 2'-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-3-chloro-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle

35 Une solution de 850 mg (1,77 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine-2-carboxylate de méthyle et de 524 mg (3,54 mmoles) de 2,3-dichloropyridine dans un mélange de 4 mL de DME et 2 mL d'eau

est agitée 15 minutes sous argon puis on ajoute successivement 734 mg (5,32 mmoles) de K_2CO_3 et 61 mg (0,05 mmoles) de $Pd(PPh_3)_4$ et on chauffe le milieu réactionnel 4 h. à 85°C. Le mélange réactionnel est ensuite réparti entre 10 mL d'AcOEt et 10 mL de saumure. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur une colonne de silice en éluant avec un gradient cyclohexane/AcOEt de 0 à 20% d'AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 237 mg de 2'-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-3-chloro-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 28 %

10

13.3. 3-chloro-2'-[4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle

Selon la séquence débenzylation/O-alkylation décrite dans les exemples 4.6 et 1.6 respectivement on obtient, à partir de 360 mg (0,77 mmoles) de 2'-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-3-chloro-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle, 130 mg de 3-chloro-2'-[4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 37 %

20

13.4. Chlorhydrate d'acide 1-[[[3-chloro-2'-[4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl]amino]cyclohexane carboxylique

Selon la séquence saponification/couplage peptidique décrite dans les exemples 1.7 et 1.8 respectivement, on obtient, à partir de 130 mg (0,28 mmoles) de 3-chloro-2'-[4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle et 44 mg (0,31 mmoles) d'acide 2-aminocyclohexanecarboxylique, 120 mg de chlorhydrate d'acide 1-[[[3-chloro-2'-[4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl]amino]cyclohexane carboxylique sous forme de poudre blanche.

30

Rendement = 70 %

F(°C) = 140

M = $C_{29}H_{32}Cl_2N_4O_4$ = 570 ; M+H = 571

RMN1H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,45 (s, 1H) ; 8,65 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,10 (s, 2H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,50 (dd, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 6,90 (dd, 1H) ; 3,95 (t, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,80 (d, 6H) ; 2,20 (m, 4H) ; 1,80 (t, 2H) ; 1,70-1,2 (m, 6H).

35

Exemple 14 : Chlorhydrate d'acide (3S)-3-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-5-(2-chloro-5-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-méthylpentanoïque
(composé N°72)

5

14.1. 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chloro-5-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

Selon la séquence débenzylation/O-alkylation décrite dans les exemples 4.6 et 1.6 respectivement on obtient, à partir de 743 mg (1,55 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-chloro-5-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle, 530 mg de 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chloro-5-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 72%

15

14.2. Chlorhydrate d'acide (3S)-3-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-5-(2-chloro-5-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-méthylpentanoïque

Selon la séquence saponification/couplage peptidique décrite dans les exemples 1.7 et 9 respectivement, on obtient, à partir de 385 mg (0,84 mmoles) de 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chloro-5-méthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle et 130 mg (1 mmoles) d'acide (3S)-3-amino-4-méthylpentanoïque (*J. Org. Chem.*, 1999, 6411-6417), 333 mg de chlorhydrate d'acide (3S)-3-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-5-(2-chloro-5-méthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-méthylpentanoïque sous forme de poudre blanche.

Rendement = 67 %

F(°C) = 157

$[\alpha]_D^{22} = -18^\circ$; (c = 0.1 ; MeOH)

M = C₃₀H₃₅Cl₂N₃O₄ = 571 ; M+H = 572

30 RMN1H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,60 (dd, 1H) ; 8,10 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,40-7,15 (m, 5H) ; 6,90 (d, 1H) ; 4,15 (m, 1H) ; 3,90 (m, 2H) ; 3,15 (t, 2H) ; 2,75 (s, 6H) ; 2,55 (t, 2H) ; 2,25 (d, 3H (conformères)) ; 2,10 (m, 2H) ; 1,90 (m, 1H) ; 0,85 (dd, 6H (conformères)).

35 **Exemple 15 :** Chlorhydrate d'acide 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-5-(2,4-diméthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylique
(composé N°66)

15.1. 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2,4-diméthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

5 Selon le procédé décrit dans l'exemple 4.5, le couplage de Suzuki effectué entre 1 g (2 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]pyridine-2-carboxylate de méthyle et 418 mg (2,8 mmoles) d'acide 2,4-diméthylphénylboronique conduit à 820 mg de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2,4-diméthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 90 %

10

15.2. Chlorhydrate d'acide 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,4-diméthylphényl)pyridine-2-carboxylique

15 Selon la séquence débenzylation/O-alkylation/saponification décrite dans les exemples 4.6, 1.6 et 1.7 respectivement, on obtient à partir de 820 mg (1,8 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2,4-diméthylphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle, 659 mg de chlorhydrate d'acide 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,4-diméthylphényl)pyridine-2-carboxylique sous forme de gomme.

Rendement = 77 %

20

15.3. Chlorhydrate d'acide 1-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,4-diméthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique

25 Selon le procédé décrit dans l'exemple 1.8, le couplage peptidique effectué entre 356 mg (0,75 mmoles) de chlorhydrate d'acide 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,4-diméthylphényl)pyridine-2-carboxylique et 113 mg (0,79 mmoles) d'acide 2-aminocyclohexane-2-carboxylique conduit à 160 mg de chlorhydrate d'acide 1-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,4-diméthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique sous forme de poudre blanche.

30 Rendement = 38 %

F(°C) = 158

M = C₃₂H₃₈ClN₃O₄ = 563. ; M+H = 564

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 12,45 (s, 1H) ; 10,40 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,20 (s, 1H) ; 7,15 (s, 2H) ; 2,75 (s, 6H) ; 7,10 (d, 1H) ;
 35 7,05 (d, 1H) ; 3,90 (m, 2H) ; 3,20 (t, 2H) ; 2,70 (s, 6H) ; 2,35 (s, 3H) ; 2,2-2,05 (m, 4H) ; 1,90 (s, 3H) ; 1,85 (t, 2H) ; 1,75-1,30 (m, 6H).

Exemple N°16 : Chlorhydrate d'acide (3S)-3-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,4-diméthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-4,4-diméthylpentanoïque.
(composé N°117)

5

Selon le procédé décrit dans l'exemple 9, le couplage peptidique effectué entre 950 mg (2 mmoles) de chlorhydrate d'acide 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,4-diméthylphényl)pyridine-2-carboxylique et 412 mg (2,05 mmoles) de (3S)-3-amino-4,4-diméthylpentanoate de tert-butyle (*J.Org.Chem.*, 1999, 64, 6411-6417) conduit à 830 mg de chlorhydrate d'acide (3S)-3-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2,4-diméthylphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-4,4-diméthylpentanoïque sous forme de poudre blanche.

10

Rendement = 70%

F(°C) = 130

15

$[\alpha]_D^{22} = -5^\circ$; (c = 0,1 ; MeOH)

M = C₃₂H₄₀ClN₃O₄ = 565 ; M+H = 566

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,09 (s, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,10 (d, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; 6,85 (m, 3H) ; 6,80 (t, 1H) ; 4,10 (t, 1H) ; 3,65 (m, 2H) ; 2,95 (m, 2H) ; 2,50 (d, 6H) ; 2,40 (dd, 1H) ; 2,30 (dd, 1H) ; 2,10 (s, 3H) ; 1,85 (m, 2H) ; 1,65 (s, 3H) ; 0,70 (d, 9H, conformères).

20

Exemple N°17 : Chlorhydrate d'acide 1-([3,5-dichloro-2'-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-2,3'-bipyridin-6'-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique
(composé N°65)

25

17.1. 2'-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-3,5-dichloro-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle

30

Selon le procédé décrit dans l'exemple 13.2, le couplage de Suzuki-Miyaura effectué entre 4,4 g (9,17 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine-2-carboxylate de méthyle et 2,5 g (11 mmoles) de 2-bromo-3,5-dichloropyridine conduit à 3 g de 2'-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-3,5-dichloro-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

35

Rendement = 65 %

73

17.2. 3,5-dichloro-2'-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle

5 Selon la séquence débenzylation/O-alkylation décrite dans les exemples 4.6 et 1.6 respectivement, on obtient à partir de 3 g (6,2 mmoles) de 2'-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-3,5-dichloro-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle, 1,8 g de 3,5-dichloro-2'-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle sous forme de gomme.

Rendement = 58 %

10

17.3. Chlorhydrate d'acide 1-[(3,5-dichloro-2'-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-2,3'-bipyridin-6'-yl)carbonyl]amino}cyclohexanecarboxylique

15 Selon la séquence saponification / couplage peptidique décrite dans les exemples 1.7 et 1.8 respectivement, on obtient, à partir de 1,8 g (3,62 mmoles) de 3,5-dichloro-2'-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-2,3'-bipyridine-6'-carboxylate de méthyle et 472 mg (3,3 mmoles) d'acide 2-aminocyclohexane-2-carboxylique, 1,12 g de chlorhydrate d'acide 1-[(3,5-dichloro-2'-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-2,3'-bipyridin-6'-yl)carbonyl]amino}cyclohexanecarboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 50 %

F(°C) = 165

M C₂₉H₃₁Cl₃N₄O₄ = 604 ; M+H = 605

25 RMN¹H (ppm, d₆-DMSO, 400 MHz) : 8,75 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,30 (d, 1H) ; 8,15 (dd, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 6,75 (dd, 1H) ; 4,00 (t, 2H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,75 (d, 6H) ; 2,3-1,3 (m, 12H).

30 Exemple N°18 : Chlorhydrate d'acide 1-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)cyclohexanecarboxylique (composé N°75)

35 18.1. 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-[2-(diphénylméthylidène)hydrazino]pyridine-2-carboxylate de méthyle

24

Dans un tube à vis, on introduit 2 g (4 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-
{[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy}pyridine-2-carboxylate de méthyle dans 10 mL de toluène
anhydre. A la solution placée sous argon, sont ajoutés successivement 938 mg
(4,78 mmoles) de benzophénone hydrazone, 1,95 g (6 mmoles) de carbonate de césium
5 et 65 mg (0,08 mmoles) de PdCl₂ (dppf). Le mélange réactionnel est placé 3 h à 90°C
sous agitation puis réparti dans 100 mL d'un mélange éther/eau 1 : 1. La phase organique
est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié
par chromatographie sur une colonne de gel de silice, en éluant avec un gradient
DCM/acétone de 0 à 5 % en acétone. Après concentration sous pression réduite, on
10 obtient 1,94 g de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-[2-
(diphénylméthylidène)hydrazino]pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.
Rendement = 88 %

15 18.2. 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridine-2-
carboxylate d'éthyle

Dans un tube à vis on introduit 600 mg (1,08 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-
chlorophényl]-5-[2-(diphénylméthylidène)hydrazino]pyridine-2-carboxylate de méthyle,
378 mg (3,78 mmoles) de 2,4-pentanedione, 186 mg (1,08 mmoles) d'acide
20 paratoluènesulfonique et 5 mL d'éthanol. Le mélange est chauffé à 120°C sous agitation
pendant 48 h, refroidi puis concentré sous pression réduite. Le résidu est ensuite réparti
dans 50 mL d'AcOEt et 50 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. La phase
organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu
est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un
25 gradient heptane/AcOEt de 0 à 50 % en AcOEt. Après concentration sous pression
réduite, on obtient 235 mg de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(3,5-diméthyl-1H-
pyrazol-1-yl)pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'huile.
Rendement = 47 %

30 18.3. Chlorhydrate d'acide 6-[4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-5-(3,5-
diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridine-2-carboxylique

Selon la séquence débenzylation /O-alkylation / saponification décrite dans les exemples
4.6, 1.6 et 1.7 respectivement, on obtient à partir de 1 g (2,25 mmoles) de 6-[3-
35 (benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridine-2-carboxylate
d'éthyle, 460 mg de chlorhydrate d'acide 6-[4-chloro-3-[3-
(diméthylamino)propoxy]phényl]-5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridine-2-carboxylique.

Rendement = 43 %

18.4. Chlorhydrate d'acide 1-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique

5

Selon le procédé décrit dans l'exemple 9, le couplage peptidique effectué entre 460 mg (1 mmole) de chlorhydrate d'acide 6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridine-2-carboxylique et 156 mg (1,09 mmoles) d'acide 2-aminocyclohexane-2-carboxylique conduit à 270 mg de chlorhydrate d'acide 1-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique sous forme de poudre blanche.

10

Rendement = 46 %

F(°C) = 202

M C₂₉H₃₆ClN₅O₄ = 553 ; M+H = 554

15

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 12,45 (s, 1H) ; 10,3 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 8,15 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,00 (m, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 3,95 (t, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,75 (d, 6H) ; 2,20 (s, 3H) ; 2,15 (m, 4H) ; 1,70 (s, 3H) ; 2,9-1,2 (m, 8H).

Exemple N°19 : Chlorhydrate d'acide 1-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrazin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique (composé N°80)

20

19.1. 5-aminopyrazine-2-carbonitrile

25

Une suspension de 1,85 g (20,7 mmoles) de cyanure de cuivre et de 1 g (20,7 mmoles) de cyanure de sodium dans 20 ml de DMF est portée sous agitation à 135°C. A la solution obtenue sont ajoutés 3,6 g (20,7 mmoles) de 5-bromopyrazin-2-amine et la température de 135°C est maintenue pendant 18 h. On rajoute alors 2 équivalents de cyanure de sodium et de cyanure de cuivre et le chauffage est maintenu pendant encore 24 h. Après refroidissement, on ajoute 100 mL d'une solution aqueuse 0,3 N de cyanure de sodium, on agite le mélange 1 h à 40°C puis on le répartit dans 300 mL d'un mélange AcOEt / eau 1:1. Après lavage avec 2 x 100 mL d'eau, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient cyclohexane/AcOEt de 0 à 100 % en AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 1,24 g de 5-aminopyrazine-2-carbonitrile sous forme d'huile.

30

35

Rendement = 50 %

19.2. 5-aminopyrazine-2-carboxylate de méthyle

Une solution de 2,24 g (18,65 mmoles) de 5-aminopyrazine-2-carbonitrile et de 9,45 mL
5 (74,40 mmoles) d'éthérate de trifluorure de bore dans 50 mL de méthanol est portée 2 h
à reflux. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu
est repris par 200 mL d'AcOEt et 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 . La
phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu
obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un
10 mélange cyclohexane/AcOEt 1:1. Après concentration sous pression réduite, on obtient
1,4 g de 5-aminopyrazine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 49 %

15 19.3. 5-amino-6-bromopyrazine-2-carboxylate de méthyle

A une solution de 1,4 g (9,14 mmoles) de 5-aminopyrazine-2-carboxylate de méthyle
dans 10 mL d'acétonitrile sont ajoutés 1,79 g (10,05 mmoles) de N-bromosuccinimide. Le
mélange réactionnel est agité 2 h à 20°C puis réparti dans 100 mL d'un mélange AcOEt /
20 eau 1:1. La phase organique est lavée avec 2x50 mL d'eau, séchée sur Na_2SO_4 et
concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur
une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient cyclohexane / AcOEt de 0 à 50 %
en AcOEt. Après concentrations sous pression réduite, on obtient 1,66 g de 5-amino-6-
bromopyrazine-2-carboxylate de méthyle sous forme de cire jaune.

25 Rendement = 78 %

19.4. 5-amino-6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]pyrazine-2-carboxylate de méthyle

Une suspension de 137 mg (0,36 mmoles) de dichlorure de (bis-benzonitrile)-palladium II
30 et de 183 mg (0,43 mmoles) de diphenylphosphinobutane dans 7 mL de toluène sous
argon est agitée 30 min à température ambiante. On ajoute ensuite sous barbotage
d'argon 1,66 g (7,15 mmoles) de 5-amino-6-bromopyrazine-2-carboxylate de méthyle,
1,97 g (7,51 mmoles) d'acide [3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]boronique, 2,4 mL d'éthanol
et 3,58 mL (7,15 mmoles) d'une solution aqueuse 2N de carbonate de sodium. Le milieu
35 réactionnel est porté 5h30 à reflux puis réparti dans 100 mL d'un mélange eau/AcOEt
1:1. La phase organique est lavée avec 50 mL d'eau, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée
sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne
de gel de silice en éluant avec un gradient cyclohexane/AcOEt de 50 à 100 % d'AcOEt.

Après concentration sous pression réduite, on obtient 1,33 g de 5-amino-6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]pyrazine-2-carboxylate de méthyle sous forme de cire jaune.
Rendement = 50 %

5 19.5. 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-bromopyrazine-2-carboxylate de méthyle

A une solution de 1,28 g (3,46 mmoles) de 5-amino-6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]pyrazine-2-carboxylate de méthyle dans 10 mL d'acétonitrile anhydre refroidie à 0°C sous argon sont ajoutés goutte à goutte 0,82 mL (6,9 mmoles) de nitrite de tert-butyle. Après 2 h à 0°C, on ajoute 1,54 g de dibromure de cuivre et la suspension obtenue est agitée 1h30 à 65°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est réparti dans 100 mL d'un mélange AcOEt/eau 1:1. La phase organique est lavée avec 3 x 50 mL d'eau et 50 mL de saumure puis est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient cyclohexane / AcOEt de 0 à 30 % en AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 645 mg de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-bromopyrazine-2-carboxylate de méthyle sous forme de cire jaune.
Rendement = 43 %

20 19.6. 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-méthylphényl)pyrazine-2-carboxylate de méthyle

Selon le procédé décrit dans l'exemple 4.5, le couplage de Suzuki effectué entre 545 mg (1,26 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-bromopyrazine-2-carboxylate de méthyle et 205 mg (1,51 mmoles) d'acide 2-méthylphénylboronique conduit à 430 mg de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-méthylphényl)pyrazine-2-carboxylate de méthyle sous forme de cire.
Rendement = 76 %

30 19.7. Chlorhydrate d'acide 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrazin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylique

Selon la séquence débenzylation / O-alkylation / saponification / couplage peptidique décrite dans les exemples 4.6, 1.6, 1.7 et 9, on obtient à partir de 485 mg (1,09 mmoles) de 6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-méthylphényl)pyrazine-2-carboxylate de méthyle, 154 mg de chlorhydrate d'acide 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrazin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 20 %

F(°C) = 162

M C₃₀H₃₅ClN₄O₄ = 550. ; M+H = 551

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 10,40 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,30 (m, 5H) ; 7,10 (dd, 1H) ; 3,85 (t, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,75 (d, 6H) ; 1,95 (s, 3H) ; 2,3-1,3 (m, 12H).

Exemple N°20 : Chlorhydrate d'acide 1-([3-amino-6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl]-5-(2-méthylphényl)pyrazin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique (composé N°129)

20.1. 3-amino-6-chloro-5-(2-méthylphényl)pyrazine-2-carboxylate de méthyle

Dans un tube à vis, on introduit 5 g (22,5 mmoles) de 3-amino-5,6-dichloropyrazine-2-carboxylate de méthyle, 3,2 g (23,65 mmoles) d'acide 2-méthylphényl boronique dans 45 mL de toluène anhydre. Après solubilisation, on ajoute 34 mL (67,6 mmoles) d'une solution aqueuse 2N de carbonate de sodium et le mélange biphasique est dégazé 30 min par barbotage d'argon. On ajoute alors 1,3 g (1,13 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ et le mélange réactionnel est agité vigoureusement à 110°C pendant 48 h. Après refroidissement, la solution est répartie dans 500 mL d'un mélange AcOEt/saumure 1:1 et la phase aqueuse est re-extraite par 4 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient cyclohexane/AcOEt de 0 à 20 % en AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 2 g de 3-amino-6-chloro-5-(2-méthylphényl)pyrazine-2-carboxylate de méthyle sous forme de cire jaune.

Rendement 50 %

20.2. 3-amino-6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-méthylphényl)pyrazine-2-carboxylate de méthyle

Selon le procédé décrit précédemment (exemple 20.1), le couplage de Suzuki effectué entre 1,7 g (6,12 mmoles) de 3-amino-6-chloro-5-(2-méthylphényl)pyrazine-2-carboxylate de méthyle et 3,2 g (12,24 mmoles) de 5-amino-6-bromopyrazine-2-carboxylate de méthyle, 1,97 g (7,51 mmoles) d'acide [3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]boronique conduit à

2,7 g de 3-amino-6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-méthylphényl)pyrazine-2-carboxylate de méthyle sous forme de gomme.

Rendement = 80 %

- 5 20.3. Chlorhydrate d'acide 1-([3-amino-6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrazin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique

Selon la séquence débenzylation / O-alkylation / saponification / couplage peptidique décrite dans les exemples 4.6, 1.6, 1.7 et 9, on obtient à partir de 263 mg (0,57 mmoles) de 3-amino-6-[3-(benzyloxy)-4-chlorophényl]-5-(2-méthylphényl)pyrazine-2-carboxylate de méthyle, 40 mg de chlorhydrate d'acide 1-([3-amino-6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrazin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique sous forme de poudre blanche.

Rendement = 12,5 %

- 15 F(°C) = 138

M C₃₀H₃₆ClN₅O₄ = 565 ; M+H = 566

RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 12,40 (s, 1H) ; 10,1 (s, 1H) ; 8,30 (s, 1H) ; 7,55 (s, 2H) ; 7,30 (q, 1H) ; 7,20 (m, 4H) ; 7,05 (s, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 3,80 (t, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,70 (s, 6H) ; 2,15 (d, 2H) ; 2,05 (m, 2H) ; 1,95 (s, 3H) ; 1,75 (t, 2H) ; 1,55 (m, 3H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,25 (m, 1H).

- 25 Exemple N°21 : Chlorhydrate d'acide 1-([6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chloro-5-éthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique (composé N°105)

21.1. 4-chloro-3-iodophénol

- 30 Selon la séquence réduction / réaction de Sandmeyer décrite dans les exemples 12.4 et 12.1 respectivement, on obtient à partir de 25 g (144 mmoles) de 4-chloro-3-nitrophénol 24 g de 4-chloro-3-iodophénol sous forme d'huile.

Rendement = 66 %

- 35 21.2. 1-chloro-2-iodo-4-éthoxybenzène

A une solution de 2,45 g (9,6 mmoles) de 4-chloro-3-iodophénol dans 30 mL de DMF sont ajoutés 2 g (14,5 mmoles) de K₂CO₃ et 1,16 mL (14,5 mmoles) de iodoéthane. Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C sous agitation pendant 3 h puis réparti dans 200 mL

d'un mélange éther/eau 1:1. La phase organique est lavée avec 3x50 mL d'eau puis séchée sur Na₂SO₄ et concentre sous pression réduite. On obtient 2,38 g de 1-chloro-2-iodo-4-éthoxybenzène sous forme d'huile.

Rendement = 87 %

5

21.3. Acide (2-chloro-5-éthoxyphényl)boronique

A une solution de 2,38 g (8,4 mmoles) de 1-chloro-2-iodo-4-éthoxybenzène dans 50 mL de THF anhydre refroidie sous argon à -78°C, sont ajoutés goutte à goutte 5,5 mL (8,8 mmoles) d'une solution 1,6 N de butyllithium dans l'hexane pendant 30 min. Après 2 h à -70°C, on ajoute 1,74 g (9,2 mmoles) de borate de triisopropyle et le milieu réactionnel est agité 3 h à température ambiante puis on répartit dans 200 mL d'un mélange AcOEt/HCl aq 5N 1:1. La phase organique est lavée avec 50 mL d'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient DCM/méthanol de 0 à 10 % en méthanol. Après concentration sous pression réduite, on obtient 990 mg d'acide (2-chloro-5-éthoxyphényl)boronique, sous forme d'huile.

Rendement = 59 %

21.4. 5-(2-chloro-5-éthoxyphényl)-6-{4-chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}pyridine-2-carboxylate de méthyle

Selon le procédé décrit dans l'exemple 4.5, la réaction de Suzuki effectuée entre 452 mg (2,26 mmoles) d'acide (2-chloro-5-éthoxyphényl)boronique et 1 g (1,88 mmoles) de 6-{4-chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}-5-[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]pyridine-2-carboxylate de méthyle (obtenu en 3 étapes à partir de 1-chloro-4-iodo-2-[(4-méthoxybenzyl)oxy]benzène selon la séquence borylation / couplage de Suzuki / triflate décrite dans les exemples 4.2, 4.3 et 4.4 respectivement) conduit à 700 mg de 5-(2-chloro-5-éthoxyphényl)-6-{4-chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 70 %

21.5. 5-(2-chloro-5-éthoxyphényl)-6-(4-chloro-3-hydroxyphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle

35

A une solution de 700 mg (1,3 mmoles) de 5-(2-chloro-5-éthoxyphényl)-6-{4-chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}pyridine-2-carboxylate de méthyle dans 10 mL de DCM agitée

à 0°C sont ajoutés 1 mL (13 mmoles) d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité 2 h à 20°C puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 mL de DCM et lavé avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu

5 est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient cyclohexane / AcOEt de 0 à 30 % en AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 524 mg de 5-(2-chloro-5-éthoxyphényl)-6-(4-chloro-3-hydroxyphényl)pyridine-2-carboxylate de méthyle sous forme d'huile.

Rendement = 96 %

10

21.6. Chlorhydrate d'acide 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chloro-5-éthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylique

Selon la séquence O-alkylation / saponification / couplage peptidique décrite dans les

15 exemples 1.6, 1.7 et 9, on obtient à partir de 524 mg (1,25 mmoles) de 6-{4-chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}-5-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]pyridine-2-carboxylate de méthyle, 125 mg de chlorhydrate d'acide 1-({[6-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-chloro-5-éthoxyphényl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylique sous forme de poudre blanche.

20 Rendement = 18 %

F(°C) = 160

M C₃₂H₃₇Cl₂N₃O₅ = 613 ; M+H = 614

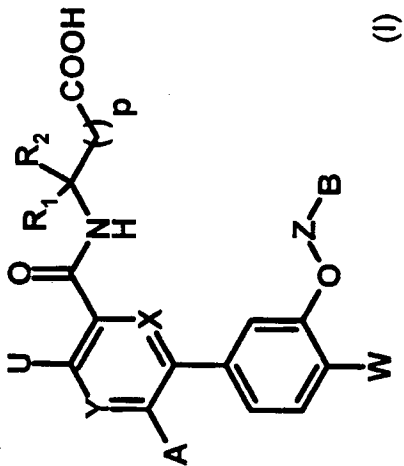
RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,45 (s, 1H) ; 8,10 (d, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,40 (d, 2H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,00 (m, 3H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,95 (m, 2H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,80 (s, 6H) ; 2,20 (d, 2H) ; 2,15 (m, 2H) ; 1,85 (t, 2H) ; 1,65 (m, 3H) ; 1,45 (m, 2H) ; 1,35 (m, 1H) ; 1,30 (t, 3H).

25

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention ;

A2

TABEAU DES COMPOSES

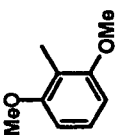
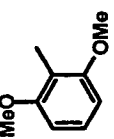
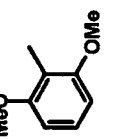
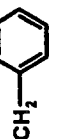
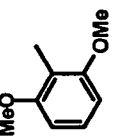
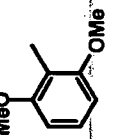
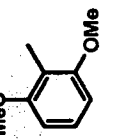
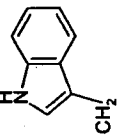


(I)

TABEAU I

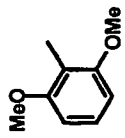
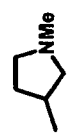
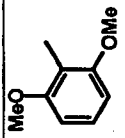
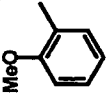
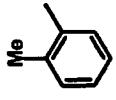
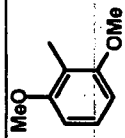
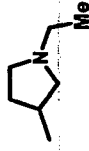
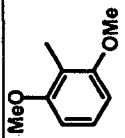
Certains des composés présentés ci-dessous sont sous forme de chlohydrate.

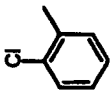
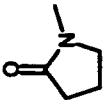
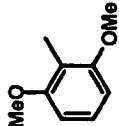
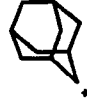
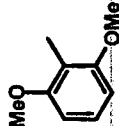
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
1		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	175
2		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	> 200

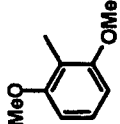
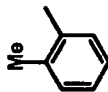
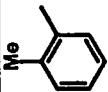
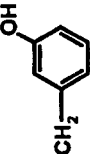
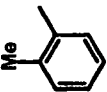
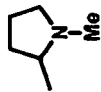
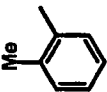
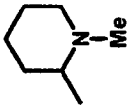
N°	A	Z	B	p	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
3		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	>200
4		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	>200
5		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		H	Cl	N	CH	H	164
7		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂	H	Cl	N	CH	H	202
8		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	Cl	N	CH	H	166
9		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	Cl	N	CH	H	170

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
10		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		H	Cl	N	CH	H	>200
11		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	Cl	N	CH	H	>200
12		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	>200
13		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		CH ₃	Cl	N	CH	H	>200
14		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0	CH(Me) ₂	CH ₃	Cl	N	CH	H	>200

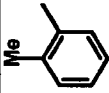
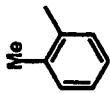
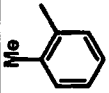
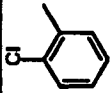
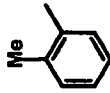
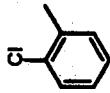
84

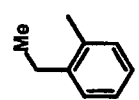
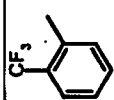
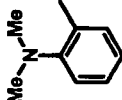
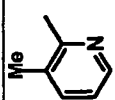
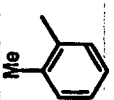
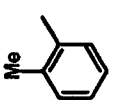
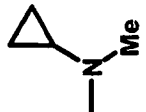
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
15		(CH ₂) ₀		0			Cl	N	CH	H	215
16		(CH ₂) ₀		0			Cl	N	CH	H	231
17		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	184
18		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	224
19		(CH ₂) ₀		0			Cl	N	CH	H	217
20		(CH ₂) ₂	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	219

N°	A	Z	B	p	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
21		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	192
22		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	214
23		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	199
24		(CH ₂) ₃	NEt ₂	0			Cl	N	CH	H	189
25		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	197
26		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	219

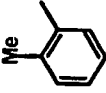
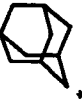
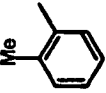
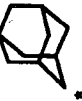
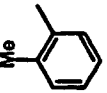
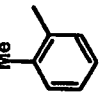
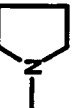
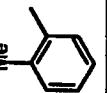
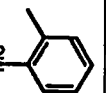
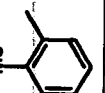
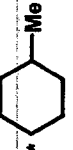
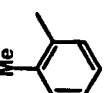
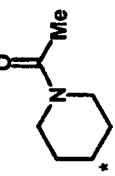
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
27		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	209
28		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂	H	Cl	CH	CH	H	152
29		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂	H	Cl	CH	N	H	139
30		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		H	Cl	N	CH	H	160
31		(CH ₂) ₂		0			Cl	N	CH	H	175
32		(CH ₂) ₂		0			Cl	N	CH	H	160

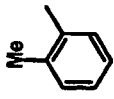
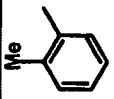
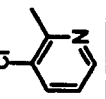
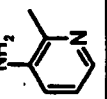
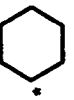
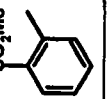
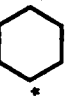
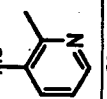
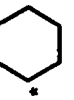
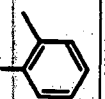
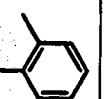
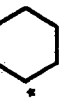
28

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
33		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1			Cl	N	CH	H	168-170
34		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	146-150
35		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	> 200
36		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	188
37		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ énantiomère (S)	H	Cl	N	CH	H	145
38		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ énantiomère (S)	H	Cl	N	CH	H	162

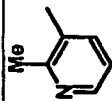
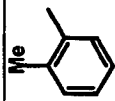
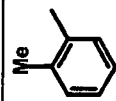
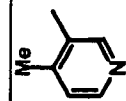
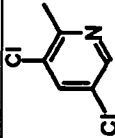
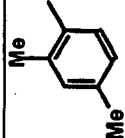
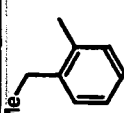
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
39		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	195-198
40		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	178-184
41		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	222
42		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	220-222
43		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			CF ₃	N	CH	H	230-232
44		(CH ₂) ₃		0			Cl	N	CH	H	208-210

28

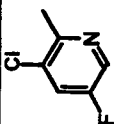
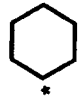
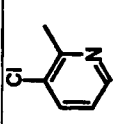
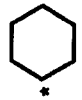
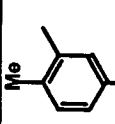
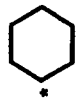
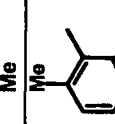
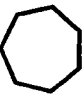
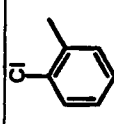
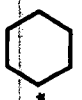
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
45		(CH ₂) ₃		0			Cl	N	CH	H	> 200
46		(CH ₂) ₃		0			Cl	N	CH	H	> 200
47		(CH ₂) ₂		0			Cl	N	CH	H	185
48		(CH ₂) ₂		0			Cl	N	CH	H	156
49		(CH ₂) ₂ CHMe	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	196
50		CH(Me)(CH ₂) ₂	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	188
51		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	216
52		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	188- 189

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
53		CH ₂ CH (OH)CH ₂ énantiomère (S)	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	200
54		(CH ₂) ₂	NEt ₂	0			Cl	N	CH	H	178
55		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	140
56		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	> 200
57		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	190- 200
58		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	174
59		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0	CH(Me) ₂ énantiomère (R)	H	Cl	N	CH	H	138
60		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	196

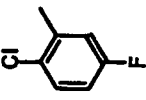
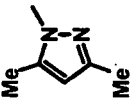
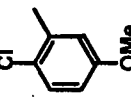
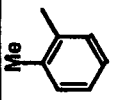
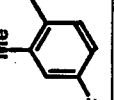
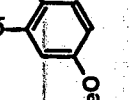
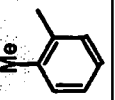
92

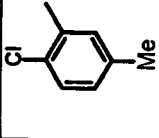
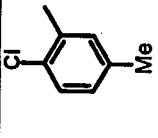
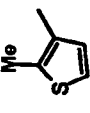
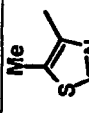
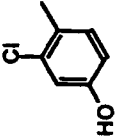
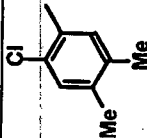
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
61		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	172
62		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ énantiomère (R)	H	Cl	N	CH	H	145
63		CH ₂ CH(OH) CH ₂ énantiomère (R)	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	200
64		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	174
65		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	165
66		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	158
67		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	150

93

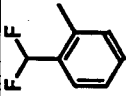
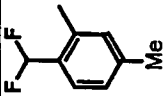
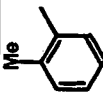
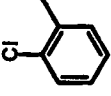
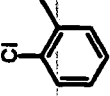
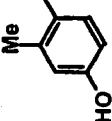
N°	A	Z	B	p	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
68		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	237
69		(CH ₂) ₃	NMeEt	0			Cl	N	CH	H	156
70		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	144
71		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	196
72		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ énantiomère (S)	H	Cl	N	CH	H	157
73		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	172

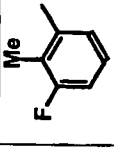
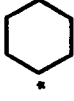
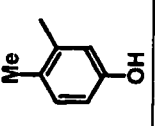
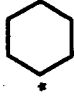
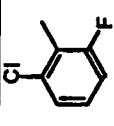
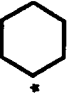
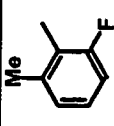
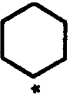
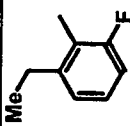
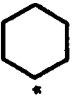
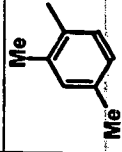
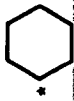
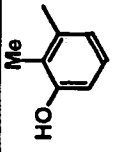
94

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
74		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	230
75		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	202
76		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	160
77		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			CH ₂ CH ₃	N	CH	H	200
78		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	158
79		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	164
80		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	N	H	162

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
81		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	Cl	N	CH	H	136
82		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	Cl	N	CH	H	140
83		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	175
84		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	169
85		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	146
86		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	163

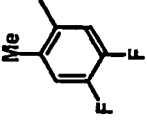
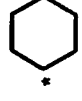
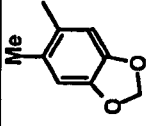
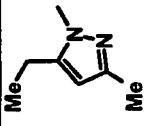
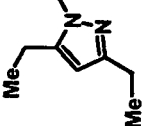
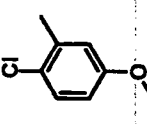
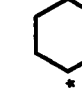
96

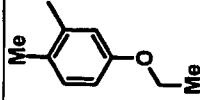
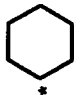
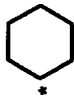
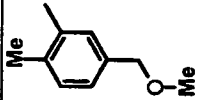
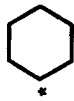
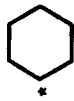
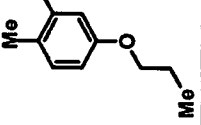
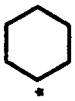
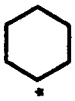
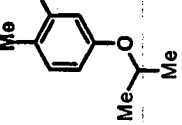
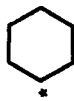
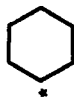
N°	A	Z	B	p	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
87		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	117
88		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	148
89		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	186
90		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	152
91		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	C(Me) ₃	H	Cl	N	CH	H	165
92		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	C(Me) ₃ énantiomère (S)	H	Cl	N	CH	H	170
93		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	134

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
94		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	144
95		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	168
96		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	147
97		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	154
98		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	149
99		(CH ₂) ₃	NMe(CH ₂) ₂ OH	0			Cl	N	CH	H	140
100		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	196

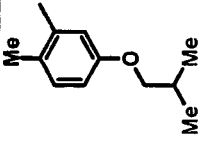
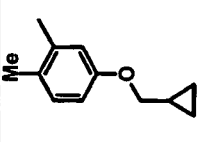
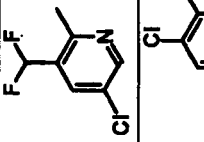
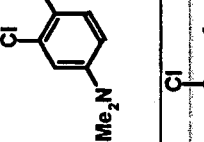
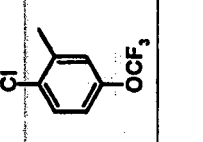
af

98

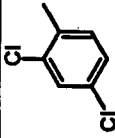
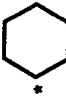
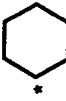
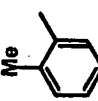
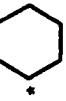
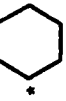
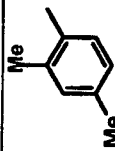
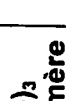
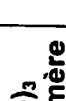
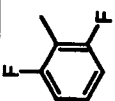
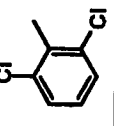
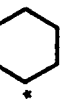
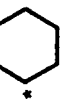
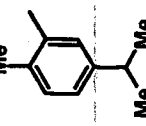
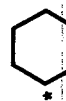
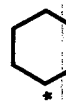
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
101		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	157
102		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	195
103		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	147
104		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	152
105		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	160

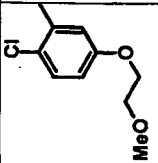
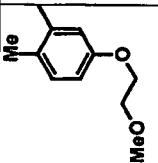
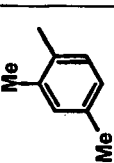
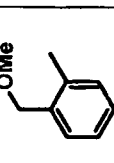
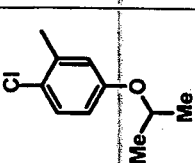
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
106		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	287
107		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	138
108		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	152
109		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	147

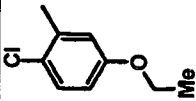
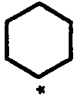
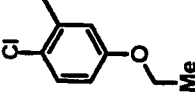
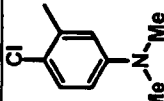
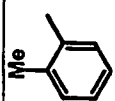
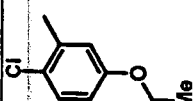
900

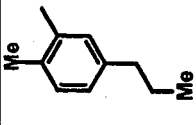
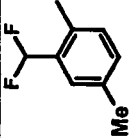
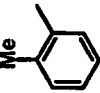
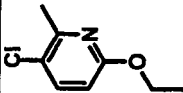
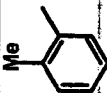
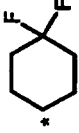
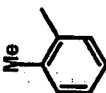
N°	A	Z	B	p	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
110		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	176
111		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	185
112		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	158
113		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	172
114		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	157

101

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
115		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	142
116		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CHOMe	H	205
117		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1			Cl	N	CH	H	130
118		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	173
119		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	162
120		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	152

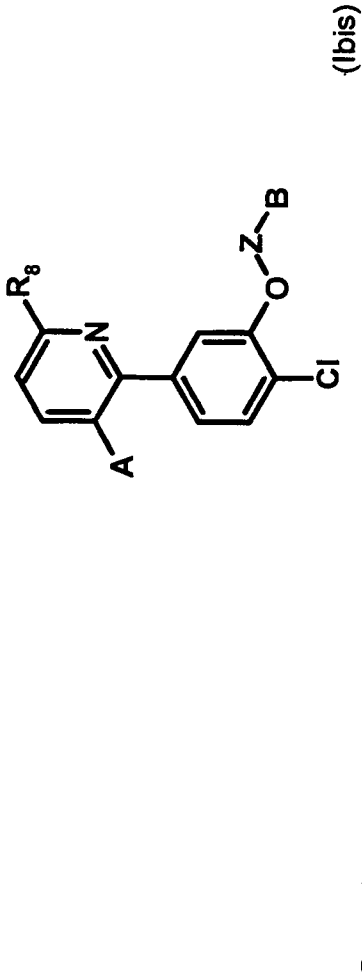
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
121		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	144
122		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	134
123		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	N	H	135
124		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	140
125		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	148

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
126		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	N	H	122
127		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	C(Me) ₃ énantiomère (S)	H	Cl	N	N	H	141
128		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	115
129		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	N	NH ₂	138
130		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	N	NH ₂	158

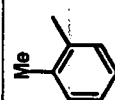
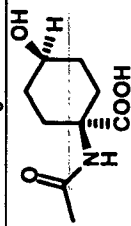
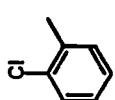
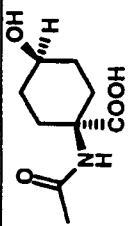
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Point de fusion (°C)
131		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	144
132		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	160
133		CH ₂ (CHF)CH ₂	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	158
134		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	155
135		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	H	274
136		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			Cl	N	CH	NHMe	155

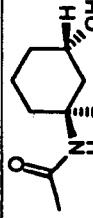
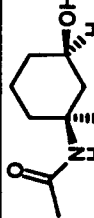
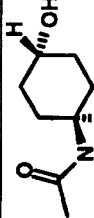
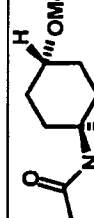
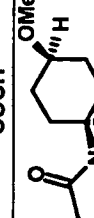
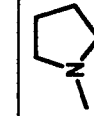
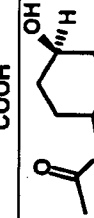
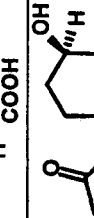
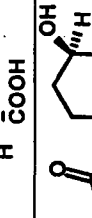
105

TABEAU DES COMPOSES

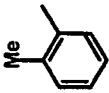
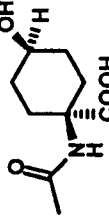
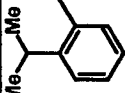
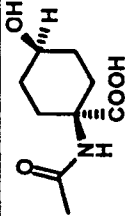
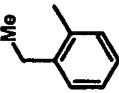
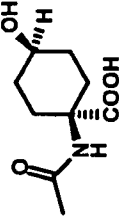
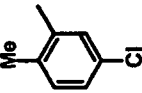
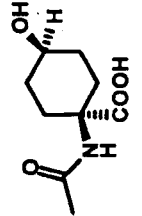
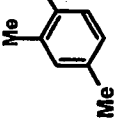
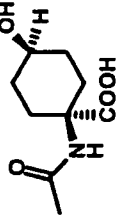
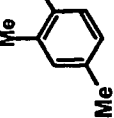
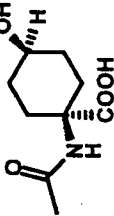
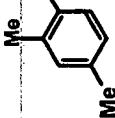
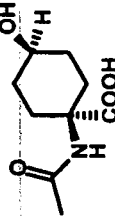


TABEAU II

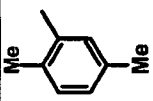
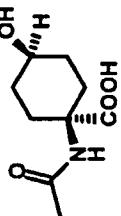
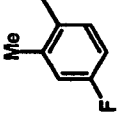
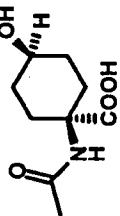
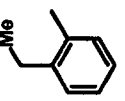
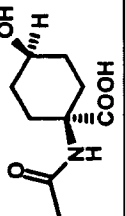
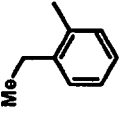
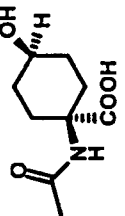
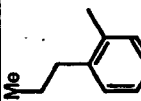
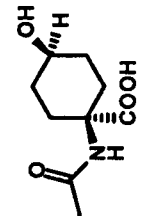
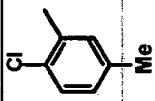
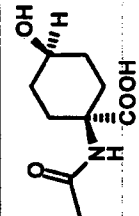
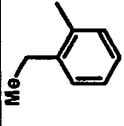
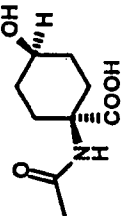
N°	A	Z	B	R ₈	Point de fusion (°C)
137		(CH ₂) ₃	NMe ₂		170
138		(CH ₂) ₃	NMe ₂		166

N°	A	Z	B	R ₃	Point de fusion (°C)
139		(CH ₂) ₃	NMe ₂		180-190
140		(CH ₂) ₃	NMe ₂		190-200
141		(CH ₂) ₃	NMe ₂		160
142		(CH ₂) ₃	NMe ₂		>250
143		(CH ₂) ₃	NMe ₂		>250
144		(CH ₂) ₂			150
145		(CH ₂) ₃	NMeEt		160
146		(CH ₂) ₄	NMe ₂		148

107

N°	A	Z	B	R ₈	Point de fusion (°C)
147		(CH ₂) ₃	NEt ₂		158
148		(CH ₂) ₃	NMe ₂		162
149		(CH ₂) ₃	NMe ₂		170
150		(CH ₂) ₃	NMe ₂		167-170
151		(CH ₂) ₃	NMe ₂		202
152		(CH ₂) ₃	NMeEt		178
153		(CH ₂) ₃	NEt ₂		162

157

N°	A	Z	B	R ₈	Point de fusion (°C)
154		(CH ₂) ₃	NMe ₂		174
155		(CH ₂) ₃	NMe ₂		170-175
156		(CH ₂) ₃	NMePr		138
157		(CH ₂) ₃	NMeEt		145
158		(CH ₂) ₃	NMe ₂		150
159		(CH ₂) ₃	NMe ₂		165
160		CH ₂ CH(Me)CH ₂	NMe ₂		158

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques en vue de déterminer des propriétés des composés de l'invention, avec en particulier :

- 5 • un test *in vitro* de mobilisation calcique intracellulaire (test FlipR) mettant en jeu des antagonistes à l'Urotensine II (les composés de la présente invention) du récepteur GPR14 humain,
- un test fonctionnel de contraction d'anneaux aortiques de rat mettant également en jeu des antagonistes à l'Urotensine II représentés par les composés de la présente
- 10 invention.

Ces deux tests sont décrits ci-dessous :

1. Protocole FlipR (Fluorometric Imaging Plate Reader)

15

1.1 Objectif

L'objectif est de mesurer l'activation du Récepteur GPR14 par l'Urotensine II humaine.

20

1.2. Principe du Test

Le GPR14 est un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé Gq. Son activation par un ligand spécifique provoque une augmentation de Ca^{2+} dans la cellule via la voie PLC (Phospholipase C), IP3 (Inositol-1,4,5-triphosphate) DAG (Diacylglycerol).

25

L'augmentation de Ca^{2+} dans la cellule est mesurée à l'aide de la sonde perméante Fluo4AM (sonde mono excitation, mono émission) qui se lie au Ca^{2+} libre et émet à 520 nm. La sonde libre est non fluorescente en absence de Ca^{2+} .

1.3. Protocole

30

Plan de l'expérience

- 1) Ensemencement des cellules à J-1 (Jour -1) ou J-2
- 2) Incorporation/charge (J0) de la sonde (1 h)
- 35 3) Ajout des produits au FlipR et mesure
- 4) Ajout du ligand au FlipR et mesure en présence des produits
- 5) Traitement et export des données

Cellules CHOGR14

109

Les cellules sont cultivées en milieu complet en Flask T225. Pour les expériences, les cellules sont repiquées dans 200µl de milieu de culture en plaques 96 puits noires à fond transparent à raison de 60.000 cellules/puits pour une utilisation à J+1 ou 40.000 cellules /puits pour une utilisation à J+2.

Incorporation du Fluo 4 M

Le Fluo-4AM est préparé à 20 mM puis aliquoté (50 µl) et conservé à -20°C à l'abri de la lumière. Une solution d'acide pluronique à 200mg/ml dans le DMSO est également préparée (elle se conserve une semaine à température ambiante à l'abri de la lumière).

Les cellules sont chargées avec le mélange Fluo-4AM + acide pluronique (aliquot 50µl + 50µl d'acide pluronique) dilués au 1/100 dans le tampon de mesure.

Après un lavage des puits par 150 µl de tampon de mesure (cf annexe), les cellules sont ensuite chargées de la manière suivante :

- répartition de 100µl de tampon de mesure dans chaque puits
- addition de 10µl du mélange Fluo-4AM + acide pluronique dilué au 1/100.

Les cellules sont incubées 1 h à 37°C à l'abri de la lumière, dans un incubateur en présence de 5% de CO₂.

Les cellules sont ensuite lavées 3 fois par 150 µl de tampon de mesure pour éliminer l'excès de sonde. Un volume de 150 µl de tampon est ajouté dans chaque puits en fin de lavage.

Après une incubation des plaques 20 min à température ambiante à l'abri de la lumière, celles-ci sont placées dans le FlipR en vue de la mesure de la fluorescence.

Le niveau d'incorporation de base du Fluo-4 est vérifié pour chaque plaque (sd < 10%) avant la première injection.

Après une stabilisation du signal de base, les composés inhibiteurs du GPR14 sont injectés par le FlipR sous un volume de 50 µl à partir d'une plaque de dilution effectuée au Biomek 2000 en tampon de mesure. L'Urotensine II (3 nM final, concentration égale à la CE₅₀) est rajoutée sous un volume de 50 µl par le FlipR sur les cellules à partir d'une plaque stock à 15 nM diluée dans le tampon de mesure.

L'enregistrement des données s'effectue en continu pendant toute la durée de l'expérience.

1.4. Analyse des données

5 Pour chaque plaque, la fluorescence de base avant l'injection des composés est normalisée par la fonction « spatial uniformity correction » du FlipR. Les valeurs de fluorescence mesurées juste avant l'injection de l'Urotensine II (min) ainsi que celles de la fluorescence mesurée au pic de l'effet de l'Urotensine II (max) sont exportées sous
10 Excel. Dans chaque plaque, une série de puits est traitée par l'Urotensine seule en l'absence de composé inhibiteur. Les valeurs de fluorescence min et max pour ces puits sont moyennées et permettent de définir le 100 % de l'effet de l'Urotensine II. Les pourcentages d'inhibition calculés pour chaque concentration d'inhibiteur sont calculés de la manière suivante :

- 15
- pour chaque puits Uro II (Urotensine II) + inhibiteur, calcul de la valeur delta produit = max – min
 - pour les puits Uro II seule, calcul de la valeur delta Uroll (moyenne max – moyenne min)

20 Le pourcentage d'inhibition pour chaque concentration de produit est calculé comme décrit ci-dessous :

$$\text{Inhibition (\%)} = 100 \times (\text{delta Uro II} - \text{delta produit}) / \text{delta Uroll}$$

25

1.5. Annexe

Composition du tampon de mesure (dans l'eau déminéralisée à préparer extemporanément)

	Qsp 500 mL	QSP 1 L	QSP 2 L
HBSS	50 mL	100 mL	200 mL
MgSO ₄ 19,72 g/L	5 mL	10 mL	20 mL
Hépès	2,38 g	4,76 g	9 52 g
Na ₂ CO ₃ 35 g/L	5 mL	10 mL	20 mL
CaCl ₂ 14,7 g/L	5 mL	10 mL	20 mL
BSA 10%	50 mL	100 mL	200 mL

30 HBSS = Hanks' Balanced Salt Solution

BSA = Bovine Serum Albumine

Les différentes solutions salines peuvent être conservées en stock 2 mois à 4°C.

Ajuster le volume H₂O et ajouter le probenecid dissout dans la soude 1 N

5

+ Probenecid	0,355 g dans 5 mL de NaOH 1N	0,71 g dans 10 mL de NaOH 1N	1,42 g dans 20 mL NaOH 1N
--------------	---------------------------------	---------------------------------	------------------------------

Vérifier le PH 7.4.

1.6. Matériel

10

Urotensine II humaine (Bachem H-4768)

Fluo-4AM (Molecular Probes (F14202 5 x 1mg)

Probenecid (Sigma P8761 100g)

Acide Pluronique (Molecular Probes P6867)

15

HBSS 10x (Gibco 14185-045)

HEPES (acide) (Sigma H3375)

Sodium carbonate (Sigma S7795) Na₂CO₃

Magnesium sulfate (Sigma M7774) MgSO₄

Calcium chlorure (Sigma C5080) CaCl₂

20

Pointes noires (Molecular Devices 9000-0549)

Plaques noires 96 puits (Beckton Dickinson 356640)

DMSO (Sigma D 5879)

1.7. Résultats

25

Les composés testés ont un IC₅₀ dans le test FlipR inférieur à 10000 nM. Certains de ces composés ont un IC₅₀ dans le test FlipR inférieur à 100 nM. A titre d'exemples, les composés n° 18, 34, 37, 58, 61, 65, 66, 67, 70, 71, 75, 79, 120, 123, 129 du tableau présentent des CI₅₀ de 19, 25, 72, 28, 9, 32, 4,2, 13, 32, 24, 21, 31, 16, 4,2 et 15 nM, respectivement.

30

35

112

2. Contraction Aorte Rat

2.1. Protocole.

- 5 Des rats mâles Sprague-Dawley (400-500 g; C. River, France) sont anesthésiés avec du pentobarbital sodique à 6% (Ceva Santé Animale) par injection intrapéritonéale (0,4-0,5 ml) puis euthanasiés par exsanguination. Les aortes prélevées, nettoyées et débarrassées de l'endothélium sont découpées en 4 anneaux de 0,2-0,3 cm environ. Chaque fragment est placé dans une cuve à organes isolés contenant 20 mL d'une solution de Krebs de composition suivante (mM): NaCl 118; KCl 4,7; MgCl₂ 1,2; CaCl₂ 2,6; NaHCO₃ 25; glucose 11,1; (pH = 7,4).

Le tissu, maintenu à 37° et aéré par un courant de carbogène (95% O₂-5% CO₂), est relié à un capteur isométrique Grass FT03 sous une tension basale de 2 g, et connecté à un amplificateur Gould série 6600 permettant l'enregistrement des variations tensionnelles.

- 15 L'acquisition des données se fait automatiquement sur un PC Compaq hp grâce au logiciel IOX (version 2.2) de la société Emka.

Après 60 min de stabilisation, la viabilité de la préparation est testée par une préstimulation avec 60 mM de KCl. Cette contraction est répétée une deuxième fois et la tension développée servira de référence (100 %) pour normaliser la réponse à l'Urotensine II.

- 20 La courbe concentration-réponse contractile à l'Urotensine II est alors construite de façon cumulative jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale.

Une seule courbe concentration-réponse est effectuée du fait des effets de désensibilisation induits par l'Urotensine II.

- 25 Les antagonistes ou le véhicule (DMSO 0,15 % maximum) sont ajoutés dans la cuve 30 min avant l'agoniste.

2.2. Composé

- 30 L'urotensine II humaine provient de chez Bachem Ltd (UK) et est dissoute dans 0,1 % de BSA.

2.3. Analyse des données

- 35 Les réponses sont exprimées en % de la contraction maximale observée avec KCl. Les résultats représentent la moyenne $\pm$ sem des réponses individuelles. N correspond au nombre d'animaux par lot.

L'analyse des courbes sigmoïdes en utilisant le logiciel Everstat (De Lean A, Munson PJ, Rodbard D., Am J Physiol 1978 ;235(2) :E97-102.), a permis de déterminer les CE_{50} (concentration produisant 50% de la réponse maximale) et les E_{max} (effet maximum).

- 5 Pour évaluer la puissance des antagonistes à partir d'une seule concentration, les pK_b ont été calculés selon l'équation : $pK_b = -\log[\text{antagoniste}]M + \log(\text{concentration-ratio} - 1)$ (Furchgott RF, Blaschko H, Muscholl E, editors. Handbook of Exp Pharmacol, Catecholamines, Springer, Berlin Heidelberg New York ; 1972 ; 33:283-335) où
- 10 concentration-ratio est la CE_{50} de l'agoniste en présence de l'antagoniste divisée par la CE_{50} de l'agoniste en absence de l'antagoniste.
- Si plusieurs concentrations d'antagoniste sont testées, le pA_2 ($\pm$ limites de confiance) est calculé par la méthode de Schild plot (Arunlakshana O and Schild HO, Br J Pharmacol, 1959;14:48-58).

15 2.4. Résultats

Les composés testés ont un pK_b compris entre 5,5 et 8,15. A titre d'exemples, les composés n° 18, 34, 37, 58, 61, 65, 66, 67, 70, 71, 75, 79, 120, 123, 129 du tableau

20 présentent un pK_b de 6,5 ; 7,1 ; 7,5 ; 6,6 ; 7,1 ; 6,5 ; 6,7 ; 6,7 ; 6,2 ; 6,3 ; 6,6 ; 6,8 ; 7,1 ; 6,5 ; 6,8 respectivement.

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments inhibiteurs des récepteurs de l'Urotensine II.

25 Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement

30 et/ou la prévention de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'ischémie cardiaque, de l'infarctus du myocarde, de l'hypertrophie et la fibrose cardiaque, des maladies coronaires et de l'athérosclérose, de l'hypertension artérielle systémique, de l'hypertension pulmonaire, de l'hypertension portale, de la resténose post angioplastie, des insuffisances rénales et plus particulièrement aiguë et chronique d'origine diabétique

35 et/ou hypertensive, du diabète, de l'inflammation en général, de la fibrose en général et des anévrismes.

14

Ces médicaments trouvent également leur emploi en thérapeutique, dans le traitement et/ou la prévention des désordres du système nerveux central, incluant notamment les les maladies neurodégénératives, les accidents vasculaires cérébraux, le stress, l'anxiété, l'agressivité, la dépression, la schizophrénie ou encore des maladies du

5 sommeil.

Des médicaments comprenant des composés antagonistes de l'Urotensine II tels que les composés selon l'invention trouvent également leur emploi en thérapeutique, dans le traitement et/ou la prévention des vomissements.

Ces médicaments trouvent également leur emploi en thérapeutique dans le traitement de

10 certains cancers.

Ces médicaments trouvent également leur emploi en thérapeutique, dans le traitement et/ou la prévention de l'asthme et des maladies respiratoires.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions

15 pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration

20 souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I)

25 ci-dessus, ou son sel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale

30 telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les

35 composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

115

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

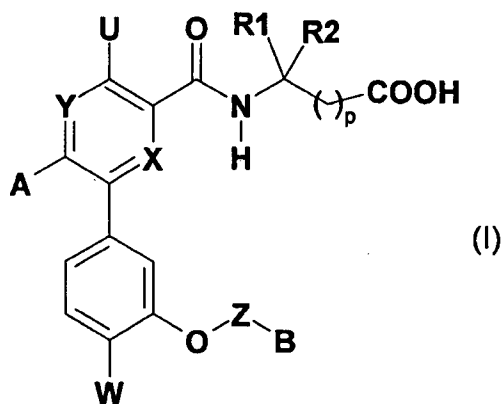
	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
5	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

- 10 La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule (I) :

5



dans laquelle :

10 X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote ou un chaînon -CR₃-, où R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy ;

U représente un atome d'hydrogène ou un groupe NHR₇ où R₇ est un atome
15 d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

A représente un groupe aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué ;

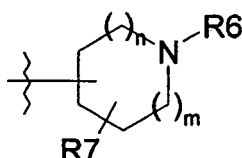
20 W représente un atome d'halogène, un groupe alkyle ou un groupe halogénoalkyle ;

Z représente une liaison, un groupe cycloalkylène ou un groupe alkylène éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène
25 et les groupes alkyle, hydroxy et alcoxy ;

127

B représente :

- soit un groupe $-NR_4R_5$, où R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, cycloalkyle, hydroxyalkyle ou fluoroalkyle, ou bien R_4 et R_5 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un cycle à 5 ou 6 chaînons, tel qu'un cycle pyrrolidinyle ou pipéridinyle, éventuellement substitué par un groupe alkyle,
- soit un hétérocycle de formule suivante :



- où m et n représentent indépendamment l'un de l'autre 0, 1 ou 2, et où R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou cycloalkyle ;

R_1 et R_2 représentent :

- soit, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle ou $-CH_2$ -indolyle, ces groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, alcoxy, hydroxy et $-O-CO$ -alkyle, au moins l'un de R_1 ou R_2 étant différent d'un atome d'hydrogène,
- soit R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, indanyle, tétrahydropyranyle, pipéridine, tétrahydronaphtyle, bicyclo[2,2,1]heptyle, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit système mono ou polycyclique étant éventuellement substitué, en une position quelconque (y compris sur un atome d'azote, s'il y a lieu) par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, hydroxy, alcoxy, $-O-CO$ -alkyle et acyle ;

p représente un nombre entier égal à 0 ou 1 ;

- leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.

2. Composés selon la revendication 1, dans lesquels X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote ou un chaînon -CR₃-, où R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy ;
leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et
5 diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.
3. Composés selon la revendication 1, dans lesquels U représente un atome d'hydrogène ou un groupe NHR₇ où R₇ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;
leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et
10 diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.
4. Composés selon la revendication 1, dans lesquels A représente un groupe aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle choisi parmi les groupes phényle, benzodioxolyle, thiényle, thiazolyle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrazolyle et
15 pyrrolidinone, ledit groupe aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué en des positions quelconques par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes cyano, alkyle, halogénoalkyle, hydroxy, alcoxy, -O-(CH₂)_p-O-alkyle, halogénoalcoxy, -NRR', -NR-CO-alkyle, -SO- et -SO₂-alkyle, où R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle
20 et p est un nombre entier compris entre 1 et 5 ;
leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.
5. Composés selon la revendication 1, dans lesquels W représente un atome d'halogène,
25 un groupe alkyle ou un groupe halogénoalkyle ;
leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.
6. Composés selon la revendication 1, dans lesquels Z représente une liaison, un groupe
30 cycloalkylène ou un groupe alkylène éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle, hydroxy et alcoxy ;
leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.
- 35 7. Composés selon la revendication 1, dans lesquels B représente un groupe -NR₄R₅, où R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, cycloalkyle, hydroxyalkyle ou fluoroalkyle, ou bien R₄ et R₅ forment, avec l'atome d'azote auquel ils

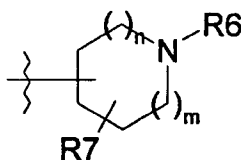
19

sont rattachés, un cycle à 5 ou 6 chaînons, tel qu'un cycle pyrrolidinyne ou pipéridinyne, éventuellement substitué par un groupe alkyle,

leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.

5

8. Composés selon la revendication 1, dans lesquels B représente un hétérocycle de formule suivante :



10

où m et n représentent indépendamment l'un de l'autre 0, 1 ou 2, et où R6 et R7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou cycloalkyle ;

leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.

15

9. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle ou -CH₂-indolyne, ces groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, alcoxy, hydroxy et -O-CO-alkyle, au moins l'un de R1 ou R2 étant différent d'un atome d'hydrogène,

20

leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.

25

10. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R1 et R2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, indanyne, tétrahydropyranyne, pipéridine, tétrahydronaphtyle, bicyclo[2,2,1]heptyne, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit système mono ou polycyclique étant éventuellement substitué, en une position quelconque (y compris sur un atome d'azote, s'il y a lieu) par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle, fluoroalkyle, hydroxy, alcoxy, -O-CO-alkyle et acyle ;

30

leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.

35

120

11. Composés selon la revendication 1, dans lesquels :

X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote ou un chaînon -CR₃-, où R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy ;

5

U représente un atome d'hydrogène ou un groupe NHR₇ où R₇ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

A représente un groupe aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle choisi parmi les groupes phényle, benzodioxolyle, thiényle, thiazolyle, pyridinyle, pyrazolyle et pyrrolidinone, ledit groupe aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué en des positions quelconques par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes cyano, alkyle, halogénoalkyle, hydroxy, alcoxy, -O-(CH₂)_p-O-alkyle, halogénoalcoxy, -NRR', -NR-CO-alkyle et -SO₂-alkyle, où R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et p est un nombre entier compris entre 1 et 5 ;

15

W représente un atome d'halogène, un groupe alkyle ou un groupe halogénoalkyle ;

20

Z représente une liaison ou un groupe alkylène éventuellement substitué par au moins un groupe choisi parmi un atome d'halogène et les groupes alkyle et hydroxy ;

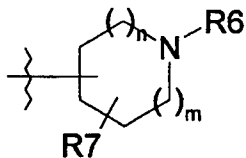
B représente :

25

- soit un groupe -NR₄R₅, où R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, hydroxyalkyle, ou bien R₄ et R₅ forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un cycle à 5 ou 6 chaînons, tel qu'un cycle pyrrolidinyle ou pipéridinyle,

- soit un hétérocycle de formule suivante :

30



où m et n représentent indépendamment l'un de l'autre 0, 1 ou 2, et où R₆ et R₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou cycloalkyle ;

35

R1 et R2 représentent :

- soit, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, phényle, benzyle ou -CH₂-indolyne, ces groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes hydroxy, au moins l'un de R1 ou R2 étant différent d'un atome d'hydrogène,
- soit R1 et R2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, indanyle, tétrahydropyranyne, pipéridine, bicyclo[2,2,1]heptyne, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit système mono ou polycyclique étant éventuellement substitué, en une position quelconque (y compris sur un atome d'azote, s'il y a lieu) par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes alkyle, hydroxy et alcoxy ;

p représente un nombre entier égal à 0 ou 1 ;

leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.

12. Composés selon la revendication 1, dans lesquels :

X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'azote ou un groupe CH ;

A représente un groupe phényle, pyridinyle, ou pyrrolidinone, substitué en des positions quelconques par 1 à 2 groupes choisis parmi un atome d'halogène, et les groupes alkyle, trifluorométhyle, méthoxy et N,N-diméthylamine ;

U représente un atome d'hydrogène ou un groupe NHR7 où R7 est un atome d'hydrogène ;

W représente un atome de chlore ou un groupe trifluorométhyle ;

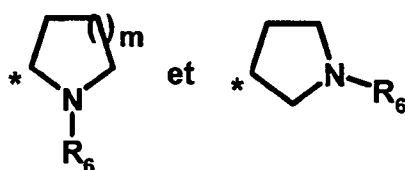
Z représente une liaison ou un groupe alkylène éventuellement substitué par un groupe méthyle ;

122

B représente :

- soit un groupe $-NR_4R_5$, où R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle ou bien R_4 et R_5 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un cycle à 5 ou 6 chaînons,

5 • soit des hétérocycles de formule suivante :



où $m = 1$ ou 2 et R_6 représente un groupe éthyle ou méthyle ;

10 R_1 et R_2 représentent :

- soit, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe isopropyle, tertbutyle,

- soit R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un système mono ou polycyclique choisi parmi : cycloalkyle, tétrahydropyranyle, bicyclo[2,2,1]heptyle, bicyclo[3,3,1]nonyle et adamantyle, ledit groupe cycloalkyle étant éventuellement substitué dans les positions 3 et 4 par un groupe méthyle, hydroxy ou méthoxy ou un ou deux atomes d'halogène,

p représente 0 ou 1 ;

20

leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.

13. Composés selon au moins l'une des revendications précédentes, dans lesquels :

25

X représente un atome d'azote et Y un groupe CH ;

A représente un groupe phényle ou pyridinyle, substitué dans les positions 2, 4, 5 et 6 par un ou deux groupes choisis parmi un atome d'halogène, tel que chlore ou fluor, et les groupes alkyles, tels que méthyle, éthyle ou isopropyle, trifluorométhyle, méthoxy et N,N -diméthylamine ;

30

U représente un atome d'hydrogène ou un groupe NHR_7 où R_7 est un atome d'hydrogène ;

35

123

W représente un atome de chlore ou un groupe trifluorométhyle ;

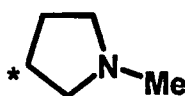
Z représente une liaison ou un groupe éthylène, propylène ou méthylpropylène ;

5 B représente :

- soit un groupe $-NR_4R_5$, où R4 et R5 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe méthyle, éthyle ou propyle ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un cycle à 5 ou 6 chaînons,

- soit un hétérocycle de formule suivante :

10



R1 et R2 représentent :

- soit R1 est un atome d'hydrogène et R2 un groupe isopropyle, tertbutyle, l'atome de carbone portant les groupes R1 et R2 adoptant la configuration absolue S,

15

- soit R1 et R2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés, un groupe cycloalkyle, et adamantyle, ledit groupe cycloalkyle étant éventuellement substitué dans les positions 3 et 4 par un groupe méthyle, hydroxy ou méthoxy.

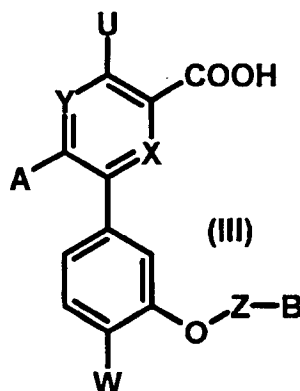
20

p représente 0 ou 1 ;

leurs sels, leurs hydrates ou solvats ainsi que leurs énantiomères et diastéréoisomères, y compris leurs mélanges racémiques.

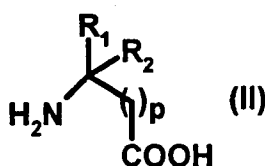
25

14. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (III)



129

dans laquelle X, Y, Z, W, A et B sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé de formule (II)



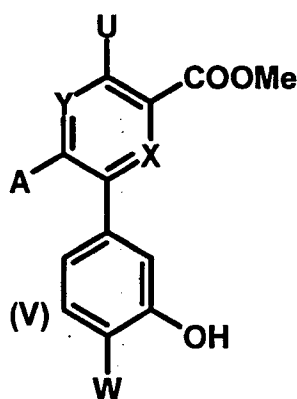
5

dans laquelle p, R1 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1, en présence d'un agent de couplage, d'une base organique faible et d'un solvant polaire aprotique à température ambiante.

10

15. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, comprenant les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule (V)



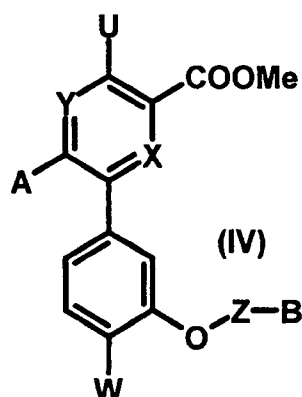
15

dans laquelle X, Y, W et A sont tels que définis dans la revendication 1,

-soit avec un dérivé chloré Cl-Z-B en présence d'une base minérale faible dans un solvant polaire aprotique à une température comprise entre 80°C et 100°C.

-soit avec un alcool de formule HO-Z-B en présence de triphénylphosphine, d'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD), et d'une quantité catalytique de base organique faible à 0°C dans un solvant aprotique, avec Z et B tels que définis pour la revendication 1, afin d'obtenir un composé de formule (IV)

20



dans laquelle X, Y, W, A, Z et B sont tels que définis dans la revendication 1,

- 5 b) saponification dudit composé de formule (IV) à l'aide d'une base minérale forte dans un mélange eau/méthanol maintenu à température ambiante ou chauffé à reflux, puis acidification, afin d'obtenir un composé de formule (III) telle que défini dans la revendication 14 ;
- 10 c) réaction dudit composé (III) avec un composé de formule (II) telle que défini à la revendication 14.

10

16. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable ou encore un hydrate ou un solvat.

15

17. Composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'ischémie cardiaque, de l'infarctus du myocarde, de l'hypertrophie et la fibrose cardiaque, des maladies coronaires et de l'athérosclérose, de l'hypertension artérielle systémique et pulmonaire, de la resténose post-angioplastie, des insuffisances rénales aiguë et chronique d'origine diabétique et/ou hypertensive, du diabète, d'inflammation, de fibroses et des anévrismes, des désordres du système nerveux central, incluant les maladies neurodégénératives, les accidents vasculaires cérébraux, le stress, l'anxiété, l'agressivité, la dépression, la schizophrénie ou encore des maladies du sommeil et de cancers ou de maladies respiratoires, de l'asthme.

30

19. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des vomissements.
- 5 20. Utilisation d'un antagoniste de l'urotensine II pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des vomissements.

126

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(10) Número de publicación
internacional

WO 2008/020124 A1

(43) Fecha de publicación internacional
21 Febrero 2008 (21.02.2008)

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 213/60 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 241/10 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2007/001357
- (22) Fecha de presentación internacional:
9 Agosto 2007 (09.08.2007)
- (25) Idioma de la presentación:
Francés
- (26) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad:
0607283 11 Agosto 2006 (11.08.2006) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): ALTENBURGER, Jena-Michel [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). FOSSEY, Valerie [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). LASSALLE, Gilbert [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). PETIT, Frédéric [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). VERNIERES, Jean-Claude [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174,

avenue de France, F-75013 Paris (FR). JANIAC, Philip [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Agente: BOURON, Estelle; Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

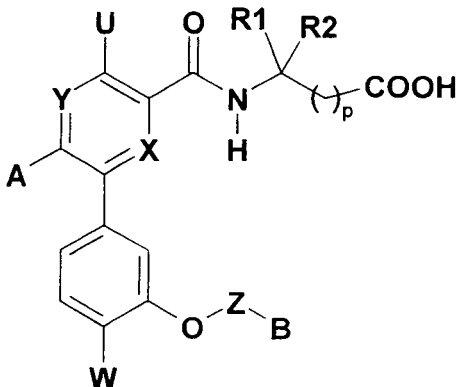
(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (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).

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional.
- Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones.

(54) Título: DERIVADOS DE 5,6-BISARIL-2-PIRIDIN-CARBOXAMIDA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE UROTENSINA II



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos que responden a la fórmula (I): en la que X, Y, U, A, B, W, Z, R1 y R2 son tal como se define en la memoria descriptiva. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

WO 2008/020124 A1

**DERIVADOS DE 5,6-BISARIL-2-PIRIDIN-CARBOXAMIDA, SU PREPARACIÓN Y
SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA COMO ANTAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES DE UROTENSINA II**

5 La presente invención tiene por objeto los derivados de 5,6-bisaril-2-piridin-carboxamida, su preparación y su aplicación en terapéutica como antagonistas de los receptores de Urotensina II.

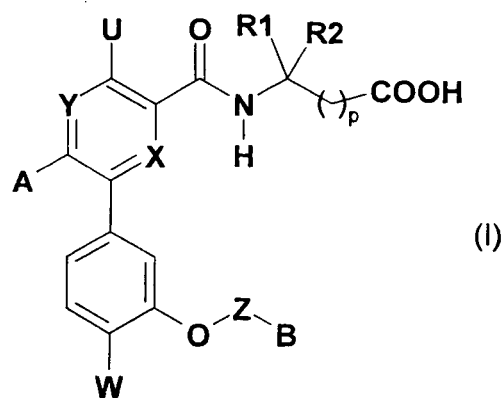
La Urotensina II es un péptido cíclico constituido por 11 aminoácidos y considerada
10 como uno de los agentes vasoconstrictores más poderosos conocido hasta el día de hoy (Ames et al., 1.999, Nature 401, 282-286). Su actividad biológica está mediada por la activación de un receptor de 7 dominios transmembrana acoplado a las proteínas G, el GPR14, denominado **UT (Receptor de Urotensina II) por la Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica (IUPHAR, por sus siglas en inglés)**. La
15 activación del receptor de Urotensina II engendra una movilización del calcio intracelular. La Urotensina II y su receptor se expresan fuertemente al nivel del sistema cardiovascular, pero también a nivel renal, cerebral y en el sistema endocrino (Richards and Charles, 2.004, Peptides 25, 1.795-1.802). En vasos aislados, la Urotensina II humana provoca una vasoconstricción variando la intensidad en función
20 del término de la especie afectada (Douglas et al., 2.000, Br. J. Pharmacol. 131, 1.262-1.274). La administración de Urotensina II en el primate anestesiado induce un aumento de las resistencias vasculares periféricas y un empeoramiento de la contractilidad y del gasto cardíaco, pudiendo conducir en dosis considerables a un colapso cardiovascular y en definitiva a la muerte del animal (Ames et al., 1.999,
25 Nature 401, 282-286). Por otro lado, la Urotensina II estimula la proliferación de las células musculares lisas vasculares y actúa en sinergia con la actividad mitogénica de la serotonina y de las **LDL (Lipoproteínas de Baja Densidad, por sus siglas en inglés)** oxidadas (Watanabe et al., 2.001, Circulation 104;16-18). En cardiomiocitos en cultivo, la Urotensina II induce una hipertrofia celular y un aumento de la síntesis de
30 matriz extracelular (Tzanidis A., et al, 2.003, Circ. Res. 93, 246-253). Se han indicado los índices plasmáticos y urinarios de la Urotensina II por aumentarse en un cierto número de patologías cardiovasculares, renales y metabólicas en el hombre. Estas patologías incluyen: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, diabetes y cirrosis hepática (Richards and Charles, 2.004, Peptides
35 25, 1.795-1.802; Doggrell, 2.004, Expert Opin Investig Drugs 13, 479-487).

Se han descrito igualmente los efectos centrales de la Urotensina II (Matsumoto Y., et al, Neurosci. Lett., 2.004, 358, 99).

Finalmente, se ha demostrado que ciertas líneas de células tumorales hiperexpresan el receptor de Urotensina II (Takahashi K., et al, Peptides, 2.003, 24, 301).

- 5
- Los antagonistas de los receptores de la Urotensina II pueden ser útiles para el tratamiento de: insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia y fibrosis cardíaca, enfermedades coronarias y aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica y pulmonar, reestenosis posangioplastia, insuficiencias renales agudas y crónicas de origen diabético y/u hipertenso, diabetes, inflamación
- 10
- vascular y aneurismas. Por otro lado, los antagonistas de los receptores de Urotensina II pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades neurodegenerativas, accidentes vasculares cerebrales, estrés, ansiedad, agresividad, depresión, esquizofrenia pero también vómitos y enfermedades del sueño.
- 15
- Finalmente, los antagonistas de los receptores de Urotensina II pueden ser igualmente útiles para el tratamiento de ciertos tumores malignos.

Los compuestos según la presente invención responden a la fórmula (I):



20

en la que:

- 25
- X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR3-, donde R3 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR7 donde R7 es un átomo

de hidrógeno o un grupo alquilo;

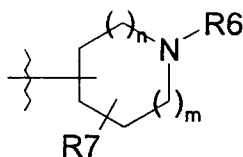
A representa un grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

5 W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo;

Z representa un enlace, un grupo cicloalquileno o un grupo alquileno eventualmente sustituido por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno
10 y los grupos: alquilo, hidroxilo y alcoxi;

B representa:

- bien un grupo $-NR_4R_5$, donde R_4 y R_5 representan independientemente el uno del otro un grupo: alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R_4 y R_5
15 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo,
- bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



20 donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R_6 y R_7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo;

25 R_1 y R_2 representan:

- bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-CH_2$ -indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxilo y $-O-CO$ -alquilo, siendo al
30 menos uno de R_1 o R_2 diferente de un átomo de hidrógeno,
- bien R_1 y R_2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo,

estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi, -O-CO-alquilo y acilo;

5

p representa un número entero igual a 0 ó 1.

Los compuestos de fórmula (I) pueden constar de uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir así en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

10

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o salinizados por ácidos o bases, especialmente ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición forman parte de la invención.

15

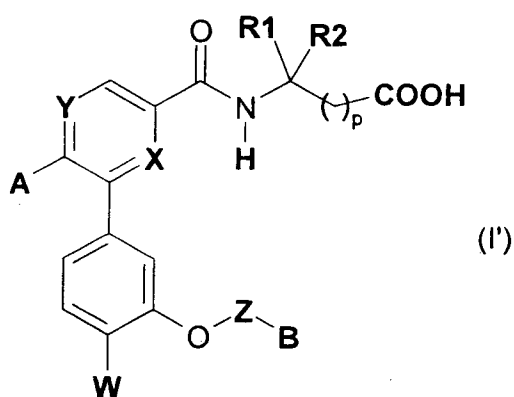
Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

20

Los compuestos de fórmula (I), pueden existir igualmente en forma de hidratos o solvatos, es decir en forma de asociaciones o combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

25

Entre los compuestos de fórmula (I) se pueden citar los compuestos de fórmula (I'):



en la que:

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₃-, donde R₃ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi;

5

A representa un grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo elegido entre los grupos: fenilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando dicho grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo eventualmente sustituido en cualquier posición por 1 a 3 grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi, -NRR', -NR-CO-alquilo, -SO- y -SO₂-alquilo, donde R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

10

W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo fluoroalquilo;

15

Z representa un enlace, un grupo cicloalquileno o un grupo alquileno eventualmente sustituido por 1 ó 2 grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo, hidroxilo y alcoxi;

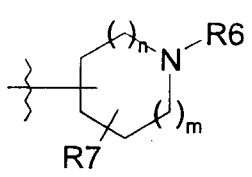
20

B representa:

bien un grupo -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo, cicloalquilo o fluoroalquilo o bien R₄ y R₅ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, tal como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo,

25

bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

30

R₁ y R₂ representan:

• bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-\text{CH}_2\text{-indolilo}$, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxilo y $-\text{O-CO-alquilo}$, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno,

• bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido en una posición cualquiera por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi, formilo y acetilo;

p representa 0 ó 1.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos que se define como sigue:

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón $-\text{CR}_3-$, donde R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi

y/o

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR_7 donde R7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo

y/o

A representa un grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo elegido entre los grupos: fenilo, benzodioxolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando dicho grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituido en cualquier posición por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: ciano, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p\text{-O-alquilo}$, halogenoalcoxi, $-\text{NRR}'$, $-\text{NR-CO-alquilo}$ y $-\text{SO}_2\text{-alquilo}$, donde R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y p es un número entero

comprendido entre 1 y 5 y más en particular entre 1 y 3

y/o

W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo
5 halogenoalquilo

y/o

Z representa un enlace o un grupo alquileo eventualmente sustituido por al
10 menos un grupo elegido entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo e hidroxí

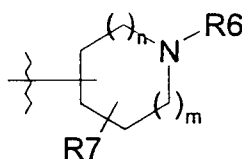
y/o

B representa:

15 • bien un grupo $-NR_4R_5$, donde R_4 y R_5 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo, hidroxialquilo o bien R_4 y R_5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo,

• bien un heterociclo de la fórmula siguiente:

20



donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde
25 R_6 y R_7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo

y/o

R_1 y R_2 representan:

30 • bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-CH_2$ -indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos hidroxí, siendo al menos uno de R_1 o R_2 diferente de un átomo de hidrógeno,

- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiraniolo, piperidina, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre los grupos: alquilo, hidroxilo, acetilo y alcoxi

y/o

10 p representa un número entero igual a 0 ó 1.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un segundo subgrupo de compuestos para los que X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR3-, donde
15 R3 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi.

Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del segundo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -
20 CR3-, donde R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un tercer subgrupo de compuestos para los que U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR7 donde R7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.
25

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un cuarto subgrupo de compuestos para los que A representa un grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo eventualmente sustituido.

30 Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del cuarto subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que A representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo elegido entre los grupos: fenilo, benzodioxolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando dicho grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo
35 eventualmente sustituido en posiciones cualquiera por uno o varios grupos elegidos

VBS

entre un átomo de halógeno y los grupos: ciano, alquilo, halogenoalquilo, hidroxí, alcoxi, $-O-(CH_2)_p-O$ -alquilo, halogenoalcoxi, $-NRR'$, $-NR-CO$ -alquilo, $-SO-$ y $-SO_2$ -alquilo, donde R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y p es un número entero comprendido entre 1 y 5.

5

Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del cuarto subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que A representa un grupo elegido entre los grupos: fenilo, benzodioxolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando dicho grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituido en posiciones cualquiera por uno a tres grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: ciano, alquilo, halogenoalquilo, hidroxí, alcoxi, $-O-(CH_2)_p-O$ -alquilo, halogenoalcoxi, $-NRR'$, $-NR-CO$ -alquilo y $-SO_2$ -alquilo, donde R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y p es un número entero comprendido entre 1 y 3.

15

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un quinto subgrupo de compuestos para los que W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo.

20

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un sexto subgrupo de compuestos para los que Z representa un enlace, un grupo cicloalquileo o un grupo alquileo eventualmente sustituido por 1 ó 2 grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, hidroxí y alcoxi.

25

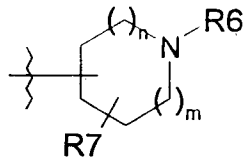
Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del sexto subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que Z representa un enlace o un grupo alquileo eventualmente sustituido por al menos un grupo elegido entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo e hidroxí.

30

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un séptimo subgrupo de compuestos para los que B representa:

- bien un grupo $-NR_4R_5$, donde R_4 y R_5 representan independientemente el uno del otro un grupo: alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R_4 y R_5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo,

5 • bien un heterociclo de la fórmula siguiente:

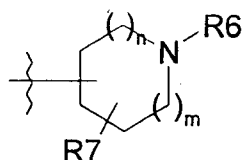


10 donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R_6 y R_7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo.

Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del séptimo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que B representa un grupo $-NR_4R_5$, donde R_4 y R_5 representan independientemente el uno del otro un grupo: alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R_4 y R_5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo.

20 Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del séptimo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que B representa un grupo $-NR_4R_5$, donde R_4 y R_5 representan independientemente el uno del otro un grupo: alquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R_4 y R_5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo.

Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del séptimo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que B representa un heterociclo de la fórmula siguiente:



donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R6 y R7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un octavo subgrupo de compuestos para los que R1 y R2 representan:

- bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o -CH₂-indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxilo y -O-CO-alquilo, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno,
- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropirano, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi, -O-CO-alquilo y acilo.

Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R1 y R2 representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o -CH₂-indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxilo y -O-CO-alquilo, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno.

Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R1 y R2 representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o -CH₂-indolilo, estando estos grupos

eventualmente sustituidos por uno o varios grupos hidroxí, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno.

Más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, hidroxí y alcoxi.

Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre los grupos: alquilo, hidroxí y alcoxi.

Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en un átomo de carbono, por uno o varios grupos elegidos entre los grupos: alquilo, hidroxí y alcoxi.

Aún más en particular, entre los compuestos de fórmula (I) del octavo subgrupo, objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en un átomo de nitrógeno, por un grupo elegido

entre los grupos alquilo y acilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un noveno subgrupo de compuestos para los que p representa un número entero igual a 5 0 ó 1.

En el contexto de la presente invención y salvo mención diferente en el texto, se entiende por:

- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- 10 - un grupo alquilo: un grupo alifático saturado, lineal, que comprende 1 a 5 átomos de carbono o cuando la cadena alquílica comprende al menos tres átomos de carbono, pudiendo ser lineal, ramificado o parcialmente ciclado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, metileno - ciclopropilo;
- 15 - un grupo alquileo: un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, que es divalente. Como ejemplo, se puede citar un grupo dimetileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), propileno, butileno, etileno o 2-metilpropileno;
- un grupo cicloalquilo: un grupo cíclico saturado, que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y que es cíclico. Como ejemplos, se pueden citar los grupos: 20 ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo;
- un grupo heterocicloalquilo: un grupo cicloalquilo tal como se definió anteriormente, del que uno o dos carbonos se han sustituido por un átomo de nitrógeno. Como ejemplo, se puede citar el grupo pirrolidinona y el grupo piperidina;
- un grupo arilo: un grupo aromático monocíclico que comprende 5 ó 6 átomos 25 de carbono, por ejemplo un grupo fenilo;
- un grupo heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende 5 ó 6 átomos de los que uno o varios heteroátomos tales como N y/o S. Como ejemplo de grupos heteroarilo, se puede citar un grupo: tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo;
- 30 - un grupo cicloalquileo: un grupo cicloalquilo tal como se definió anteriormente, que es divalente;
- un grupo fluoroalquilo: un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, del que uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de flúor. Como ejemplo, se puede citar el grupo trifluorometilo;
- 35 - un grupo alcoxi : un grupo de fórmula $-\text{O}-\text{alquilo}$ donde el grupo alquilo es

como se definió anteriormente.

Entre los compuestos descritos en la presente invención, se puede citar un subgrupo de compuestos que responde a la fórmula (I) en la que:

5

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

10 A representa un grupo: fenilo, piridinilo o pirrolidinona, substituido en posiciones cualquiera por 1 a 2 grupos elegidos entre un átomo de halógeno, tal como cloro o flúor y los grupos: alquilo, trifluorometilo, metoxi y N,N-dimetilamina;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇ donde R₇ es un átomo de hidrógeno;

15

W representa un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

Z representa un enlace o un grupo alquileo eventualmente sustituido por un grupo metilo;

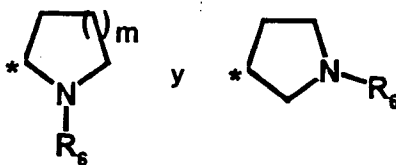
20

B representa:

• bien un grupo -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo o bien R₄ y R₅ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones,

25

• bien heterociclos de la fórmula siguiente:



donde m = 1 ó 2 y R₆ representa un grupo etilo o metilo;

30

R₁ y R₂ representan:

• bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo isopropilo, tercbutilo;

- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo (tal como ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo), tetrahidropiraniilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho grupo cicloalquilo eventualmente sustituido en las posiciones 3 y 4 por un grupo metilo, hidroxilo o metoxi o uno o dos átomos de halógeno como el flúor.

p representa 0 ó 1.

- 10 Se puede citar igualmente un segundo subgrupo de compuestos entre los compuestos preferidos y que responden a la fórmula (I) en la que:

X representa un átomo de nitrógeno e Y un grupo CH;

- 15 A representa un grupo fenilo o piridinilo, sustituido en las posiciones 2, 4, 5 y 6 por uno o dos grupos elegidos entre un átomo de halógeno, tal como cloro o flúor y los grupos alquilo, tales como: metilo, etilo o isopropilo, trifluorometilo, metoxi y N,N-dimetilamina;

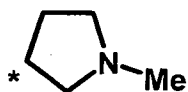
- 20 U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR7 donde R7 es un átomo de hidrógeno;

W representa un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

- 25 Z representa un enlace o un grupo: etileno, propileno o metilpropileno;

B representa:

- bien un grupo -NR4R5, donde R4 y R5 representan independientemente el uno del otro un grupo metilo, etilo o propilo o forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 5 ó 6 eslabones,
- bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



R1 y R2 representan:

- bien R1 es un átomo de hidrógeno y R2 un grupo: isopropilo, tercbutilo, soportando el átomo de carbono los grupos R1 y R2 que adoptan la configuración absoluta S,
 - 5 • bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo (tal como ciclohexilo o cicloheptilo) y adamantilo, estando dicho grupo cicloalquilo eventualmente sustituido en las posiciones 3 y 4 por un grupo: metilo, hidroxí o metoxi,
- 10 p representa 0 ó 1.

Entre los compuestos objeto de la invención, se pueden citar especialmente los siguientes compuestos:

- 15 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantan-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-4-metoxi-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico
- 20 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-etoxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-diclorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 25 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-fluoro-6-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-metil-5-(1-metiletil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 30 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico
- 35

- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[2-(metoximetil)fenil]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[2-cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- 5 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-cloro-5-etoxifenil)pirazin-2-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[5-[2-cloro-5-(dimetilamino)fenil]-6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- 10 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-etil-6-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metil-5-propilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[2-(difluorometil)-4-metilfenil]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- 15 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-[[[3-cloro-2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-6-etoxi-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[3-amino-6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-cloro-5-etoxifenil)pirazin-2-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)-2-fluoropropoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- 20 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino]adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[2-(difluorometil)-5-metilfenil]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- 25 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[5-(metoximetil)-2-metilfenil]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[2-metil-5-(1-metiletoxi)fenil]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- 30 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[2-metil-5-(2-metilpropoxi)fenil]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico
- 35 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-[[[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metil-5-propoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico

- Ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico
- Ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclopentanocarboxílico
- 5 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
- N-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)fenilalanina
- 10 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico
- Ácido 3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)-4-metilpentanoico
- Ácido 3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)-4-fenilbutanoico
- 15 ▪ Ácido 3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)-4-(1H-indol-3-il)butanoico
- Ácido ([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)(fenil)acético
- 20 ▪ Ácido 3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)-3-ciclohexilpropanoico
- Ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico
- N-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)-alfa-metilfenilalanina
- 25 ▪ N-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)-3-metilisovalina
- Hidrocloruro del ácido 2-([6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico
- 30 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-([6-{4-cloro-3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico
- 35 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-([6-{4-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico

- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[(1-etilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-fenilpiridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 5 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 9-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 10 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-({[2-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3,4'-bipiridin-6-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 15 ▪ Ácido 3-({[4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-il]carbonil}amino)-4-metilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 3-({[5-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]carbonil}amino)-4-metilpentanoico
- Hidrocloruro de la N-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}-3-hidroxifenil)alanina
- 20 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 25 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 30 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-
- [ciclopropil(metil)amino]propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(dimetilamino)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 35

- Hidrocloruro del ácido 1-(((3,5-dicloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- 5 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 4-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3R)-3-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-metilpentanoico
- 10 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-(((6-[4-cloro-3-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)butoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- 15 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-(((6-[4-cloro-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3S)-3-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-metilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 2-(((6-[4-cloro-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- 20 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-(((6-[4-cloro-3-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-(((2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-3-metil-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- 25 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-metilciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 2-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)-1-metilpropoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- 30 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3S)-3-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-metilpentanoico
- 35 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-(((6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico

- Hidrocloruro del ácido 2-({[6-(4-cloro-3-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]oxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- 5 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-(4-cloro-3-[(2S)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]oxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido acetil-4-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)piperidin-4-carboxílico
- 10 ▪ Hidrocloruro del ácido 2-({[6-(4-cloro-3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[2-(difluorometil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido [1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]acético
- 15 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 20 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[3-amino-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 25 ▪ Hidrocloruro del ácido cis-1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metoxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido trans-1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metoxiciclohexanocarboxílico
- 30 ▪ Hidrocloruro del ácido trans-1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 35 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-3-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

148

- Hidrocloruro del ácido 1-([(5-[2-(acetilamino)fenil]-6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro de la N-([6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil)-D-valina
- 5 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-([(2-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2'-metil-3,3'-bipiridin-6-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(2-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-4'-metil-3,3'-bipiridin-6-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico
- 10 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 15 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[4-(dimetilamino)butoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-[2-(1-metiletil)fenil]piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 20 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(5-cloro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 25 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2,5-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 30 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-[metil(propil)amino]propoxi]fenil]-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 35 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-([(6-[4-cloro-3-[3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil]-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)-2-metilpropoxi]fenil}-5-(2-etilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-hidroxiciclohexanocarboxílico
- 5 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-propilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-5-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 10 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[3-cloro-2'-(4-cloro-3-{3-[etil(metil)amino]propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 15 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,5-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)cicloheptanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-metilpentanoico
- 20 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 25 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-etilfenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-ciclobutilpropanoico
- 30 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metiltiofen-3-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-3-ciclopropilpropanoico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 35 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-hidroxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4,5-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 5 ▪ Hidrocloruro del ácido 4-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)oxepan-4-carboxílico
- Hidrocloruro del ácido 3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico
- 10 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cianofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 15 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-6-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-(4-cloro-3-{3-[(2-
- 20 hidroxi)etil](metil)amino]propoxi}fenil)-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3-hidroxi-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(4,5-
- 25 difluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dietil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 30 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[5-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-3-(difluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-
- 35 metilfenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-metilfenil]-3-[metilamino]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(5-etil-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[5-{2-cloro-4-(dimetilamino)fenil}-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 5 ▪ Hidrocloruro del ácido (3S)-3-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-dimetilpentanoico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 10 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[3-amino-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4,4-difluorociclohexanocarboxílico
- 15 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-3-(metilamino)-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
- 20 ▪ Hidrocloruro del ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-[2-(difluorometil)fenil]piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

Conforme a la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según el procedimiento a continuación, ilustrado en el esquema 1.

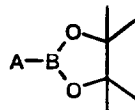
Cuando en el compuesto de partida de fórmula (XI), X representa un átomo de nitrógeno, Y representa un átomo de carbono (es decir, un grupo de fórmula -CR₃- tal como se define en relación con los compuestos de fórmula (I) según la invención) y U representa un átomo de hidrógeno o bien X representa un átomo de carbono, Y representa un átomo de nitrógeno y U representa un átomo de hidrógeno o incluso X e Y representan un átomo de nitrógeno y U representa un átomo de hidrógeno, entonces se puede realizar en una etapa (i) una reacción de acoplamiento de tipo SUZUKI catalizada por un derivado de paladio (0) tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) [Pd(PPh₃)₄] entre el compuesto de fórmula (XI) (donde Q = OH o Br y T = átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o yodo) y un ácido borónico de fórmula (IX),

donde GP representa un grupo bencilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alcoxi, en presencia de una base tal como fosfato de potasio y en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida (DMF) a la temperatura de aproximadamente 95°C. Esta reacción permite substituir regioselectivamente la función T por el núcleo fenoxi para conducir a compuesto (VIII).

La función OH del compuesto (VIII) se transforma a continuación en un grupo saliente tal como trifluorometanosulfonato (OTf), en la etapa (ii), con la ayuda de anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base tal como trietilamina (TEA) y en un disolvente tal como diclorometano (DCM) para conducir al compuesto de fórmula (VII).

El grupo trifluorometanosulfonato así obtenido permite en la etapa (iii), gracias a su reactividad, introducir el núcleo A por una reacción de acoplamiento de organopaladio de tipo:

- bien SUZUKI entre el compuesto (VII) y un ácido o un éster borónico de la fórmulas respectivas A-B(OH)₂ o



en presencia de una cantidad catalítica de derivado de paladio tal como Pd(PPh₃)₄, en presencia de una base tal como fosfato de potasio y un disolvente tal como DMF, a la temperatura de 90°C;

- bien STILLE entre el compuesto (VII) y un derivado de ariltributilestaño o heteroarilestaño ASnBu₃ en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de cobre (CuI) y de un derivado de paladio (II) tal como dicloruro de [1,1'-bis(ciclopentadienildifenilfosfino)ferroceno] paladio (II) [PdCl₂(dppf)] y un disolvente tal como 1,4-dioxano a la temperatura de 90°C;

- bien HARTWIG-BUCHWALD entre el compuesto (VII) y una amida tal como la 2-pirrolidinona, en presencia de una cantidad catalítica de una fosfina tal como 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)xanteno (XantFos) y un derivado de paladio (0) tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) [Pd₂(dba)₃], utilizando una base tal como carbonato de cesio y en un disolvente tal como DMF a la temperatura de 70°C.

Así se obtiene el compuesto (VI).

Alternativamente, en el compuesto de partida de fórmula (XI), cuando X e Y

representan átomos de carbono y U representa un átomo de hidrógeno, Q un átomo de yodo y T un átomo de bromo o bien X e Y representan un átomo de nitrógeno y U representa un grupo NHR (tal como se define en relación con los compuestos de fórmula (I) según la invención), Q y T átomos de cloro, bromo o yodo, se invierte el
5 orden de introducción de los grupos A y fenoxi en el núcleo de fenilo de partida (esquema 1).

En este caso, una primera reacción de tipo SUZUKI (etapa (iv)) con un ácido borónico $A-B(OH)_2$ permite introducir selectivamente un grupo A en lugar del átomo de halógeno Q. La reacción se efectúa en presencia de una cantidad catalítica de un
10 derivado de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$ y una base tal como carbonato de cesio, en un disolvente tal como DMF a la temperatura de 90°C. Se realiza a continuación una segunda reacción de tipo SUZUKI (etapa (v)) entre el éster borónico (XII) o el ácido borónico (IX) y el compuesto (X), en presencia de una cantidad catalítica de un derivado de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$ y una base tal como carbonato de cesio, en un
15 disolvente tal como DMF a la temperatura de 90°C. Así se obtiene el compuesto (VI).

La desprotección de la función fenol del compuesto de fórmula (VI) por tribromuro de boro a -78°C, ácido trifluoroacético (TFA) a temperatura ambiente o cloruro de hidrógeno a 0°C en DCM (etapa (vi)) conduce al compuesto de fórmula (V).
20

La introducción de la agrupación Z-B en la etapa (vii) se puede efectuar:

- bien por alquilación del compuesto (V) con un derivado clorado Cl-Z-B en presencia de una base mineral débil tal como carbonato de cesio y en un disolvente polar aprótico tal como DMF a una temperatura comprendida entre 80 y 100°C, tal
25 como 90°C,

- bien por reacción de MITSUNOBU entre el compuesto (V) y un alcohol de fórmula HO-Z-B en presencia de trifenilfosfina, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y una cantidad catalítica de base orgánica débil tal como TEA a 0°C en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano (THF).
30

El compuesto de fórmula (IV) se saponifica a continuación en la etapa (viii), con ayuda de una base mineral fuerte tal como hidróxido de potasio en una mezcla agua/metanol mantenida a temperatura ambiente (T.A.) o calentada a reflujo, para conducir, después de acidificación con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico (HCl)
35 1 N, al compuesto (III).

En el contexto de la presente invención por temperatura ambiente, se entiende una temperatura comprendida entre 20 y 25°C.

Una reacción de acoplamiento peptídico (etapa (ix)) entre el compuesto (III) y las aminas de fórmula (II) en presencia de un agente de acoplamiento tal como:

5 carbonildiimidazol (CDI), tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilideno]-N-metilmetanaminio (TBTU) o clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil-N'-etilcarbodiimida (EDC .HCl) y una base orgánica tal como N,N'-diisopropiletilamina (DIEA) y en un disolvente polar aprótico tal como DMF a temperatura ambiente conduce a los compuestos de fórmula (I) conforme a la presente

10 invención.

El esquema 2 describe la síntesis de los derivados borónicos (IX) y (XII).

. Caso donde $W = CF_3$

15 El 2-amino-5-nitrofenol (XVI) se transforma en derivado yodado (XV) por una reacción de SANDMEYER en medio acuoso a 0°C, en presencia de yoduro de sodio y con un disolvente conjunto tal como dimetilsulfóxido (DMSO). La protección de la función fenol (etapa i) por un grupo bencilo se efectúa con un derivado halogenado tal como bromuro de bencilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio

20 (K_2CO_3) en un disolvente tal como DMF a 60°C. La sustitución del átomo de yodo por el grupo trifluorometilo (*Eur. J. Org. Chem.* (2.003) págs. 1.559-1.568), realizada con trifluorometiltrimetilsilano en presencia de CuI y fluoruro de potasio en un disolvente tal como N-metilpirrolidinona (NMP) a 45°C (etapa ii), conduce al compuesto (XIV) que, después de la reducción de la función nitro en función amino por un reductor tal como

25 hierro a 70°C, en una mezcla de etanol (EtOH)/agua/ácido acético (AcOH), se transforma en derivado yodado (XIII) con ayuda de una segunda reacción de SANDMEYER (etapa iii).

En la etapa (iv), una reacción de intercambio metal-halógeno efectuada entre el compuesto (XIII) y cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl), a -50°C, en un disolvente

30 tal como THF, seguida por adición de borato de triisopropilo, conduce después de una acidólisis con un ácido tal como HCl 5 N, a ácido borónico (IX).

. Caso donde $W = Cl$

La protección de 2-cloro-5-yodofenol (XVIIa) por un grupo bencilo o para-

35 metoxibencilo como se describe en la etapa (i) conduce al derivado yodado (XVII) que

155

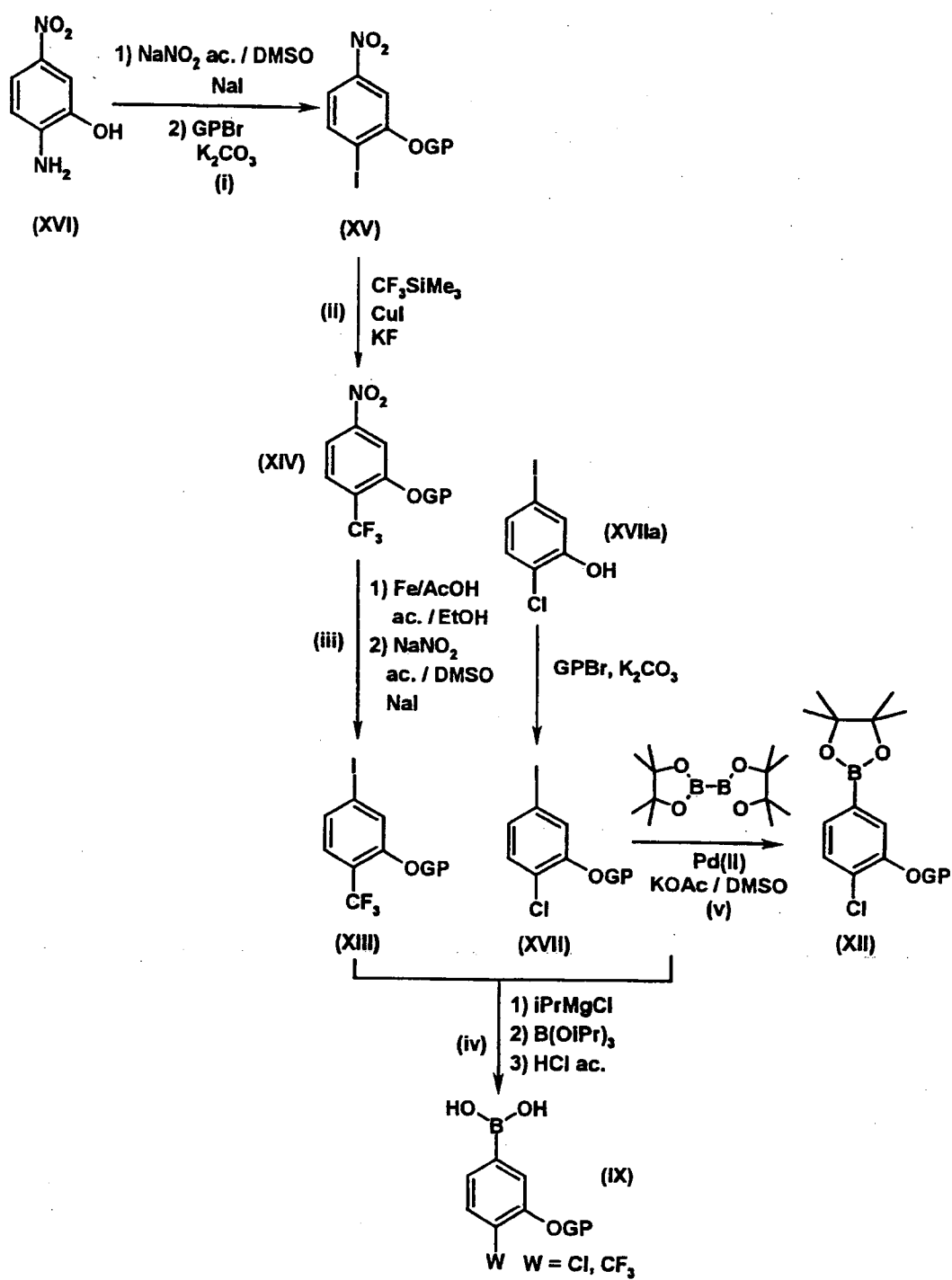
se puede transformar:

- bien, en la etapa (iv), en ácido borónico (IX) como se describió anteriormente,
- bien, en la etapa (v), en éster borónico (XII) por una reacción de acoplamiento con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-dioxaborolano en presencia de una base tal como acetato de potasio (KOAc) y una cantidad catalítica de un derivado de paladio (II) tal como $[PdCl_2(dppf)]$, en un disolvente tal como DMSO a 100°C.

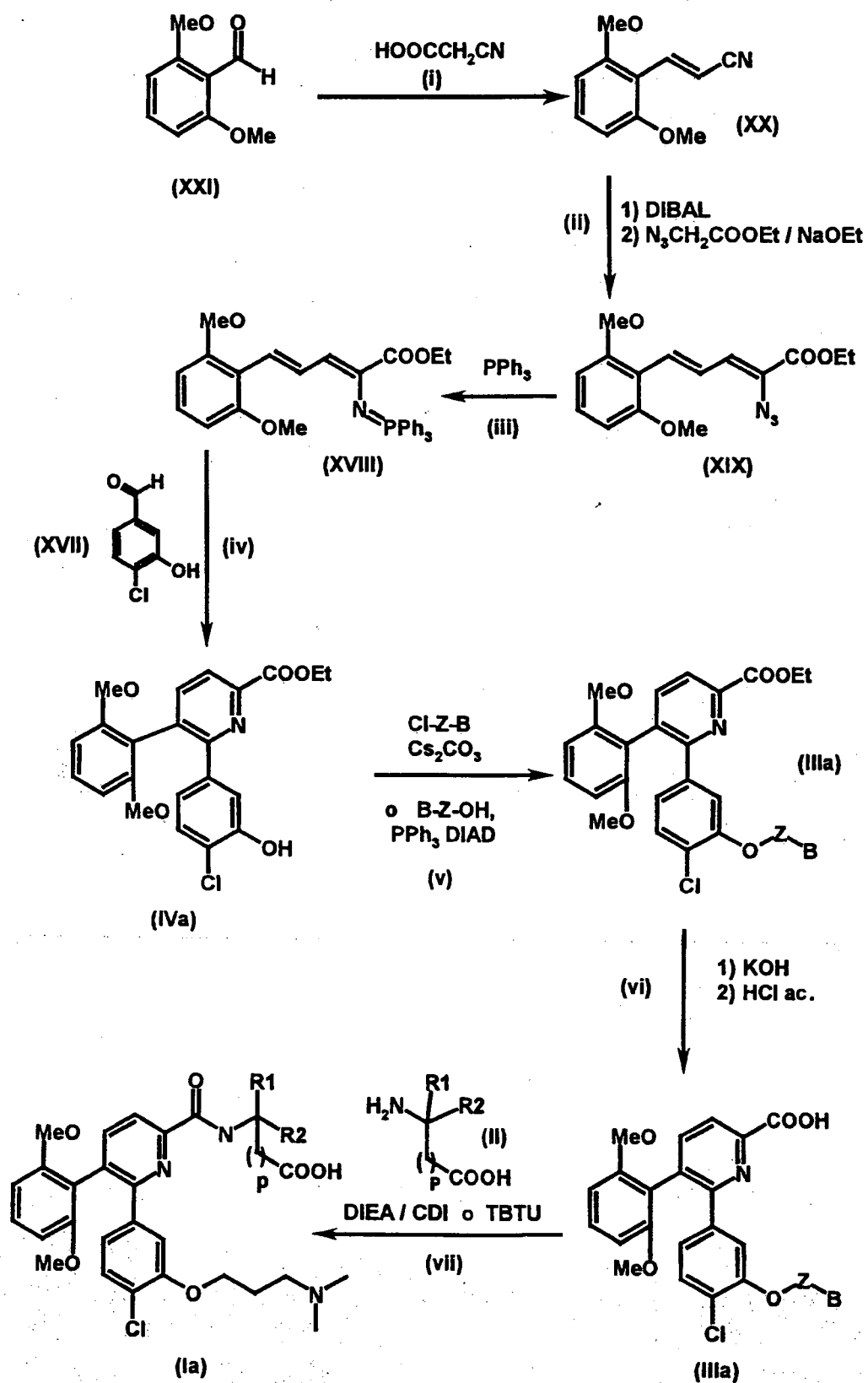
Alternativamente, se ha preparado un subgrupo de compuestos de fórmula (Ia) conforme a la presente invención, donde el grupo A representa un núcleo de 2,6-dimetoxibenceno de la siguiente manera (esquema 3):

- La condensación de 2,6-dimetoxibenzaldehído en ácido 2-cianoacético (etapa i) en presencia de acetato de amonio y una base tal como piridina calentando a reflujo un disolvente tal como tolueno, conduce al derivado (XX).
- El derivado (XX) se trata a continuación con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) a 0°C, en un disolvente tal como tolueno. El aldehído así obtenido se hace reaccionar (etapa ii) con 2-azidoacetato de etilo, a -10°C, en presencia de una base tal como etilato de sodio en un disolvente tal como etanol para obtener el dieno (XIX). En la etapa (iii), el tratamiento del dieno (XIX) con trifenilfosfina a T.A. en un disolvente tal como DCM conduce a azatrifenilfosforanilideno (XVIII).
- La reacción (etapa iv) entre el derivado (XVIII) y el aldehído (XVII) en un disolvente tal como acetonitrilo conduce, vía ciclización *in situ* a 100°C de una imina intermedia según una secuencia de ciclización electrocíclica / deshidrogenación, al derivado piridínico (IVa).
- Las secuencias de alquilación o de reacción de MITSUNOBU (etapa v), de saponificación (etapa vi) después de acoplamiento peptídico (etapa vii) descritas antes en el esquema 1 y aplicadas al derivado (IVa) conducen a los compuestos de fórmula (Ia) conforme a la presente invención.

En los esquemas 1 y 2, los compuestos de partida, los compuestos intermedios y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía o bien pueden prepararse según métodos que son conocidos para el experto en la materia.

Esquema 2

Esquema 3



Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos compuestos conforme a la invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se corresponden con los proporcionados en la tabla a continuación, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

5

Las abreviaturas utilizadas son:

- AcOEt Acetato de etilo,

	AcOH	Ácido acético
10	BSA	N,O-Bis(trimetilsilil)acetamida
	CDI	Carbonildiimidazol
	CuI	Yoduro de cobre
	DCM	Diclorometano
	DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
15	DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
	DME	Dimetoxietano
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDC .HCl	Clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil-N'-etilcarbodiimida
20	EtOH	Etanol
	h	Hora(s)
	HCl	Ácido clorhídrico
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	KOAc	Acetato de potasio
25	K ₃ PO ₄	Fosfato de potasio o tetraoxofosfato de tripotasio
	Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
	NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
30	NMP	N-metilpirrolidinona
	PdCl ₂ (dppf)	Dicloruro de [1,1'-bis(ciclopentadienildifenilfosfino)ferroceno] paladio (II)
	Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0)
	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio (0)

TBTU	Tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilideno]-N-metilmetanaminio.
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
5 THF	Tetrahidrofurano
T.A.	Temperatura ambiente

Ejemplo 1 : Ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
 10 (compuesto N° 12)

1.1. (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilonitrilo

A una disolución de 61 g (367 mmoles) de 2,6-dimetoxibenzaldehído en 360 ml de
 15 tolueno se añaden sucesivamente 1,13 g (14,7 mmoles) de acetato de amonio, 40,4 ml
 (500 mmoles) de piridina y 31,2 g (367 mmoles) de ácido 2-cianoacético. Se lleva a
 reflujo el medio de reacción 15 h destilando el azeótropo tolueno-agua en un montaje
 de Dean-Stark. La disolución se recoge en 500 ml de tolueno y 40 ml de piridina y se
 lleva de nuevo a reflujo durante 48 h en el montaje de Dean-Stark. Después de
 20 concentración a presión reducida, se recoge el residuo en 800 ml de diclorometano
 (DCM) y se lava sucesivamente con 1 l de una disolución acuosa de HCl 1 N, 500 ml
 de una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (Na_2CO_3) y 1 l de agua.
 Después de secado sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4) y concentración a presión
 reducida, se obtienen 62 g de (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilonitrilo en forma de aceite
 25 pardo utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento: 89%

1.2. (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilaldehído

30 A una disolución de 61 g (322 mmoles) de (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilonitrilo en 600
 ml de tolueno anhidro puesta en argón y enfriada a 0°C, se añaden 355 ml de una
 disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (355 mmoles) en tolueno,
 manteniendo la temperatura a 0°C. Se lleva el medio de reacción a continuación a
 temperatura ambiente (T.A.) y se agita durante 3 h. Se añaden entonces 13 ml (322
 35 mmoles) de metanol después gota a gota 170 g (174 mmoles) de una disolución

161

acuosa de ácido sulfúrico al 10 % en peso. La suspensión se agita una hora, después se filtra con celite. El líquido filtrado se lava con 500 ml de agua, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo obtenido en 500 ml de DCM y se filtra en columna de sílice eluyendo con DCM. Después de
5 concentración a presión reducida, se obtienen 37 g de (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilaldehído en forma de aceite incoloro.
Rendimiento: 60%

1.3. (2E,4E)-2-azido-5-(2,6-dimetoxifenil)penta-2,4-dienoato de etilo

10

A una disolución de 15,5 g (673 mmoles) de sodio en 500 ml de etanol EtOH absoluto enfriado a -10°C y puesto en argón, se añade gota a gota con agitación una disolución de 37 g (192 mmoles) de (2E)-3-(2,6-dimetoxifenil)acrilaldehído y 85,7 g (664 mmoles) de 2-azidoacetato de etilo, en 200 ml de EtOH absoluto, manteniendo la temperatura a
15 -10°C . Después de 3 h de agitación a -10°C , el medio de reacción se agita a continuación durante 15 h a T.A. después se vierte en 600 ml de una disolución acuosa de cloruro de amonio (NH_4Cl) al 30% en peso. Después de filtración sobre una frita y enjuague con 2 x 200 ml de agua, el precipitado se recoge en 600 ml de DCM, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida, lo que conduce a 42 g de
20 (2E,4E)-2-azido-5-(2,6-dimetoxifenil)penta-2,4-dienoato de etilo en forma de sólido amarillo.

Rendimiento: 80%

$F(^{\circ}\text{C}) = 138$.

25 1.4 (2E,4E)-5-(2,6-dimetoxifenil)-2-[(trifenilfosforanilideno)amino]penta-2,4-dienoato de etilo

A una disolución de 4,37 g (16,7 mmoles) de trifenilfosfina en 40 ml de DCM se añade gota a gota una disolución de 5 g de (2E,4E)-2-azido-5-(2,6-dimetoxifenil)penta-2,4-
30 dienoato de etilo (16,5 mmoles) en 60 ml de DCM. Se agita el medio de reacción 2 h a T.A., después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se concentra en 100 ml de éter isopropílico, después se filtra sobre una frita y se enjuaga con 50 ml de éter isopropílico, lo que permite obtener 7,9 g de (2E,4E)-5-(2,6-dimetoxifenil)-2-[(trifenilfosforanilideno)amino]penta-2,4-dienoato de etilo en forma de sólido blanco.

35 Rendimiento: 91%

162

F(°C) = 172

1.5. 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo

- 5 Una disolución de 7,54 g (14 mmoles) de (2E,4E)-5-(2,6-dimetoxifenil)-2-
[(trifenilfosforanilideno)amino]penta-2,4-dienoato de etilo y 2,42 g (15,4 mmoles) de 4-
cloro-3-hidroxibenzaldehído en 280 ml de acetonitrilo anhidro se lleva a reflujo durante
96 h. Después de enfriamiento a T.A., se concentra el medio de reacción a presión
reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de
10 sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / acetato de etilo (AcOEt) de 0 a 30 %
de AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 2,4 g de 6-(4-
cloro-3-hidroxifenil)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en forma de polvo
blanco.

Rendimiento: 41%

- 15 F(°C) = 182

1.6. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxil]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-
carboxilato de etilo

- 20 A una disolución de 0,5 g (1,21 mmoles) de 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2,6-
dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en 20 ml de DMF anhidro puesta en argón se
añaden 0,257 g (2,11 mmoles) de clorhidrato de 3-cloro-N,N-dimetilpropano-1-amina y
3,40 g (1,34 mmoles) de carbonato de cesio. Se agita el medio de reacción 15 min a
T.A., después se lleva 2 h a 80°C. Después de enfriamiento a T.A., se añade 1 ml de
25 una disolución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se concentra junto a presión reducida.
Se recoge el residuo en 50 ml de AcOEt y se lava con 10 ml de una disolución al 5 %
de Na₂CO₃, después 10 ml de agua. Después de secado en Na₂SO₄ y concentración a
presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice,
eluyendo con un gradiente de DCM / metanol de 1 a 15 % de metanol. Después de
30 concentración a presión reducida, se obtienen 0,55 g de 6-{4-cloro-3-[3-
(dimetilamino)propoxil]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en forma
de aceite.

Rendimiento: 91%

163

1.7. Ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico

A una disolución de 5,63 g (11,28 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en 132 ml de EtOH, se añaden 3,16 g (56,38 mmoles) de hidróxido de potasio. Se lleva el medio de reacción 2 h a reflujo, después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo obtenido en 10 ml de agua, después se neutraliza con 56,5 ml (56,5 mmoles) de una disolución acuosa de HCl 1 N. El precipitado obtenido se filtra en una frita y se enjuaga con 2 x 10 ml de agua. Después de secado a presión reducida, se obtienen 5,25 g de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 100%

F(°C) = 215

1.8. Ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico

A una disolución de 200 mg (0,42 mmoles) de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico en 50 ml de DMF anhidro se añaden en argón 0,74 ml (0,41 mmoles) de diisopropiletilamina y 409 mg (1,28 mmoles) de TBTU. Paralelamente, se lleva a 90°C con agitación y en argón una mezcla de 84 mg (0,59 mmoles) de ácido 2-aminociclohexano-2-carboxílico y 0,18 ml (0,76 mmoles) de N,O-Bis (trimetilsilil) acetamida (BSA) en 5 ml de acetonitrilo anhidro. Después de 2 h, el medio se solubiliza completamente y se lleva la disolución a T.A., después se añade a la disolución de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2 carboxílico activado con TBTU. Después de 18 h de agitación a T.A., se añaden 10 ml de una disolución acuosa 0,5 N de HCl y se mantiene la agitación 3 h. Se reparte después el medio de reacción en una mezcla de 20 ml de AcOEt/éter 1:1 y 10 ml de agua. Después de extracción, se extrae de nuevo la fase acuosa con 10 ml de una mezcla de éter/AcOEt 1:1. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 2 x 10 ml de agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica a continuación por HPLC en fase inversa (RP18) eluyendo con un gradiente de HCl 0,01 N / acetonitrilo de 5 % a 100 % de acetonitrilo. Después de concentración a presión reducida y liofilización, se obtienen

106 mg de clorhidrato de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 41%

5 F(°C) > 200.

M = C₃₂H₃₈ClN₃O₆ = 595; M+H = 596

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,70 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,65 (d, 1H) 7,15 (m, 2H); 7,05 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,50 (d, 2H); 3,85 (t, 2H); 3,35 (s, 6H); 2,75 (m, 2H); 2,45 (s, 6H); 2,15 (m, 2H); 1,90 (m, 2H) 1,55 (m, 4H); 1,25 (m, 4H).

10

Ejemplo 2: Clorhidrato de ácido 9-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (compuesto N° 25)

15 2.1. 9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-9-carbonitrilo

A una disolución de 3 g (21,7 mmoles) de biciclo[3.3.1]nonano-9-ona en 40 ml de EtOH, se añaden sucesivamente 21 ml de agua, 1,12 g (22,8 mmoles) de cianuro de sodio, 4,52 ml (54,27 mmoles) de una disolución acuosa de amoníaco 12 N y 2,32 g (43,41 mmoles) de NH₄Cl. Se agita la mezcla de reacción 18 h a 50 °C. Se añaden entonces 5 ml de una disolución acuosa de amoníaco 12 N y se calienta de nuevo la mezcla 4 h a 50°C. La disolución se enfría a T.A., después se reparte en 100 ml de una mezcla de éter/disolución acuosa de sosa 1 N 1:1. Después de extracción, se lava la fase orgánica con 3 x 50 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo obtenido en 50 ml de éter, después se trata un minuto con una ligera corriente de cloruro de hidrógeno. El clorhidrato así obtenido, se filtra, se lava con 20 ml de éter y se reparte en 100 ml de una mezcla de DCM/disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ 1:1. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 50 ml de DCM, reuniéndose a continuación las fases orgánicas, se lava con 2 x 20 ml de agua y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 1,88 g de 9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-9-carbonitrilo en forma de aceite.

Rendimiento: 52%

165

2.2. N-(9-cianobicyclo[3.3.1]non-9-il)benzamida

A una disolución de 1,88 g (11,45 mmoles) de 9-aminobicyclo[3.3.1]nonan-9-carbonitrilo en 20 ml de THF se añade una disolución de 2,37 g (17,17 mmoles) de carbonato de potasio en 30 ml de agua, después 1,37 ml (11,8 mmoles) de cloruro de benzoilo. Se agita el medio de reacción 1 h a T.A., después se reparte en 100 ml de una mezcla de DCM/agua 1:1. Se lava la fase orgánica con 50 ml de agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. Se concentra el residuo obtenido en 100 ml de pentano, lo que permite obtener, después de filtración y lavado con pentano, 2,81 g de N-(9-cianobicyclo[3.3.1]non-9-il)benzamida en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 92%

F(°C) > 200

2.3. Ácido 9-aminobicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico

A una disolución de 2,8 g (10,43 mmoles) de N-(9-cianobicyclo[3.3.1]non-9-il)benzamida en 80 ml de THF se añaden 200 ml de una disolución acuosa de HCl 12 N. La disolución se agita 20 h a T.A. y aparece progresivamente un precipitado blanco. Después de filtración del precipitado sobre fritas y enjuague con 3 x 200 ml de agua, se obtienen 3,6 g de ácido 9-benzoilamino bicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico húmedo.

Se disuelven 3 g (10,44 mmoles) de ácido 9-benzoilamino bicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico en 200 ml de AcOH y 50 ml de una disolución acuosa de HCl 6 N y se lleva la mezcla a reflujo 18 h, después se concentra parcialmente por destilación de 150 ml de disolvente. Después de enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción y se reparte en 150 ml de una mezcla de una disolución acuosa de HCl 1 N /éter 1:2. Después de extracción, se concentra la fase acuosa, después se trata gota a gota con una disolución acuosa de sosa (NaOH) 12 N para llevar el pH a 5-6. El aminoácido así precipitado se filtra, se lava con 3 x 50 ml de agua y se seca a presión reducida, lo que conduce a 1,88 g de ácido 9-aminobicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en forma de cristales blancos.

Rendimiento: 98%

F(°C) > 250.

(66

2.4. Clorhidrato de ácido 9-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.8, se obtienen, a partir de 400 mg
 5 (0,85 mmoles) de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico y 218 mg (1,19 mmoles) de ácido 9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico y después de purificación en fase inversa y una liofilización, 220 mg de clorhidrato de ácido 9-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-
 10 il]carbonil)amino)biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 41%

F(°C) : 197

M = C₃₅H₄₂ClN₃O₆ = 635; M+H = 636

RMN 1H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,45 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,30 (t,
 15 2H); 7,25 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,70 (d, 1H); 3,85 (t, 2H); 3,50 (s, 6H); 3,05 (m, 2H); 2,70 (s, 6H); 2,2-1,4 (m, 16H).

Ejemplo 3: Clorhidrato de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico
 20 (compuesto N° 15)

3.1 6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo

25 A una disolución de 300 mg (0,72 mmoles) de 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en 2,5 ml de THF anhidro enfriado a 0°C y puesto en argón, se añaden 88 mg (0,87 mmoles) de 1-metil-3-hidroxipirrolidina, 246 mg (1,09 mmoles) de trifenilfosfina y 0,01 ml (0,07 mmoles) de TEA. Después de solubilización, se añade gota a gota a 0°C una disolución de 0,24 ml (1,09 mmoles) de
 30 DIAD en 2,5 ml de THF anhidro. Se lleva el medio de reacción a T.A., se agita durante 18 h, después se recoge en 50 ml de AcOEt. Se lava la fase orgánica sucesivamente con 20 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃), después 20 ml de agua. Después de secado en Na₂SO₄ y concentración a presión reducida, se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice
 35 eluyendo con un gradiente de DCM / metanol de 0 a 20 % en metanol. Después de

167

concentración a presión reducida, se obtienen 250 mg de 6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo en forma de aceite.

Rendimiento: 70%

5

3.2. Clorhidrato de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 250 mg (0,5 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de etilo y 100 mg (0,51 mmoles) de ácido 2-aminoadamantano-2-carboxílico, 160 mg de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

15 Rendimiento: 47%

F(°C) = 215

M = C₃₆H₄₀ClN₃O₆ = 645; M+H = 646

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,40 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,05 (dd, 1H); 6,95 (t, 1H); 6,65 (d, 2H); 4,90 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,50 (s, 6H); 3,15 (m, 2H); 2,85 (m, 3H); 2,55 (s, 2H); 2,2-1,6 (m, 14H).

20

Ejemplo 4: Clorhidrato de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)adamantano-2-carboxílico (compuesto N°18)

25

La síntesis de 6-bromo-5-hidroxi-2-piridincarboxilato de metilo se realiza según un procedimiento ya descrito en la bibliografía (*J. Org. Chem.*, 1.996, 4.623-4.633).

4.1. 2-(benciloxi)-1-cloro-4-yodobenceno

30

Una suspensión de 300 g (1.179 mmoles) de 2-cloro-5-yodofenol y 140 ml (1.179 mmoles) de bromuro de bencilo y 195,5 g (1.415 mmoles) de carbonato de potasio anhidro en 1,2 l de DMF anhidro se agita 5 h a 70°C, después se lleva a T.A.. Se reparte a continuación el medio de reacción en 3 l de una mezcla de éter/agua 2:1. Se lava la fase orgánica con 2 x 1 l de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a

35

presión reducida y se concentra el residuo obtenido en pentano. Se obtienen así 376 g de 2-(benciloxi)-1-cloro-4-yodobenceno en forma de polvo beige.

Rendimiento: 92%

F(°C) = 72.

5

4.2. Ácido [3-(benciloxi)-4-clorofenil]borónico

A una disolución de 198 g (575 mmoles) de 2-(benciloxi)-1-cloro-4-yodobenceno en 1,2 l de THF anhidro puesto en argón y agitado a -50°C, se añaden gota a gota 374 ml (748 mmoles) de una disolución de iPrMgCl 2 N en THF manteniendo la temperatura entre -40 y -50°C. Se deja que vuelva la mezcla de reacción a -10°C y se mantiene la agitación 1 h. Se añaden a continuación 172 ml (748 mmoles) de borato de triisopropilo, después se deja que vuelva lentamente la mezcla de reacción a T.A.. Después de 2 h de agitación, se trata la mezcla con 1 l de una disolución acuosa de HCl 5 N, después se extrae con éter (2 x 600 ml). Se lava la fase orgánica con 2 x 1 l de agua, se seca sobre Na₂SO₄, después se concentra a presión reducida. Se concentra el residuo obtenido en pentano, se filtra sobre frit y se lava con pentano. Se obtienen así 113 g de ácido [3-(benciloxi)-4-clorofenil]borónico en forma de sólido blanco.

15
20 Rendimiento: 76%

F(°C) = 148 (descomposición).

4.3. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo

Una disolución de 37 g (163 mmoles) de 6-bromo-5-hidroxi-2-piridincarboxilato de metilo y 51 g (196 mmoles) de ácido [3-(benciloxi)-4-clorofenil]borónico en 300 ml de DMF anhidro se agita 15 min con burbujeo de argón, después se añaden 63,8 g (196 mmoles) de carbonato de cesio anhidro y 5 g (4,33 mmoles) de Pd(PPh₃)₄. Se agita el medio de reacción 10 h a 90°C en argón, se enfría a T.A. después se reparte en 1 l de una mezcla de éter/AcOEt 1:1 y 1 l de una disolución acuosa de HCl 0,5 N. Se vuelve a extraer la fase acuosa con 500 ml de una mezcla de AcOEt / éter 1:1. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con 4 x 500 ml de agua. Después de secado en Na₂SO₄ y concentración a presión reducida, se recoge el precipitado en 500 ml de una mezcla de pentano / DCM 7:3, se filtra y se lava con pentano. Se obtienen así 32 g de

25
30

6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo en forma de polvo amarillo ocre.

Rendimiento: 53%

F(°C) = 202

5

4.4. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo

A una mezcla de 38,8 g (105 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-hidroxipiridin-
10 2-carboxilato de metilo en 200 ml de DCM se añaden 17,7 ml (126 mmoles) de TEA. La mezcla se solubiliza progresivamente y se enfría a -5°C en argón. Se añaden gota a gota 19,42 ml (115,4 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico manteniendo la temperatura a 0°C. Después de 3 h a 0°C, el medio de reacción se recoge con 300 ml de DCM y se lava con 2 x 200 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄, después se
15 concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de pentano / AcOEt de 0 a 30 % de AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 47,5 g de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo en forma de cristales blancos.

20 Rendimiento: 90%

F(°C) = 89.

4.5. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo

25 Una disolución de 25 g (48,8 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo y 8,8 g (64,8 mmoles) de ácido 2-metilfenilborónico en 200 ml de DMF anhidro, se agita 15 min con burbujeo de argón, después se añaden 12,7 g (60 mmoles) de fosfato de potasio (K₃PO₄) anhidro y 5,76 g (5 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ y se agita la mezcla de reacción 18 h a 90°C en
30 argón. Se reparte después el medio de reacción a T. A., en 600 ml de una mezcla de éter / AcOEt 1:1 y 600 ml de agua. Después de extracción, se vuelve a extraer la fase acuosa con 100 ml de AcOEt, las fases orgánicas se reúnen y se lavan con 4 x 300 ml de agua, se secan sobre Na₂SO₄, después se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo
35 con un gradiente de heptano / AcOEt de 0 a 20 % de AcOEt. Después de

130

concentración a presión reducida, se obtienen 18 g de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento: 81%

5 4.6. 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 19 g (42,8 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en 70 ml de DCM anhidro, enfriado en argón a -70°C, se añaden gota a gota en 1 h 30 85,6 ml (85,6 mmoles) de una disolución 1 N de tribromuro de boro en DCM manteniendo la temperatura a -65°C. Después de 2 h de agitación a -70°C, se añaden gota a gota 20 ml (520 mmoles) de metanol anhidro manteniendo la temperatura a -65°C. Se lleva el medio de reacción a T.A., después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en 100 ml de tolueno y se concentra de nuevo. La operación se repite aún dos veces. Se recoge el residuo obtenido en 100 ml de metanol y se enfría en argón a 0°C, después se añaden gota a gota 9 ml (128 mmoles) de cloruro de tionilo. Se agita el medio de reacción 48 h a T.A., después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo obtenido en 200 ml de AcOEt, se enfría a 0°C y se trata con 300 ml de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de extracción, se vuelve a extraer la fase acuosa con 100 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano / AcOEt de 0 a 30 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 14,7 g de 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 97%

F (°C) = 190

30 4.7. 6-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.6, a partir de 5,4 g (15,26 mmoles) de 6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo, de 9,95 g (30,53 mmoles) de carbonato de cesio y 2,9 g (18,3 mmoles) de clorhidrato de 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina en 60 ml de DMF, se obtienen 6 g de 6-[4-cloro-3-[3-

(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento: 90%

5 4.8. Clorhidrato de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico

Según la secuencia de saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 4,65 g (10,6 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo y 2,38 g (12,18 mmoles) de ácido 2-aminoadamantano-2-carboxílico, 4,1 g de clorhidrato de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 54%

15 F(°C) : 224.

M = C₃₅H₄₀ClN₃O₄ = 601; M+H = 602

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,50 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,25 (m, 5H); 7,10 (dd, 1H); 6,95 (dd, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,60 (s, 2H); 1,90 (s, 3H); 2,2-1,6 (m, 14H).

20

Ejemplo 5: Clorhidrato de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico (compuesto N° 23)

25 5.1. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo

Una disolución de 500 mg (1 mmol) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-([trifluorometil)sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo, 0,1 ml (1,1 mmoles) de 2-pirrolidinona y 450 mg (1,4 mmoles) de carbonato de cesio en 10 ml de 1,4 dioxano anhidro, se agita 10 minutos con burbujeo de argón, después se añaden 9 mg (0,01 mmoles) de Pd₂(dba)₃ y 17 mg (0,03 mmoles) de Xantfos y se calienta el medio de reacción 6 h, a 70°C, con agitación. La mezcla se reparte a continuación en 100 ml de una mezcla de éter/AcOEt 1:1 y 50 ml de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de extracción, se lava la fase orgánica con 2 x 50 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por

132

cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano / AcOEt de 0 a 30 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 293 mg de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

5 Rendimiento: 67%

5.2. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo

10 Según la secuencia desbencilación/O-alkilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen, a partir de 511 mg (1,17 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo, 391 mg de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

15 Rendimiento: 77%

5.3 Clorhidrato de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico

20 Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 391 mg (0,91 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo y 265 mg (1,36 mmoles) de ácido 2-aminoadamantano-2-carboxílico, 241 mg de clorhidrato de ácido 2-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 39%

F(°C) : 199

M = C₃₂H₃₉ClN₄O₅ = 594; M+H = 595

30 RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,40 (s, 1H); 8,05 (t, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,20 (dd, 1H); 4,15 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,55 (s, 2H); 2,2-1,6 (m, 20H).

Ejemplo 6: Clorhidrato de ácido 2-([2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico

35 (compuesto N° 27)

173

6.1. 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo

Una suspensión de 0,5 g (1 mmol) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-
 5 {[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}piridin-2-carboxilato de metilo, 0,44 g (1,2 mmoles) de 2-tri-
 n-butilestannilpiridina y 42 mg (1 mmol) de cloruro de litio anhidro en 2 ml de DMF
 anhidro, se agita 10 min con burbujeo de argón, después se añaden a continuación 9,5
 mg (0,05 mmoles) de CuI, 45 mg (0,05 mmoles) de Pd₂(dba)₃ y 27 mg (0,05 mmoles)
 de PdCl₂ (dppf) y se calienta entonces la mezcla de reacción a 90°C. Después de 5 h
 10 de agitación a 90°C, la mezcla se enfría a T.A, se recoge en 30 ml de AcOEt, se trata y
 se agita durante 15 minutos con 30 ml de una disolución acuosa al 5 % en peso de
 fluoruro de potasio. Se filtra la mezcla bifásica a continuación sobre celite y se
 enjuaga la celite con 30 ml de AcOEt. Se lava la fase orgánica con 4 x 60 ml de agua,
 se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo
 15 obtenido por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de tolueno
 / AcOEt de 0 a 15 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se
 obtienen 240 mg de 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo
 en forma de aceite.

Rendimiento: 55%

20

6.2. 2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alquilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6
 25 respectivamente, se obtienen, a partir de 680 mg (1,58 mmoles) de 2'-[3-(benciloxi)-4-
 clorofenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo, 580 mg de 2'-[4-cloro-3-[3-
 (dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento: 86%

30 6.3. Clorhidrato de ácido 2-[(2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-
 bipiridin-6'-il)carbonil]amino}adamantano-2-carboxílico

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7
 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 581 mg (1,36 mmoles) de 2'-[4-cloro-3-
 35 [3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo y 365 mg (1,87

mmoles) de ácido 2-aminoadamantano-2-carboxílico, 435 mg de clorhidrato de ácido 2-([(2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.
Rendimiento: 48%

- 5 F(°C) : 209
M = C₃₃H₃₇ClN₄O₄ = 588; M+H = 589
RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 10,55 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,80 (t, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,25 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 3,95 (t, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,70 (s, 3H); 2,60 (s, 2H); 2,2-1,6 (m, 14H).

10 Ejemplo 7: Clorhidrato de ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico (compuesto N° 22)

- 15 7.1 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alkilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen, a partir de 625 mg (1,35 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-clorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo, 173 mg de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.
Rendimiento: 28%

- 25 7.2. Clorhidrato de ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico

Según la secuencia de saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 290 mg (0,63 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo y 184 mg (0,94 mmoles) de ácido 2-aminoadamantano-2-carboxílico, 120 mg de clorhidrato de ácido 2-([(6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-clorofenil)piridin-2-il)carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

- 35 Rendimiento: 29%

F(°C) : 214

M = C₃₄H₃₇Cl₂N₃O₄ = 621; M+H = 622

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,50 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,20 (dd, 1H); 6,90 (dd, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,15 (m, 2H);

5 2,75 (s, 6H); 2,60 (s, 2H); 2,2-1,6 (m, 14H).

Ejemplo 8: Clorhidrato de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
(compuesto N° 34)

10

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 465 mg (1,06 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo (ejemplo 4.7) y 174 mg (1,22 mmoles) de ácido 2-aminociclohexano-2-carboxílico, 330 mg de
15 clorhidrato de clorhidrato de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 53%

F (°C) = 146-150

M = C₃₁H₃₆ClN₃O₄ = 549; M+H = 550

20 RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 10,5 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,25 (m, 5H); 7,05 (dd, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,75 (s, 6H); 1,75 (s, 3H); 2,2-1,6 (m, 12H).

Ejemplo 9: Clorhidrato de ácido *cis*-1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico
25 (compuesto N° 147)

A una mezcla de 490 mg (1 mmol) de clorhidrato de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxílico en 5 ml de DMF anhidro,
30 se añaden sucesivamente en argón y a T.A., 127 mg (1,1 mmoles) de N-hidroxisuccinimida y 211 mg (1,1 mmoles) de EDC.HCl. Después de 18 h de agitación se añaden sucesivamente al medio de reacción (amarillo vivo y nítido) 0,9 ml (5,4 mmoles) de DIEA y 215 mg (1,1 mmoles) de ácido *cis*-1-amino-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (*J.Chem.Soc. , Perkin Trans. 1* (1.999) págs. 3.375-
35 3.379). Se prosigue la agitación 18 h, a T.A., después se concentra la mezcla de

reacción a presión reducida. El residuo obtenido se trata a continuación 18 h, a T.A., con 7 ml (7 mmoles) de HCl 1 N, después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC en columna de RP18 eluyendo con un gradiente de HCl 10⁻²N / acetonitrilo de 0% a 100% de acetonitrilo. Después de liofilización, se obtienen 350 mg de clorhidrato de ácido *cis*-1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dietilamino)propoxi]fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 55%

F (°C) = 168

10 M = C₃₃H₄₀ClN₃O₅ = 565; M+H = 566

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,55 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,25 (m, 6H); 6,90 (dd, 1H); 4,65 (sl, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,10 (m, 2H); 2,95 (c, 4H); 2,30 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,90 (s, 3H); 1,80 (m, 4H); 1,35 (m, 2H); 1,10 (t, 6H)

15 Ejemplo 10: Clorhidrato de ácido 3-([4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-il]carbonil)amino]-4-metilpentanoico (compuesto N° 28)

10.1. 2-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

20

Una suspensión de 20 g (67,2 mmoles) de 2-benciloxi-4-bromo-1-clorobenceno, 28 g (94 mmoles) de 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano y 26,4 g (26,9 mmoles) de acetato de potasio en 280 ml de DMSO anhidro, se agita 10 minutos en argón, después se añaden 2,46 g (3,4 mmoles) de PdCl₂ (dppf) y se calienta 1 h., a 110°C. Después de reparto en 1 l de una mezcla de éter/agua 1:1 seguido de una filtración sobre celite, se lava la fase orgánica con 100 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano/AcOEt de 0 a 10 % de AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 17,5 g de 2-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de aceite.

Rendimiento: 74%

177

10.2. 2-bromo-2',6'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Una disolución de 4,84 g (14,2 mmoles) de 3-bromo-4-yodobenzoato de metilo (*J. Med. Chem.*, 1.999, 42, 4.088) y 3,88 g (21,29 mmoles) de ácido 2,6-dimetoxifenilborónico en 120 ml de DMF y 14,2 ml de una disolución acuosa 2 M de carbonato de cesio, se agita 15 minutos en argón, después se añaden 984 mg (0,85 mmoles) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y se calienta 2,5 h., a 85°C. Después de concentración a presión reducida, el residuo obtenido se reparte en 600 ml de una mezcla DCM/agua 1:1. Se lava la fase orgánica con 100 ml de agua, se seca sobre MgSO_4 y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano / AcOEt de 0 a 10 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 2,79 g de 2-bromo-2',6'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento: 56%

10.3. 3''-(benciloxi)-4''-cloro-2,6-dimetoxi-1,1':2',1''-terfenil-4'-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 10.2, se obtienen a partir de 2,79 g (7,94 mmoles) de 2-bromo-2',6'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo y 3,28 g (9,53 mmoles) de 2-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 1,75 g de 3''-(benciloxi)-4''-cloro-2,6-dimetoxi-1,1':2',1''-terfenil-4'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento: 45%

10.4. 4''-cloro-3''-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1''-terfenil-4'-carboxilato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alquilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen, a partir de 1,75 g (3,58 mmoles) de 3''-(benciloxi)-4''-cloro-2,6-dimetoxi-1,1':2',1''-terfenil-4'-carboxilato de metilo, 900 mg de 4''-cloro-3''-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1''-terfenil-4'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento: 52%

578

10.5. Ácido 4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxílico.

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.7, se obtienen, a partir de 900 mg (1,86 mmoles) de 4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxilato de metilo, 700 mg de ácido 4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxílico en forma de sólido rosa.

Rendimiento: 82%

F(°C) = 230.

10

10.6. Clorhidrato de ácido 3-[(4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-il)carbonil)amino]-4-metilpentanoico

A una disolución de 315 mg (0,67 mmoles) de ácido 4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-carboxílico en 7 ml de THF anhidro, se añaden 141 mg (0,87 mmoles) de CDI y se agita el medio de reacción a 55°C, durante 1 h., en argón. Se añaden 70 mg (0,43 mmoles) de carbonil-1,1'-diimidazol y prosigue la reacción 1 h, a 50°C. Se añade después una suspensión de 97 mg (0,74 mmoles) de ácido 3-amino-4-metilpentanoico racémico en una mezcla de 4 ml de THF y 0,8 ml de DMF y prosigue la agitación 15 h., a 55°C. Después de concentración a presión reducida, se reparte el residuo obtenido en 30 ml de una mezcla de DCM/agua 2:1. Se lava la fase orgánica con 10 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM / metanol de 0 a 5 % en metanol. Después de concentración a presión reducida, se concentra el residuo en éter, se filtra sobre fritas y se lava con éter. Se obtienen así 91 mg de clorhidrato de ácido 3-[(4"-cloro-3"-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-dimetoxi-1,1':2',1"-terfenil-4'-il)carbonil)amino]-4-metilpentanoico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 23%

F(°C) = 152

M = C₃₂H₃₉ClN₂O₆ = 582; M+H = 583

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,3 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,2 (m, 3H); 6,7 (m, 2H); 6,55 (d, 2H); 4,1 (c, 1H) 3,8 (t, 2H); 3,5 (s, 6H); 2,45 (m, 4H); 2,3 (s, 6H) 1,8 (m, 3H); 0,9 (d, 6H).

35

Ejemplo 11: Clorhidrato de ácido 3-([5-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]carbonil)amino)-4-metilpentanoico
(compuesto 29)

5 11.1. 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

Una disolución de 4 g (14,35 mmoles) de 5-yodo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 6,42 g (18,64 mmoles) de 2-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en una mezcla de 160 ml de dimetoxietano (DME), 80 ml de EtOH
10 y 120 ml de una disolución acuosa saturada en NaHCO_3 se agita 15 minutos en argón, después se añaden 662 mg de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ y se calienta la mezcla de reacción 4 h 30, a 90°C. Después de concentración a presión reducida, el residuo obtenido se reparte en una mezcla de 200 ml de DCM y 10 ml de agua. La fase acuosa se vuelve a extraer con 100 ml de DCM, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre MgSO_4 , se filtra y
15 se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM / metanol de 0 a 2 % en metanol. Después de concentración a presión reducida, se concentra el residuo en una mezcla metanol / éter 5/95, después se filtra y se lava con éter. Se obtienen así 1,99 g de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
20 en forma de sólido beige.

Rendimiento: 40%

F(°C) : 190

25 11.2. 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]nicotinato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.4, se obtienen a partir de 1,99 g (5,38 mmoles) de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 2,26 ml (13,45 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico, 1,6 g de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]nicotinato de metilo en forma de aceite.

30 Rendimiento: 60%

11.3. 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.5, se obtienen a partir de 1,5 g (2,99
35 mmoles) de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]nicotinato de

180

metilo y 508 mg (3,74 mmoles) de ácido 2-metilfenilborónico, 1,26 g de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo en forma de aceite.
Rendimiento: 95%

5 11.4. 5-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alquilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen, a partir de 1,26 g (2,84 mmoles) de 5-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo, 843 mg de 5-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo en forma de aceite.
10 Rendimiento: 68%

11.5. Clorhidrato de ácido 3-([5-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]carbonil)amino)-4-metilpentanoico

15 Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 10.6 respectivamente, se obtienen a partir de 835 mg (1,90 mmoles) de 5-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-6-(2-metilfenil)nicotinato de metilo y 258 mg (1,97 mmoles) de ácido 3-amino-4-metilpentanoico racémico, 130 mg de clorhidrato de ácido
20 3-([5-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]carbonil)amino)-4-metilpentanoico en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 13%

F (°C) = 139

M = C₃₀H₃₆ClN₃O₄ = 537; M+H = 538

25 RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 9,05 (d, 1H); 9,5 (d, 1H); 9,25 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 7,3 (d, 1H) 7,15 (d, 1H); 7,15 (m, 4H); 4,25 (m, 1H); 3,8 (t, 2H); 2,65 (t, 2H); 2,45 (s, 6H) 1,95 (s, 3H); 1,85 (m, 5H); 0,90 (d, 6H).

Ejemplo 12: Clorhidrato de ácido 2-([6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil)amino)adamantano-2-carboxílico
30 (compuesto N° 43)

12.1. 2-yodo-5-nitrofenol

A una disolución de 30,81 g (200 mmoles) de 2-amino-5-nitrofenol en una mezcla de 500 ml de ácido sulfúrico al 30 % en peso y 500 ml de DMSO enfriado a 5°C, se añade
 5 gota a gota una disolución de 20,7 g (300 mmoles) de nitrito de sodio (NaNO_2) en 100 ml de agua, manteniendo la temperatura a 5°C. Después de una media hora a 5°C, se añade gota a gota una disolución de 90 g (600 mmoles) de yoduro de sodio en 100 ml de agua, después se lleva el medio de reacción a T.A.. Después de 2 h de agitación, el medio de reacción se reparte en 2 l de una mezcla de éter/disolución acuosa al 10 %
 10 en peso de hidrogenosulfito de sodio 1:1. La fase acuosa se vuelve a extraer con 200 ml de éter y las fases orgánicas reunidas se lavan con 3 x 1 l de agua, después se seca sobre Na_2SO_4 . Después de concentración a presión reducida, se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 10 % en AcOEt. Después de concentración a
 15 presión reducida, se obtienen 39,8 g de 2-yodo-5-nitrofenol en forma de sólido marrón.
 Rendimiento: 75%
 $F(^{\circ}\text{C}) = 150$

12.2. 2-(benciloxi)-1-yodo-4-nitrobenceno

20

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.1., se obtienen, a partir de 20,8 g (78,5 mmoles) de 2-yodo-5-nitrofenol y 9,3 ml (78,5 mmoles) de bromuro de bencilo, 25,2 g de 2-(benciloxi)-1-yodo-4-nitrobenceno en forma de aceite.
 Rendimiento: 90%

25

12.3. 2-(benciloxi)-4-nitro-1-(trifluorometil)benceno

A una mezcla de 4,08 g (70,2 mmoles) de fluoruro de potasio anhidro y 13,36 g (70,18 mmoles) de CuI anhidro y 19,17 g (54 mmoles) de 2-(benciloxi)-1-yodo-nitrobenceno en
 30 77 ml de NMP anhidro, se añaden 10,4 ml (70,18 mmoles) de trifluorometiltrimetilsilano y se calienta el medio de reacción 18 h, a 45°C, en argón. La suspensión se reparte a T.A. en 1 l de una mezcla de éter/agua : 1:1, se lava la fase orgánica a continuación con 4 x 300 ml de agua, se seca sobre Na_2SO_4 , después se concentra a presión reducida. Se obtienen así 15 g de 2-(benciloxi)-4-nitro-1-(trifluorometil)benceno en
 35 forma de aceite.

182

Rendimiento: 94%

12.4. 3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)anilina

- 5 A una mezcla de 15 g (50,3 mmoles) de 2-(benciloxi)-4-nitro-1-(trifluorometil)benceno en 200 ml de EtOH, 10 ml de AcOH y 100 ml de agua se añaden 14,1 g (252 mmoles) de limaduras de hierro, después la mezcla de reacción se pone con agitación fuerte a 70°C, durante 20 minutos. Después de enfriamiento a T.A., se adiciona lentamente la mezcla de reacción sobre una mezcla de 300 ml de éter y 1 l de una disolución acuosa
- 10 saturada en Na₂CO₃. Después de neutralización, se vuelve a extraer la fase acuosa con 2x100 ml de éter. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre cloruro de calcio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de pentano / AcOEt de 0 a 50 % de AcOEt. Después de concentración a presión
- 15 reducida, se obtienen 8,1 g de 3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)anilina en forma de aceite.

Rendimiento: 60%

12.5. 2-(benciloxi)-4-yodo-1-(trifluorometil)benceno

- 20 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 12.1., se obtienen, a partir de 8 g (30 mmoles) de 3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)anilina, 8 g de 2-(benciloxi)-4-yodo-1-(trifluorometil)benceno en forma de aceite.

Rendimiento: 70%

25 12.6. Ácido [3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]borónico

- Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.2, se obtienen, a partir de 8 g (21,2 mmoles) de 2-(benciloxi)-4-yodo-1-(trifluorometil)benceno, 11,1 ml (22,2 mmoles) de iPrMgCl y 5 ml (21,6 mmoles) de borato de triisopropilo, 4,95 g de ácido [3-(benciloxi)-
- 30 4-(trifluorometil)fenil]borónico en forma de aceite.

Rendimiento: 79%

12.7. 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.3, se obtienen, a partir de 4,95 g (16,7 mmoles) de ácido [3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]borónico y 3,88 g (16,72 mmoles) de 6-bromo-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo, 4,38 g de 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 65%

F(°C) = 82

12.8. 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo

Según la secuencia triflato/acoplamiento de Suzuki descrita en los ejemplos 4.4 y 4.5 respectivamente, se obtienen, a partir de 4,38 g (10,9 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo y 1,8 g (13,1 mmoles) de ácido 2-metilfenilborónico, 4,63 g de 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco

Rendimiento: 89%

F(°C) = 226

12.9. 6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alquilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen a partir de 2,57 g (5,38 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo, 2,26 g de 6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 89%

F(°C) = 142

12.10. Clorhidrato de ácido 2-([6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 565 mg (1,19 mmoles) de 6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo y 256 mg (1,31 mmoles) de ácido 2-amino-adamantano-2-carboxílico, 440 mg de clorhidrato de ácido 2-([6-[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)adamantano-2-carboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 55%

F(°C) = 231

M = C₃₆H₄₀F₃N₃O₄ = 634; M+H = 635

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,50 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,25 (m, 5H); 7,10 (d, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,70 (s, 6H); 2,60 (s, 2H); 2,05 (m, 7H); 1,90 (s, 3H); 1,65 (m, 7 H).

Ejemplo 13: Clorhidrato de ácido 1-[(3-cloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico (compuesto N° 55)

13.1. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo

Una disolución de 5 g (10 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[[[trifluorometil]sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo y 2,78 g (11 mmoles) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano en 50 ml de 1,4-dioxano anhidro, se agita 15 min con burbujeo de argón, después se añaden 2,93 g (30 mmoles) de acetato de potasio anhidro y 0,37 g (0,45 mmoles) de PdCl₂(dppf) y se calienta la mezcla de reacción 26 h, a 80°. Se reparte la mezcla de reacción a continuación en 100 ml de una mezcla de AcOEt/salmuera 1:1. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 20 % de AcOEt. Después de concentración a presión

reducida, se obtienen 3,2 g de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de una cera.

Rendimiento: 67%

5 13.2. 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo

Una disolución de 850 mg (1,77 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo y 524 mg (3,54 mmoles) de 2,3-dicloropiridina en una mezcla de 4 ml de DME y 2 ml de agua, se agita 15 minutos en argón, después se añaden sucesivamente 734 mg (5,32 mmoles) de K_2CO_3 y 61 mg (0,05 mmoles) de $Pd(PPh_3)_4$ y se calienta el medio de reacción 4 h., a 85°C. Se reparte la mezcla de reacción a continuación entre 10 ml de AcOEt y 10 ml de salmuera. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra, después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido en columna de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/AcOEt de 0 a 20% de AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 237 mg de 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento: 28%

20 13.3. 3-cloro-2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alquilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente se obtienen, a partir de 360 mg (0,77 mmoles) de 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo, 130 mg de 3-cloro-2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento: 37%

30 13.4. Clorhidrato de ácido 1-[(3-cloro-2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino}ciclohexano carboxílico

Según la secuencia saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 130 mg (0,28 mmoles) de 3-cloro-2'-[4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo y 44 mg (0,31 mmoles) de ácido 2-aminociclohexanocarboxílico, 120 mg de clorhidrato de

ácido 1-[[[(3-cloro-2'-(4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 70%

F(°C) = 140

5 M = C₂₉H₃₂Cl₂N₄O₄ = 570; M+H = 571

RMN 1H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 10,45 (s, 1H); 8,65 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,10 (s, 2H); 7,95 (d, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 6,90 (dd, 1H); 3,95 (t, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,80 (d, 6H); 2,20 (m, 4H); 1,80 (t, 2H); 1,70-1,2 (m, 6H).

10 Ejemplo 14: Clorhidrato de ácido (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-metilpentanoico (compuesto N° 72)

15 14.1. 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alquilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6 respectivamente, se obtienen, a partir de 743 mg (1,55 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-

20 clorofenil]-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo, 530 mg de 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento: 72%

25 14.2. Clorhidrato de ácido (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-metilpentanoico

Según la secuencia de saponificación/acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 1.7 y 9 respectivamente, se obtienen, a partir de 385 mg (0,84 mmoles) de 6-{4-cloro-

30 3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo y 130 mg (1 mmol) de ácido (3S)-3-amino-4-metilpentanoico (*J. Org. Chem.*, 1.999, 6.411-6.417), 333 mg de clorhidrato de ácido (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-2-il]carbonil]amino)-4-metilpentanoico en forma de polvo blanco.

35 Rendimiento: 67%

F (°C) = 157

$[\alpha]_D^{22} = -18^\circ$; (c = 0,1 ; MeOH)

M = $C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_4$ = 571; M+H = 572

RMN 1H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,60 (dd, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,40-7,15 (m, 5H); 6,90 (d, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,15 (t, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,55 (t, 2H); 2,25 (d, 3H (confórmers)); 2,10 (m, 2H); 1,90 (m, 1H); 0,85 (dd, 6H (confórmers)).

Ejemplo 15: Clorhidrato de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico
(compuesto N° 66)

15.1. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.5, el acoplamiento de Suzuki efectuado entre 1 g (2 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}piridin-2-carboxilato de metilo y 418 mg (2,8 mmoles) de ácido 2,4-dimetilfenilborónico conduce a 820 mg de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento: 90%

15.2. Clorhidrato de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxílico

Según la secuencia desbencilación/O-alquilación/saponificación descrita en los ejemplos 4.6, 1.6 y 1.7 respectivamente, se obtienen a partir de 820 mg (1,8 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo, 659 mg de clorhidrato de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxílico en forma de goma.

Rendimiento: 77%

15.3. Clorhidrato de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.8, el acoplamiento peptídico efectuado entre 356 mg (0,75 mmoles) de clorhidrato de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxílico y 113 mg (0,79

mmoles) de ácido 2-aminociclohexano-2-carboxílico conduce a 160 mg de clorhidrato de ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 38%

5 F(°C) = 158

M = C₃₂H₃₆ClN₃O₄ = 563; M+H = 564

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 12,45 (s, 1H); 10,40 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,15 (s, 2H); 2,75 (s, 6H); 7,10 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,20 (t, 2H); 2,70 (s, 6H); 2,35 (s, 3H); 2,2-2,05 (m, 4H);
10 1,90 (s, 3H); 1,85 (t, 2H); 1,75-1,30 (m, 6H).

Ejemplo N°16: Clorhidrato de ácido (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil)amino)-4,4-dimetilpentanoico.

15 (compuesto N° 117)

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 9, el acoplamiento peptídico efectuado entre 950 mg (2 mmoles) de clorhidrato de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-carboxílico y 412 mg (2,05
20 mmoles) de (3S)-3-amino-4,4-dimetilpentanoato de terc-butilo (*J.Org.Chem.* , **1.999**, 64, 6.411-6.417) conduce a 830 mg de clorhidrato de ácido (3S)-3-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2,4-dimetilfenil)piridin-2-il]carbonil)amino)-4,4-dimetilpentanoico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 70%

25 F(°C) = 130

[α]_D²² = -5°; (c = 0,1; MeOH)

M = C₃₂H₄₀ClN₃O₄ = 565; M+H = 566

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 10,09 (s, 1H); 8,2 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,85 (m, 3H); 6,80 (t, 1H); 4,10 (t, 1H); 3,65 (m, 2H);
30 2,95 (m, 2H); 2,50 (d, 6H); 2,40 (dd, 1H); 2,30 (dd, 1H); 2,10 (s, 3H); 1,85 (m, 2H); 1,65 (s, 3H); 0,70 (d, 9H, confórmeros).

Ejemplo N°17: Clorhidrato de ácido 1-([(3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico

35 (compuesto N° 65)

17.1. 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3,5-dicloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 13.2, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura
 5 efectuado entre 4,4 g (9,17 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo y 2,5 g (11 mmoles) de 2-bromo-3,5-dicloropiridina conduce a 3 g de 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3,5-dicloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento: 65%

10

17.2. 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo

Según la secuencia desbencilación/O-alquilación descrita en los ejemplos 4.6 y 1.6
 15 respectivamente, se obtienen a partir de 3 g (6,2 mmoles) de 2'-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-3,5-dicloro-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo, 1,8 g de 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo en forma de goma.

Rendimiento: 58%

20

17.3. Clorhidrato de ácido 1-[[3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino}ciclohexanocarboxílico

Según la secuencia saponificación / acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos
 25 1.7 y 1.8 respectivamente, se obtienen, a partir de 1,8 g (3,62 mmoles) de 3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-carboxilato de metilo y 472 mg (3,3 mmoles) de ácido 2-aminociclohexano-2-carboxílico, 1,12 g de clorhidrato de ácido 1-[[3,5-dicloro-2'-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]amino}ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

30 Rendimiento: 50%

F(°C) = 165

M C₂₉H₃₁Cl₃N₄O₄ = 604; M+H = 605

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,75 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,15 (dd, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 6,75 (dd, 1H); 4,00 (t, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,75 (d, 6H);

35 2,3-1,3 (m, 12H).

191

Ejemplo N°18: Clorhidrato de ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (compuesto N° 75)

5

18.1. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[2-(difenilmetilideno)hidrazino]piridin-2-carboxilato de metilo

Se introducen en un tubo de tornillo, 2 g (4 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-
10 {[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}piridin-2-carboxilato de metilo en 10 ml de tolueno anhidro. A la disolución puesta en argón, se añaden sucesivamente 938 mg (4,78 mmoles) de benzofenona hidrazona, 1,95 g (6 mmoles) de carbonato de cesio y 65 mg (0,08 mmoles) de PdCl₂ (dppf). La mezcla de reacción se pone 3 h, a 90°C, con agitación, después se reparte en 100 ml de una mezcla de éter/agua 1:1. Se seca la fase
15 orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM/acetona de 0 a 5 % en acetona. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 1,94 g de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[2-(difenilmetilideno)hidrazino]piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.

20 Rendimiento: 88%

18.2. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-carboxilato de etilo

25 Se introducen en un tubo de tornillo 600 mg (1,08 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-[2-(difenilmetilideno)hidrazino]piridin-2-carboxilato de metilo, 378 mg (3,78 mmoles) de 2,4-pentanodiona, 186 mg (1,08 mmoles) de ácido paratoluenosulfónico y 5 ml de etanol. Se calienta la mezcla a 120°C, con agitación, durante 48 h, se enfría, después se concentra a presión reducida. El residuo se reparte a continuación en 50
30 ml de AcOEt y 50 ml de una disolución acuosa saturada en NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano/AcOEt de 0 a 50 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 235 mg de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-carboxilato de etilo en forma de aceite.
35

Rendimiento: 47%

18.3. Clorhidrato de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-carboxílico

5

Según la secuencia desbencilación /O-alquilación / saponificación descrita en los ejemplos 4.6, 1.6 y 1.7 respectivamente, se obtienen a partir de 1 g (2,25 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-carboxilato de etilo, 460 mg de clorhidrato de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-carboxílico.

10

Rendimiento: 43%

18.4. Clorhidrato de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

15

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 9, el acoplamiento peptídico efectuado entre 460 mg (1 mmol) de clorhidrato de ácido 6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-carboxílico y 156 mg (1,09 mmoles) de ácido 2-aminociclohexano-2-carboxílico conduce a 270 mg de clorhidrato de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

20

Rendimiento: 46%

F(°C) = 202

M C₂₉H₃₆ClN₅O₄ = 553; M+H = 554

25 RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 12,45 (s, 1H); 10,3 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,15 (s, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,00 (m, 2H); 6,05 (s, 1H); 3,95 (t, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,75 (d, 6H); 2,20 (s, 3H); 2,15 (m, 4H); 1,70 (s, 3H); 2,9-1,2 (m, 8H).

30 Ejemplo N°19: Clorhidrato de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (compuesto N° 80)

19.1. 5-aminopirazin-2-carbonitrilo

35 Una suspensión de 1,85 g (20,7 mmoles) de cianuro de cobre y 1 g (20,7 mmoles) de cianuro de sodio en 20 ml de DMF se lleva con agitación a 135°C. A la disolución

obtenida se añaden 3,6 g (20,7 mmoles) de 5-bromopirazin-2-amina y se mantiene la temperatura de 135°C, durante 18 h. Se vuelven a añadir después 2 equivalentes de cianuro de sodio y de cianuro de cobre y se mantiene el calentamiento durante aún 24 h. Después de enfriamiento, se añaden 100 ml de una disolución acuosa 0,3 N de cianuro de sodio, se agita la mezcla 1 h a 40°C, después se reparte en 300 ml de una mezcla de AcOEt / agua 1:1. Después de lavado con 2 x 100 ml de agua, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/AcOEt de 0 a 100 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 1,24 g de 5-aminopirazin-2-carbonitrilo en forma de aceite. Rendimiento: 50%

19.2. 5-aminopirazin-2-carboxilato de metilo

Una disolución de 2,24 g (18,65 mmoles) de 5-aminopirazin-2-carbonitrilo y 9,45 ml (74,40 mmoles) de eterato de trifluoruro de boro en 50 ml de metanol, se lleva 2 h a reflujo. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se recoge el residuo obtenido en 200 ml de AcOEt y 10 ml de una disolución acuosa saturada en NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/AcOEt 1:1. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 1,4 g de 5-aminopirazin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite. Rendimiento: 49%

19.3. 5-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 1,4 g (9,14 mmoles) de 5-aminopirazin-2-carboxilato de metilo en 10 ml de acetonitrilo se añaden 1,79 g (10,05 mmoles) de N-bromosuccinimida. Se agita la mezcla de reacción 2 h, a 20°C, después se reparte en 100 ml de una mezcla de AcOEt / agua 1:1. Se lava la fase orgánica con 2x50 ml de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 50 % en AcOEt. Después de concentraciones a presión reducida, se obtienen 1,66 g de 5-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo en forma de cera amarilla.

(91)

Rendimiento: 78%

19.4. 5-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]pirazin-2-carboxilato de metilo

- 5 Una suspensión de 137 mg (0,36 mmoles) de dicloruro de (bis-benzonitrilo)-paladio II y 183 mg (0,43 mmoles) de difenilfosfinobutano en 7 ml de tolueno en argón se agita 30 min, a temperatura ambiente. Se añaden a continuación con burbujeo de argón 1,66 g (7,15 mmoles) de 5-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo, 1,97 g (7,51 mmoles) de ácido [3-(benciloxi)-4-clorofenil]borónico, 2,4 ml de etanol y 3,58 ml (7,15 mmoles) de una disolución acuosa 2 N de carbonato de sodio. Se lleva el medio de reacción a reflujo 5h 30, después se reparte en 100 ml de una mezcla de agua/AcOEt 1:1. Se lava la fase orgánica con 50 ml de agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/AcOEt de 50 a 100 % de
- 15 AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 1,33 g de 5-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]pirazin-2-carboxilato de metilo en forma de cera amarilla.

Rendimiento: 50%

19.5. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo

- 20 A una disolución de 1,28 g (3,46 mmoles) de 5-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]pirazin-2-carboxilato de metilo en 10 ml de acetonitrilo anhidro enfriado a 0°C en argón, se añaden gota a gota 0,82 ml (6,9 mmoles) de nitrito de terc-butilo. Después de 2 h a 0°C, se añaden 1,54 g de dibromuro de cobre y se agita la suspensión obtenida 1h 30, a 65°C. Después de enfriamiento, se reparte la mezcla de reacción en 100 ml de una mezcla de AcOEt/agua 1:1. Se lava la fase orgánica con 3 x 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 30 % en AcOEt.
- 25 Después de concentración a presión reducida, se obtienen 645 mg de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo en forma de cera amarilla.

Rendimiento: 43%

19.6. 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.5, el acoplamiento de Suzuki efectuado entre 545 mg (1,26 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo y 205 mg (1,51 mmoles) de ácido 2-metilfenilborónico, conduce a 430 mg de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo en forma de cera.

Rendimiento: 76%

19.7. Clorhidrato de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

Según la secuencia desbencilación / O-alkilación / saponificación / acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 4.6, 1.6, 1.7 y 9, se obtienen a partir de 485 mg (1,09 mmoles) de 6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo, 154 mg de clorhidrato de ácido 1-({[6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 20%

F(°C) = 162

M C₃₀H₃₅ClN₄O₄ = 550; M+H = 551

RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 10,40 (s, 1H); 9,15 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,30 (m, 5H); 7,10 (dd, 1H); 3,85 (t, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,75 (d, 6H); 1,95 (s, 3H); 2,3-1,3 (m, 12H).

Ejemplo N°20: Clorhidrato de ácido 1-({[3-amino-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

(compuesto N° 129)

20.1. 3-amino-6-cloro-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo

Se introducen en un tubo de tornillo, 5 g (22,5 mmoles) de 3-amino-5,6-dicloropirazin-2-carboxilato de metilo, 3,2 g (23,65 mmoles) de ácido 2-metilfenilborónico en 45 ml de tolueno anhidro. Después de solubilización, se añaden 34 ml (67,6 mmoles) de una

disolución acuosa 2 N de carbonato de sodio y se desgasifica la mezcla bifásica, 30 min, por burbujeo de argón. Se añaden entonces 1,3 g (1,13 mmoles) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y se agita vigorosamente la mezcla de reacción a 110°C durante 48 h. Después de enfriamiento, se reparte la disolución en 500 ml de una mezcla de AcOEt/salmuera 1:1

5 y se vuelve a extraer la fase acuosa por 4 x 50 ml de AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/AcOEt de 0 a 20 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 2 g de 3-amino-6-cloro-5-(2-metilfenil)pirazin-2-

10 carboxilato de metilo en forma de cera amarilla.

Rendimiento : 50%

20.2. 3-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo

15 Según el procedimiento descrito anteriormente (ejemplo 20.1), el acoplamiento de Suzuki efectuado entre 1,7 g (6,12 mmoles) de 3-amino-6-cloro-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo y 3,2 g (12,24 mmoles) de 5-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo, 1,97 g (7,51 mmoles) de ácido [3-(benciloxi)-4-clorofenil]borónico, conduce a 2,7 g de 3-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-carboxilato de metilo en forma de goma.

20 Rendimiento: 80%

20.3. Clorhidrato de ácido 1-([3-amino-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico

25 Según la secuencia desbencilación / O-alquilación / saponificación / acoplamiento peptídico descrita en los ejemplos 4.6, 1.6, 1.7 y 9, se obtienen a partir de 263 mg (0,57 mmoles) de 3-amino-6-[3-(benciloxi)-4-clorofenil]-5-(2-metilfenil)pirazin-2-

30 carboxilato de metilo, 40 mg de clorhidrato de ácido 1-([3-amino-6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-metilfenil)pirazin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

Rendimiento: 12,5%

$F(^{\circ}\text{C}) = 138$

35 $\text{M C}_{30}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_4 = 565$; $\text{M}+\text{H} = 566$

(97)

RMN ^1H (ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz): 12,40 (s, 1H); 10,1 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,55 (s, 2H); 7,30 (c, 1H); 7,20 (m, 4H); 7,05 (s, 1H); 6,85 (d, 1H); 3,80 (t, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,70 (s, 6H); 2,15 (d, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 1,75 (t, 2H); 1,55 (m, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,25 (m, 1H).

5

Ejemplo N° 21: Clorhidrato de ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (compuesto N° 105)

10 21.1. 4-cloro-3-yodofenol

Según la secuencia reducción / reacción de Sandmeyer descrita en los ejemplos 12.4 y 12.1 respectivamente, se obtienen a partir de 25 g (144 mmoles) de 4-cloro-3-nitrofenol 24 g de 4-cloro-3-yodofenol en forma de aceite.

15 Rendimiento: 66%

21.2. 1-cloro-2-yodo-4-etoxibenceno

A una disolución de 2,45 g (9,6 mmoles) de 4-cloro-3-yodofenol en 30 ml de DMF se añaden 2 g (14,5 mmoles) de K_2CO_3 y 1,16 ml (14,5 mmoles) de yodoetano. Se calienta el medio de reacción a 50°C con agitación, durante 3 h, después se reparte en 200 ml de una mezcla éter/agua 1:1. Se lava la fase orgánica con 3x50 ml de agua, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. Se obtienen 2,38 g de 1-cloro-2-yodo-4-etoxibenceno en forma de aceite.

25 Rendimiento: 87%

21.3. Ácido (2-cloro-5-etoxifenil)borónico

A una disolución de 2,38 g (8,4 mmoles) de 1-cloro-2-yodo-4-etoxibenceno en 50 ml de THF anhidro, enfriado en argón a -78°C , se añaden gota a gota 5,5 ml (8,8 mmoles) de una disolución 1,6 N de butyllitio en hexano, durante 30 min. Después de 2 h, a -70°C , se añaden 1,74 g (9,2 mmoles) de borato de triisopropilo y se agita el medio de reacción 3 h, a temperatura ambiente, después se reparte en 200 ml de una mezcla de AcOEt/HCl ac 5 N 1:1. Se lava la fase orgánica con 50 ml de agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de

35

1078

DCM/metanol de 0 a 10 % en metanol. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 990 mg de ácido (2-cloro-5-etoxifenil)borónico, en forma de aceite.
Rendimiento: 59%

5 21.4. 5-(2-cloro-5-etoxifenil)-6-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridin-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.5, la reacción de Suzuki efectuada entre 452 mg (2,26 mmoles) de ácido (2-cloro-5-etoxifenil)borónico y 1 g (1,88 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}-5-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo (obtenido en 3 etapas a partir de 1-cloro-4-yodo-2-[(4-metoxibencil)oxi]benceno según la secuencia boración / acoplamiento de Suzuki / triflato descrita en los ejemplos 4.2, 4.3 y 4.4 respectivamente) conduce a 700 mg de 5-(2-cloro-5-etoxifenil)-6-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.
Rendimiento: 70%

21.5. 5-(2-cloro-5-etoxifenil)-6-(4-cloro-3-hidroxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo

20 A una disolución de 700 mg (1,3 mmoles) de 5-(2-cloro-5-etoxifenil)-6-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridin-2-carboxilato de metilo en 10 ml de DCM agitada a 0°C, se añade 1 ml (13 mmoles) de ácido trifluoroacético. Se agita la mezcla de reacción 2 h, a 20°C, después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en 50 ml de DCM y se lava con 50 ml de una disolución acuosa saturada en NaHCO₃. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 30 % en AcOEt. Después de concentración a presión reducida, se obtienen 524 mg de 5-(2-cloro-5-etoxifenil)-6-(4-cloro-3-hidroxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de aceite.
30 Rendimiento: 96%

L99

21.6. Clorhidrato de ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico

Según la secuencia O-alkilación / saponificación / acoplamiento peptídico descrita en

5 los ejemplos 1.6, 1.7 y 9, se obtienen a partir de 524 mg (1,25 mmoles) de 6-{4-cloro-3-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}-5-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]piridin-2-carboxilato de metilo, 125 mg de clorhidrato de ácido 1-([6-{4-cloro-3-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico en forma de polvo blanco.

10 Rendimiento: 18%

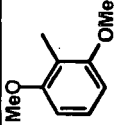
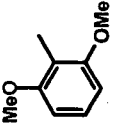
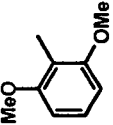
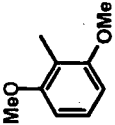
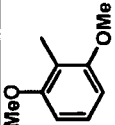
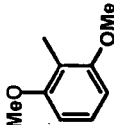
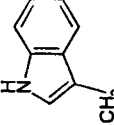
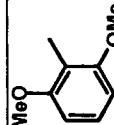
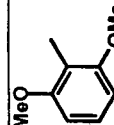
F(°C) = 160

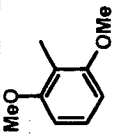
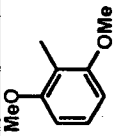
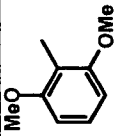
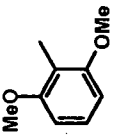
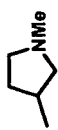
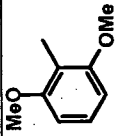
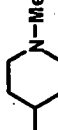
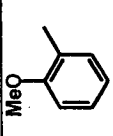
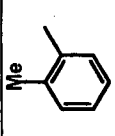
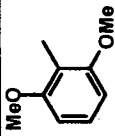
M C₃₂H₃₇Cl₂N₃O₅ = 613; M+H = 614

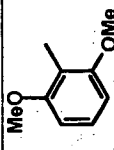
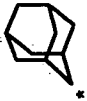
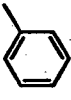
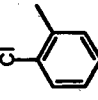
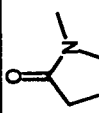
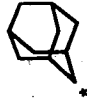
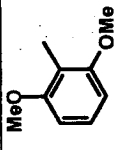
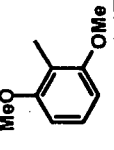
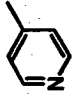
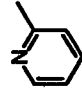
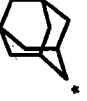
RMN ¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz): 8,45 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,00 (m, 3H); 4,05 (m, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,80 (s, 6H);

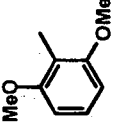
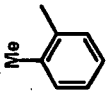
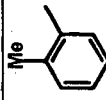
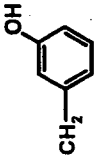
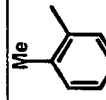
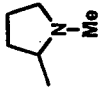
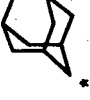
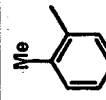
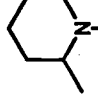
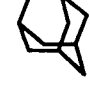
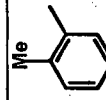
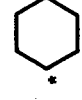
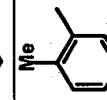
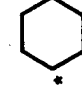
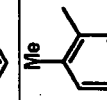
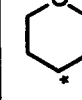
15 2,20 (d, 2H); 2,15 (m, 2H); 1,85 (t, 2H); 1,65 (m, 3H); 1,45 (m, 2H); 1,35 (m, 1H); 1,30 (t, 3H).

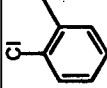
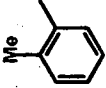
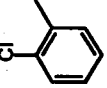
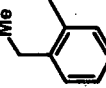
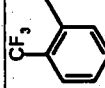
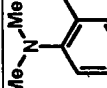
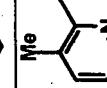
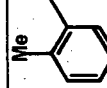
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención:

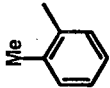
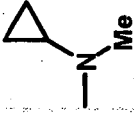
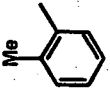
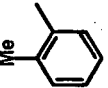
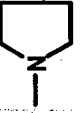
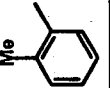
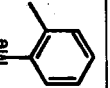
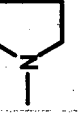
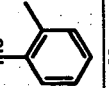
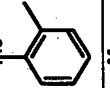
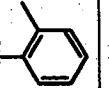
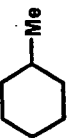
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
3		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	>200
4		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	>200
5		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		H	-Cl	N	CH	H	164
7		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂	H	-Cl	N	CH	H	202
8		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	-Cl	N	CH	H	166
9		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	-Cl	N	CH	H	170
10		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		H	-Cl	N	CH	H	>200
11		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	-Cl	N	CH	H	>200

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
12		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	>200
13		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		CH ₃	-Cl	N	CH	H	>200
14		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0	CH(Me) ₂	CH ₃	-Cl	N	CH	H	>200
15		(CH ₂) ₀		0			-Cl	N	CH	H	215
16		(CH ₂) ₀		0			-Cl	N	CH	H	231
17		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	184
18		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	224
19		(CH ₂) ₀		0			-Cl	N	CH	H	217

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
20		(CH ₂) ₂	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	219
21		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	192
22		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	214
23		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	199
24		(CH ₂) ₃	NEt ₂	0			-Cl	N	CH	H	189
25		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	197
26		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	219
27		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	209

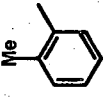
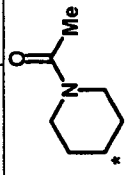
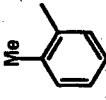
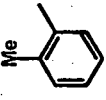
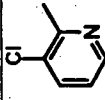
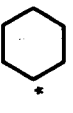
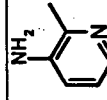
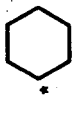
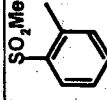
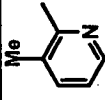
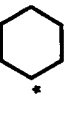
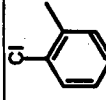
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
28		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂	H	-Cl	CH	CH	H	152
29		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂	H	-Cl	CH	N	H	139
30		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0		H	-Cl	N	CH	H	160
31		(CH ₂) ₂		0			-Cl	N	CH	H	175
32		(CH ₂) ₂		0			-Cl	N	CH	H	160
33		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1			-Cl	N	CH	H	168-170
34		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	146-150
35		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	>200

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
36		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	188
37		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ enantiómero (S)	H	-Cl	N	CH	H	145
38		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ enantiómero (S)	H	-Cl	N	CH	H	162
39		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	195-198
40		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	178-184
41		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	222
42		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	220-222
43		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			CF ₃	N	CH	H	230-232

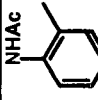
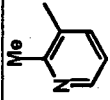
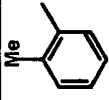
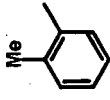
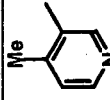
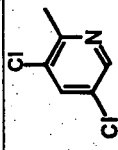
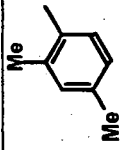
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
44		(CH ₂) ₃		0			-Cl	N	CH	H	208-210
45		(CH ₂) ₃		0			-Cl	N	CH	H	>200
46		(CH ₂) ₃		0			-Cl	N	CH	H	>200
47		(CH ₂) ₂		0			-Cl	N	CH	H	185
48		(CH ₂) ₂		0			-Cl	N	CH	H	156
49		(CH ₂) ₂ CHMe	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	196
50		CH(Me)(CH ₂) ₂	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	188
51		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	216

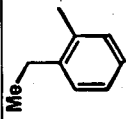
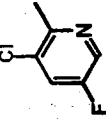
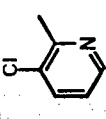
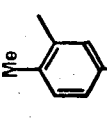
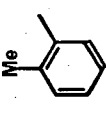
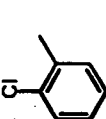
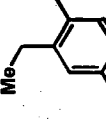
Handwritten signature

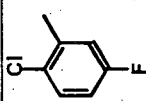
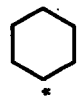
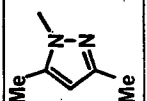
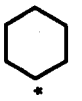
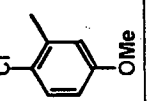
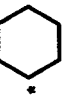
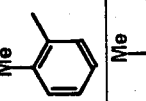
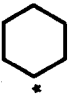
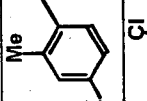
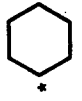
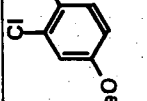
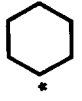
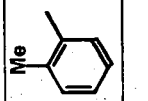
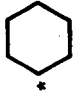
207

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
52		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	188-189
53		CH ₂ CH(OH)CH ₂ enantiómero (S)	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	200
54		(CH ₂) ₂	NEt ₂	0			- Cl	N	CH	H	178
55		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	140
56		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	>200
57		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	190-200
58		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	174
59		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0	CH(Me) ₂ enantiómero (R)	H	- Cl	N	CH	H	138

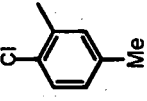
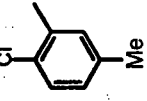
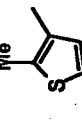
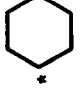
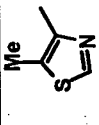
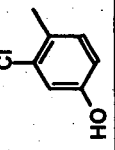
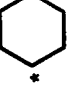
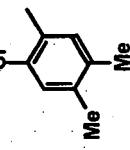
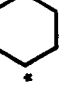
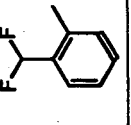
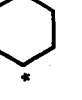
208

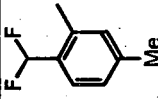
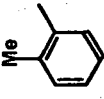
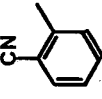
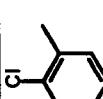
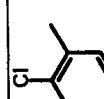
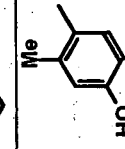
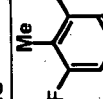
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
60		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	196
61		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	172
62		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ enantiómero (R)	H	-Cl	N	CH	H	145
63		CH ₂ CH(OH) CH ₂ enantiómero (R)	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	200
64		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	174
65		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	165
66		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	158

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
67		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	150
68		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	237
69		(CH ₂) ₃	NMeEt	0			-Cl	N	CH	H	156
70		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	144
71		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	196
72		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	CH(Me) ₂ enantiómero (S)		-Cl	N	CH	H	157
73		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	172

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
74		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	230
75		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	202
76		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	160
77		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			CH ₂ CH ₃	N	CH	H	200
78		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	158
79		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	164
80		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	N	H	162

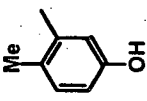
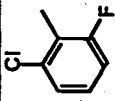
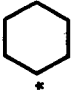
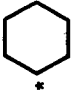
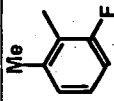
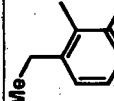
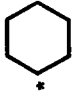
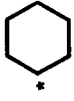
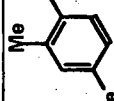
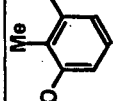
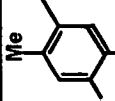
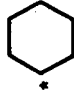
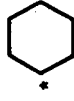
24

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
81		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	-Cl	N	CH	H	136
82		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	-Cl	N	CH	H	140
83		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	175
84		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	169
85		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	146
86		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	163
87		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	117

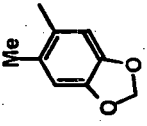
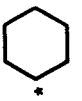
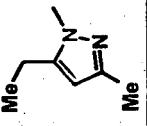
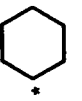
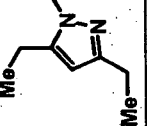
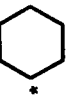
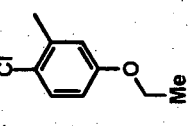
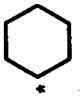
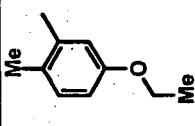
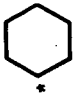
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
88		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	148
89		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	186
90		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	152
91		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	C(Me) ₃	H	-Cl	N	CH	H	165
92		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	-Cl	N	CH	H	170
93		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	134
94		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	144

212

253

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
95		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	168
96		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	147
97		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	154
98		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	149
99		(CH ₂) ₃	NMe(CH ₂) ₂ OH	0			-Cl	N	CH	H	140
100		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	196
101		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	157

214

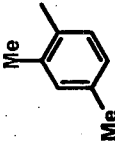
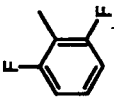
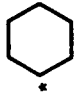
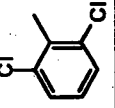
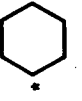
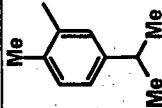
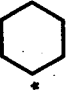
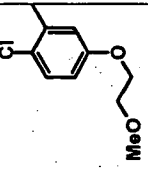
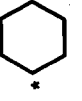
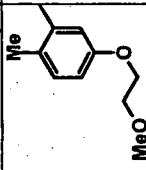
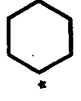
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
102		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	195
103		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	147
104		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	152
105		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	160
106		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	287

255

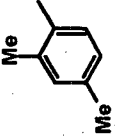
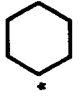
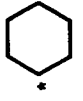
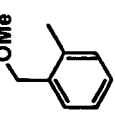
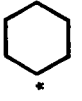
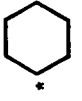
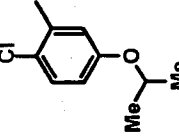
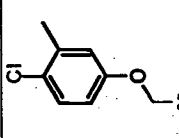
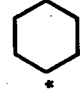
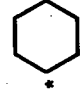
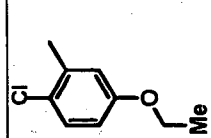
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
107		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	138
108		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	152
109		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	147
110		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	176

28

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
111		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	185
112		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	158
113		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	172
114		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	157
115		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	142
116		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CHOMe	H	205

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
117		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1	C(Me) ₃ enantiómero (S)	H	- Cl	N	CH	H	130
118		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	173
119		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	162
120		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	152
121		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	144
122		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			- Cl	N	CH	H	134

212

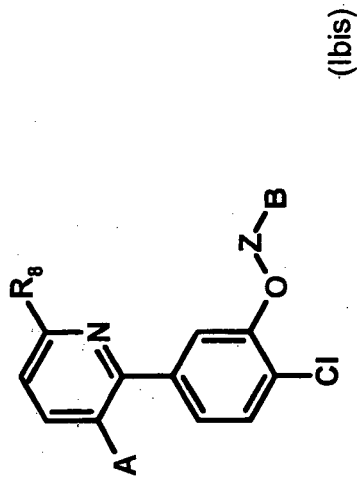
N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
123		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	N	H	135
124		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	140
125		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	148
126		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	N	H	122
127		(CH ₂) ₃	NMe ₂	1		H	-Cl	N	N	H	141

219

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
128		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0	*		- Cl	N	CH	H	115
129		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0	*		- Cl	N	N	NH ₂	138
130		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0	*		- Cl	N	N	NH ₂	158
131		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0	*		- Cl	N	CH	H	144
132		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0	*		- Cl	N	CH	H	160
133		CH ₂ (CHF)CH ₂	NMe ₂	0	*		- Cl	N	CH	H	158

N°	A	Z	B	P	R ₁	R ₂	W	X	Y	U	Punto de Fusión (°C)
134		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	155
135		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	H	274
136		(CH ₂) ₃	NMe ₂	0			-Cl	N	CH	NHMe	155

TABLA DE COMPUESTOS



R₈ representa

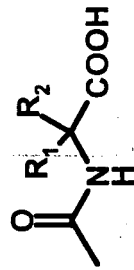
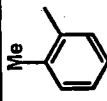
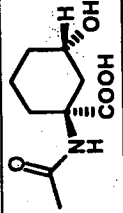
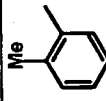
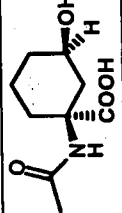
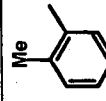
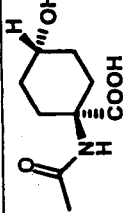
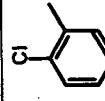
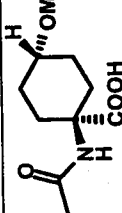
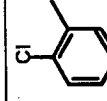
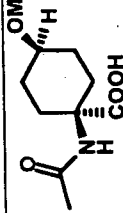
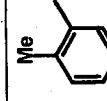
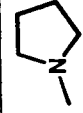
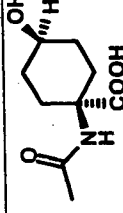
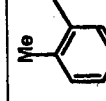
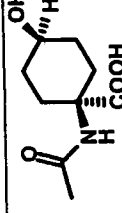
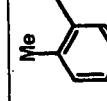
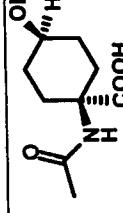


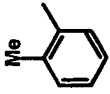
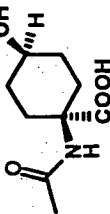
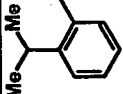
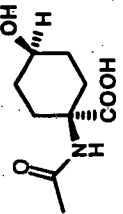
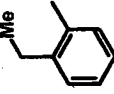
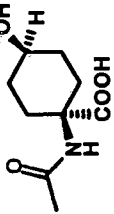
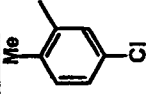
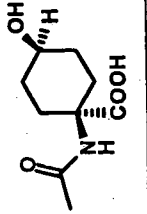
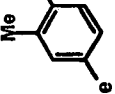
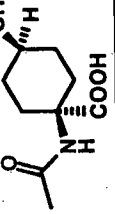
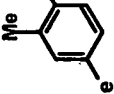
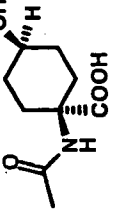
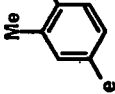
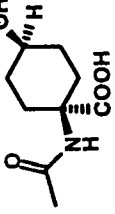
TABLA II

N°	A	Z	B	R ₈	Punto de Fusión (°C)
137	<chem>Cc1ccccc1</chem>	(CH ₂) ₃	NMe ₂	<chem>CC(=O)N[C@H]1C[C@@H](C(=O)O)[C@H](O)C1</chem>	170
138	<chem>Cc1ccccc1Cl</chem>	(CH ₂) ₃	NMe ₂	<chem>CC(=O)N[C@H]1C[C@@H](C(=O)O)[C@H](O)C1</chem>	166

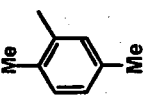
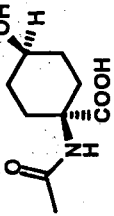
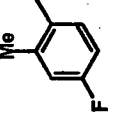
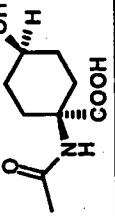
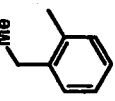
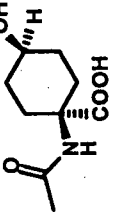
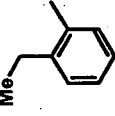
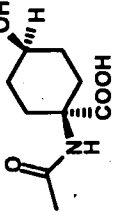
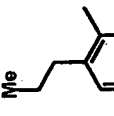
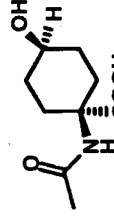
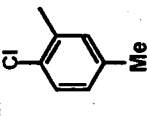
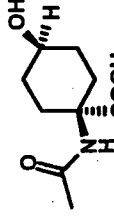
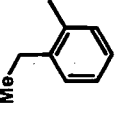
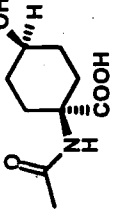
222

N°	A	Z	B	R ₆	Punto de Fusión (°C)
139		(CH ₂) ₃	NMe ₂		180-190
140		(CH ₂) ₃	NMe ₂		190-200
141		(CH ₂) ₃	NMe ₂		160
142		(CH ₂) ₃	NMe ₂		>250
143		(CH ₂) ₃	NMe ₂		>250
144		(CH ₂) ₂			150
145		(CH ₂) ₃	NMeEt		160
146		(CH ₂) ₄	NMe ₂		148

223

N°	A	Z	B	R ₈	Punto de Fusión (°C)
147		(CH ₂) ₃	NEt ₂		158
148		(CH ₂) ₃	NMe ₂		162
149		(CH ₂) ₃	NMe ₂		170
150		(CH ₂) ₃	NMe ₂		167-170
151		(CH ₂) ₃	NMe ₂		202
152		(CH ₂) ₃	NMeEt		178
153		(CH ₂) ₃	NEt ₂		162

221

N°	A	Z	B	R ₈	Punto de Fusión (°C)
154		(CH ₂) ₃	NMe ₂		174
155		(CH ₂) ₃	NMe ₂		170-175
156		(CH ₂) ₃	NMePr		138
157		(CH ₂) ₃	NMeEt		145
158		(CH ₂) ₃	NMe ₂		150
159		(CH ₂) ₃	NMe ₂		165
160		CH ₂ CH(Me)CH ₂	NMe ₂		158

225

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos con vistas a determinar las propiedades de los compuestos de la invención, en particular con:

- un análisis *in vitro* de movilización cálcica intracelular (análisis FlipR) poniendo en juego a antagonistas de Urotensina II (los compuestos de la presente invención) del receptor GPR14 humano,
- un análisis funcional de la contracción de anillos aórticos de rata poniendo igualmente en juego a antagonistas de Urotensina II representados por los compuestos de la presente invención.

10

Estos dos análisis se describen a continuación:

1. Protocolo FlipR (Fluorometric Imaging Plate Reader, en inglés)

15 1.1 Objetivo

El objetivo es medir la activación del Receptor GPR14 por Urotensina II humana.

1.2. Principio del Análisis

20

El GPR14 es un receptor de 7 dominios transmembrana acoplados Gq. Su activación por un ligando específico provoca un aumento de Ca^{2+} en la célula mediante la vía PLC (Fosfolipasa C), IP3 (Inositol-1,4,5-trifosfato) DAG (Diacilglicerol). El aumento de Ca^{2+} en la célula se mide con ayuda de la sonda permeante Fluo4AM (sonda monoexcitación, monoemisión) que se une al Ca^{2+} libre y emite a 520 nm. La sonda libre no es fluorescente en ausencia de Ca^{2+} .

25

1.3. Protocolo

30 Plan de la experiencia

35

- 1) Siembra de las células de J-1 (Día-1) o J-2
- 2) Incorporación/carga (J0) de la sonda (1 h)
- 3) Adición de los productos al FlipR y medición
- 4) Adición del ligando al FlipR y medición en presencia de los productos
- 5) Tratamiento y exportación de datos

226

Células CHOGR14

- Las células se cultivan en medio completo en Flask T225. Para las experiencias, las células se traspasan en 200 µl de medio de cultivo en placas de 96 pozos negros de fondo transparente a razón de 60.000 células/pozo para una utilización de J+1 o 40.000 células /pozo para una utilización de J+2.

Incorporación de Fluo 4 M

- 10 Se prepara Fluo-4AM 20 mM, después se toman alícuotas (50 µl) y se conservan a -20°C protegidas de la luz. Se prepara igualmente una disolución de ácido plurónico de 200 mg/ml en DMSO (se conserva una semana a temperatura ambiente protegida de la luz).

- 15 Las células se cargan con la mezcla Fluo-4AM + ácido plurónico (alícuota de 50 µl + 50 µl de ácido plurónico) diluida al 1/100 en el tampón de medición.

Después de un lavado de los pozos por 150 µl de tampón de medición (cf anexo), las células se cargan a continuación de la siguiente manera:

- 20
- reparto de 100 µl de tampón de medición en cada pozo
 - adición de 10 µl de mezcla Fluo-4AM + ácido plurónico diluido al 1/100.

Las células se incuban 1 h a 37°C protegidas de la luz, en una incubadora, en presencia de 5% de CO₂.

- 25 Las células se lavan a continuación 3 veces por 150 µl de tampón de medición para eliminar el exceso de sonda. Se adiciona un volumen de 150 µl de tampón a cada pozo al final del lavado.

- 30 Después de una incubación de las placas, 20 min, a temperatura ambiente, protegidas de la luz, éstas se ponen en el FlipR con vistas a la medición de la fluorescencia.

Se verifica el nivel de incorporación de base de Fluo-4 para cada placa (sd < 10%) antes de la primera inyección.

227

Después de una estabilización de la señal de base, se inyectan los compuestos inhibidores de GPR14 por el FlipR en un volumen de 50 µl a partir de una placa de dilución realizada en Biomek 2000 en tampón de medición. Se vuelve a añadir la Urotensina II (3 nM final, concentración igual al CE₅₀) en un volumen de 50 µl por

5 FlipR sobre las células a partir de una placa patrón 15 nM diluida en el tampón de medición. La grabación de los datos se realiza en continuo durante la duración total de la experiencia.

1.4. Análisis de los datos

10

Para cada placa, se normaliza la fluorescencia de base antes de la inyección de los compuestos, por la función « corrección de uniformidad espacial » de FlipR. Los valores de fluorescencia medidos justo antes de la inyección de Urotensina II (mín) así como de las de la fluorescencia medida en el pico del efecto de la Urotensina II (máx)

15 se exportan en Excel. En cada placa, se trata una serie de pozos con Urotensina sola en ausencia de compuesto inhibidor. Los valores de fluorescencia mín y máx para estos pozos son medios y permiten definir el 100 % del efecto de la Urotensina II. Los porcentajes de inhibición calculados para cada concentración de inhibidor se calculan de la siguiente manera:

20

- para cada pozo Uro II (Urotensina II) + inhibidor, cálculo del valor delta del producto = máx – mín
- para los pozos Uro II sola, cálculo del valor delta UroII (máx medio – mín medio)

25

El porcentaje de inhibición para cada concentración de producto se calcula como se describe a continuación:

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 \times (\text{delta Uro II} - \text{delta producto}) / \text{delta UroII}$$

30

35

228

1.5. Anexo

Composición del tampón de medición (en agua desmineralizada para preparar extemporáneamente)

	Qsp 500 ml	QSP 1l	QSP 2 l
HBSS	50 ml	100 ml	200 ml
MgSO ₄ 19,72 g/l	5 ml	10 ml	20 ml
Hepes	2,38 g	4,76 g	9 52 g
Na ₂ CO ₃ 35 g/l	5 ml	10 ml	20 ml
CaCl ₂ 14,7 g/l	5 ml	10 ml	20 ml
BSA 10%	50 ml	100 ml	200 ml

HBSS = Hanks' Balanced Salt Solution

5 BSA = Albúmina de Suero Bovino

Las diferentes disoluciones salinas se pueden conservar almacenadas 2 meses a 4°C.

Ajustar el volumen de H₂O y añadir el probenecid disuelto en la sosa 1 N

+ Probenecid	0,355 g en 5 ml de NaOH 1N	0,71 g en 10 ml de NaOH 1N	1,42 g en 20 ml de NaOH 1N
--------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

10

Verificar el pH 7,4.

1.6. Material

- 15
- Urotensina II humana (Bachem H-4768)
Fluo-4AM (Molecular Probes (F14202 5 x 1 mg)
Probenecid (Sigma P8761 100 g)
Ácido Plurónico (Molecular Probes P6867)
HBSS 10x (Gibco 14185-045)
- 20
- HEPES (ácido) (Sigma H3375)
Carbonato de sodio (Sigma S7795) Na₂CO₃
Sulfato de magnesio (Sigma M7774) MgSO₄
Cloruro de calcio (Sigma C5080) CaCl₂
Puntas negras (Molecular Devices 9000-0549)
- 25
- Placas negras de 96 pozos (Beckton Dickinson 356640)
DMSO (Sigma D 5879)

1.7. Resultados

Los compuestos analizados tienen un IC50 en el análisis FlipR inferior a 10.000 nM. Algunos de estos compuestos tienen un IC50 en el análisis FlipR inferior a 100 nM. Como ejemplos, los compuestos n° 18, 34, 37, 58, 61, 65, 66, 67, 70, 71, 75, 79, 120, 123, 129 de la tabla presentan los CI50 de 19, 25, 72, 28, 9, 32, 4,2, 13, 32, 24, 21, 31, 16, 4,2 y 15 nM, respectivamente.

2. Contracción de Aorta de Rata

10

2.1. Protocolo.

Se anestesian ratas macho Sprague-Dawley (400-500 g; C. River, Francia) con pentobarbital sódico al 6% (Ceva Santé Animale) por inyección intraperitoneal (0,4-0,5 ml), después se les practica la eutanasia por exsanguinación. Las aortas extraídas, limpias y liberadas del endotelio se cortan en 4 anillas de 0,2-0,3 cm aproximadamente. Cada fragmento se pone en una cuba de órganos aislados conteniendo 20 ml de una disolución de Krebs de la siguiente composición (mM): NaCl 118; KCl 4,7; MgCl₂ 1,2; CaCl₂ 2,6; NaHCO₃ 25; glucosa 11,1; (pH = 7,4).

El tejido, mantenido a 37° y aireado por una corriente de carbógeno (95% de O₂-5% de CO₂), se une a un captador isométrico Grass FT03 con una tensión basal de 2 g y conectado a un amplificador Gould serie 6600 que permite la grabación de variaciones de tensión. La adquisición de datos se hace automáticamente en un PC Compaq hp gracias al programa IOX (versión 2.2) de la compañía Emka.

Después de 60 min de estabilización, se analiza la viabilidad de la preparación por una preestimulación con 60 mM de KCl. Se repite esta contracción una segunda vez y la tensión desarrollada servirá de referencia (100 %) para normalizar la respuesta a la Urotensina II.

La curva concentración-respuesta contráctil a la Urotensina II se construye entonces de manera acumulativa hasta la obtención de una respuesta máxima.

Se realiza una sola curva concentración-respuesta debido a los efectos de insensibilización inducidos por la Urotensina II.

Los antagonistas o el vehículo (DMSO al 0,15 % máximo) se añaden en la cuba 30 min antes que el agonista.

35

2.2. Compuesto

La urotensina II humana proviene de Bachem Ltd (UK) y se disuelve en BSA al 0,1 %.

5 2.3. Análisis de datos

Las respuestas se expresan en % de la contracción máxima observada con KCl. Los resultados representan la media $\pm$ sem de las respuestas individuales. N corresponde al número de animales por lote.

- 10 El análisis de las curvas sigmoideas utilizando el programa Everstat (De Lean A, Munson PJ, Rodbard D., Am J Physiol 1.978 ;235(2) :E97-102.), ha permitido determinar los CE_{50} (concentración que produce el 50% de la respuesta máxima) y los E_{max} (efecto máximo).

- 15 Para evaluar el poder de los antagonistas a partir de una sola concentración, se han calculado los pK_b según la ecuación: $pK_b = -\log[\text{antagonista}]M + \log(\text{concentración-ratio} - 1)$ (Furchgott RF, Blaschko H, Muscholl E, editores. Handbook of Exp Pharmacol, Catecholamines, Springer, Berlin Heidelberg Nueva York; 1.972; 33:283-335) donde la concentración-ratio es el CE_{50} del agonista en presencia del antagonista
- 20 dividido por el CE_{50} del agonista en ausencia del antagonista.

Si se analizan varias concentraciones de antagonista, el pA_2 ($\pm$ límites de confianza) se calcula por el método gráfico de Schild (Arunlakshana O and Schild HO, Br J Pharmacol, 1.959;14:48-58).

25 2.4. Resultados

- Los compuestos analizados tienen un pK_b comprendido entre 5,5 y 8,15. Como ejemplos, los compuestos n° 18, 34, 37, 58, 61, 65, 66, 67, 70, 71, 75, 79, 120, 123, 129 de la tabla presentan un pK_b de 6,5 ; 7,1; 7,5; 6,6; 7,1; 6,5; 6,7; 6,7; 6,2; 6,3; 6,6;
- 30 6,8; 7,1; 6,5; 6,8 respectivamente.

Los compuestos según la invención se pueden utilizar pues para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de los receptores de Urotensina II.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto los medicamentos que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal de adición de este último de un ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

- 5 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, especialmente en el tratamiento y/o la prevención de: insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia y fibrosis cardíaca, enfermedades coronarias y aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, hipertensión portal, reestenosis posangioplastia, insuficiencias renales y más en particular agudas y
- 10 crónicas de origen diabético y/o hipertenso, diabetes, inflamación en general, fibrosis en general y aneurismas.

Estos medicamentos encuentran igualmente su empleo en terapéutica, en el tratamiento y/o la prevención de trastornos de sistema nervioso central, incluyendo especialmente enfermedades neurodegenerativas, accidentes vasculares cerebrales,

15 estrés, ansiedad, agresividad, depresión, esquizofrenia o incluso enfermedades del sueño.

Los medicamentos que comprenden los compuestos antagonistas de Urotensina II tales como los compuestos según la invención encuentran igualmente su empleo en terapéutica, en el tratamiento y/o la prevención de vómitos.

- 20 Estos medicamentos encuentran igualmente su empleo en terapéutica en el tratamiento de ciertos tumores malignos.

Estos medicamentos encuentran igualmente su empleo en terapéutica, en el tratamiento y/o la prevención del asma y enfermedades respiratorias.

- 25 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 30 Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la materia.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para administración

- 35 oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal,

intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de la fórmula (I) anterior o su sal, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriores.

5

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como: comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, formas de administración: sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal e implantes. Para aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

10

Como ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención bajo la forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

15

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
20 Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

20

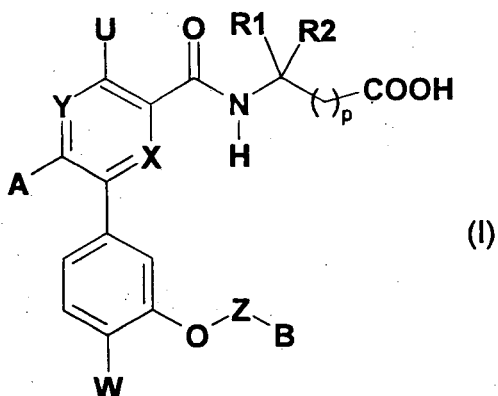
La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de un compuesto según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que responden a la fórmula (I):

5



en la que:

10

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón $-\text{CR}_3-$, donde R_3 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi;

15

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR_7 donde R_7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

A representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo eventualmente sustituido;

20

W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo;

25

Z representa un enlace, un grupo cicloalquileno o un grupo alquileno eventualmente sustituido por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, hidroxilo y alcoxi;

B representa:

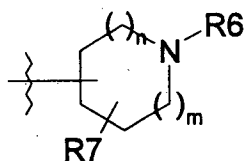
- bien un grupo $-\text{NR}_4\text{R}_5$, donde R_4 y R_5 representan independientemente el

234

uno del otro un grupo: alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R4 y R5 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo,

- bien un heterociclo de la fórmula siguiente:

5



donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R6 y R7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo;

10

R1 y R2 representan:

- bien independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-\text{CH}_2\text{-indolilo}$, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxí y $-\text{O-CO-alquilo}$, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno,

15

- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxí, alcoxi, $-\text{O-CO-alquilo}$ y acilo;

20

25

p representa un número entero igual a 0 ó 1;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

30

235

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₃-, donde R₃ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi;

5 sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇, donde R₇ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

10 sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

4. Compuestos según la reivindicación 1, en los que A representa un grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo elegido entre los grupos: fenilo, benzodioxolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando
15 dicho grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo eventualmente sustituido en posiciones cualesquiera por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: ciano, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi, -O-(CH₂)_p-O-alquilo, halogenoalcoxi, -NRR', -NR-CO-alquilo, -SO- y -SO₂-alquilo, donde R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y p es
20 un número entero comprendido entre 1 y 5;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

5. Compuestos según la reivindicación 1, en los que W representa un átomo de
25 halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo;

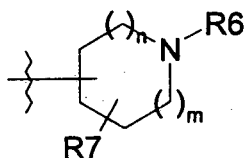
sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

6. Compuestos según la reivindicación 1, en los que Z representa un enlace, un grupo
30 cicloalquileo o un grupo alquileo eventualmente sustituido por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo, hidroxilo y alcoxi;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

7. Compuestos según la reivindicación 1, en los que B representa un grupo -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo: alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R₄ y R₅ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, tal como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo, sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

8. Compuestos según la reivindicación 1, en los que B representa un heterociclo de la fórmula siguiente:



donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

20

9. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R₁ y R₂ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o -CH₂-indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxilo y -O-CO-alquilo, siendo al menos uno de R₁ o R₂ diferente de un átomo de hidrógeno,

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

30

10. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico

237

eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi, -O-CO-alquilo y acilo;

5 sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

11. Compuestos según la reivindicación 1, en los que:

10 X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR₃-, donde R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇, donde R₇ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

15 A representa un grupo: arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo elegido entre los grupos: fenilo, benzodioxolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirazolilo y pirrolidinona, estando dicho grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituido en posiciones cualesquiera por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: ciano, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi, -O-(CH₂)_p-O-alquilo,
20 halogenoalcoxi, -NRR', -NR-CO-alquilo y -SO₂-alquilo, donde R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y p es un número entero comprendido entre 1 y 5;

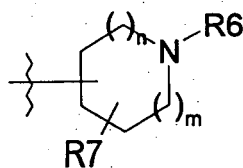
25 W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo;

Z representa un enlace o un grupo alquilenos eventualmente sustituido por al menos un grupo elegido entre un átomo de halógeno y los grupos alquilo e hidroxilo;

30 B representa:

- bien un grupo -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo, hidroxialquilo o bien R₄ y R₅ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, tal como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo,

35 • bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



5 donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R6 y R7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo;

R1 y R2 representan:

10 • bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-\text{CH}_2$ -indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos hidroxilo, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno,

15 • bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropiranilo, piperidina, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre los grupos: alquilo, hidroxilo y alcoxi;

20 p representa un número entero igual a 0 ó 1;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

25

12. Compuestos según la reivindicación 1, en los que:

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

30

A representa un grupo: fenilo, piridinilo o pirrolidinona, sustituido en posiciones cualesquiera por 1 ó 2 grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, trifluorometilo, metoxi y N,N-dimetilamina;

239

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇, donde R₇ es un átomo de hidrógeno;

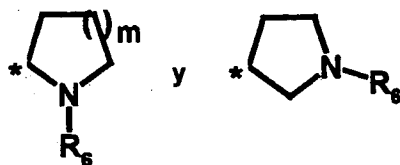
5 W representa un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

Z representa un enlace o un grupo alquileo eventualmente sustituido por un grupo metilo;

10 B representa:

- bien un grupo -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo o bien R₄ y R₅ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones,

- bien los heterociclos de la fórmula siguiente:



15

donde $m = 1$ ó 2 y R₆ representa un grupo etilo o metilo;

R₁ y R₂ representan:

20 • bien, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo isopropilo, tercbutilo,

- bien R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, tetrahidropiraniolo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho grupo cicloalquilo

25 eventualmente sustituido en las posiciones 3 y 4 por un grupo: metilo, hidroxilo o metoxi o uno o dos átomos de halógeno,

p representa 0 ó 1;

30 sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

13. Compuestos según al menos una de las reivindicaciones precedentes, en los que:

X representa un átomo de nitrógeno e Y un grupo CH;

5 A representa un grupo fenilo o piridinilo, sustituido en las posiciones 2, 4, 5 y 6 por uno o dos grupos elegidos entre un átomo de halógeno, tal como cloro o flúor y los grupos alquilo, tales como: metilo, etilo o isopropilo, trifluorometilo, metoxi y N,N-dimetilamina;

10 U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR₇, donde R₇ es un átomo de hidrógeno;

W representa un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

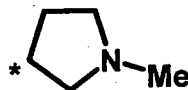
15 Z representa un enlace o un grupo: etileno, propileno o metilpropileno;

B representa:

- bien un grupo -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo: metilo, etilo o propilo o forman juntos con el átomo de nitrógeno

20 al que están unidos un ciclo de 5 ó 6 eslabones,

- bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



25 R₁ y R₂ representan:

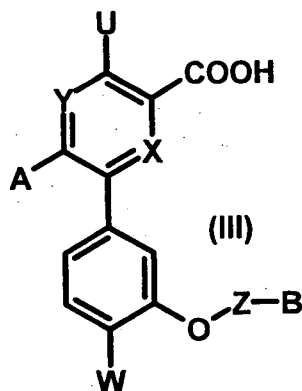
- bien R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ un grupo isopropilo, tercbutilo, soportando el átomo de carbono los grupos R₁ y R₂, que adoptan la configuración absoluta S,

30 • bien R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo y adamantilo, estando dicho grupo cicloalquilo eventualmente sustituido en las posiciones 3 y 4 por un grupo: metilo, hidroxilo o metoxi.

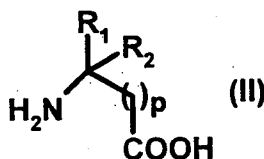
p representa 0 ó 1;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

- 5 14. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III):



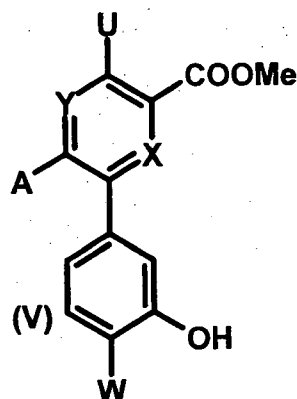
- 10 en la que X, Y, Z, W, A y B son tal como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (II):



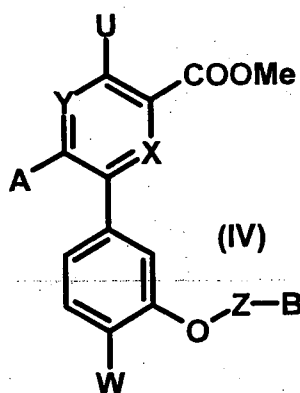
- 15 en la que p, R1 y R2 son tal como se define en la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento, una base orgánica débil y un disolvente polar aprótico a temperatura ambiente.

15. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende las etapas siguientes:

a) reacción de un compuesto de fórmula (V):



- en la que X, Y, W y A son tal como se define en la reivindicación 1,
 -bien con un derivado clorado Cl-Z-B en presencia de una base mineral débil en un
 5 disolvente polar aprótico a una temperatura comprendida entre 80°C y 100°C.
 -bien con un alcohol de fórmula HO-Z-B en presencia de trifenilfosfina,
 azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y una cantidad catalítica de base orgánica
 débil, a 0°C, en un disolvente aprótico,
 con Z y B tal como se define para la reivindicación 1,
 10 con el fin de obtener el compuesto de fórmula (IV):



- en la que X, Y, W, A, Z y B son tal como se define en la reivindicación 1,
 15 b) saponificación de dicho compuesto de fórmula (IV) con ayuda de una base
 mineral fuerte en una mezcla de agua/metanol mantenida a temperatura
 ambiente o calentada a reflujo, después de acidificación, con el fin de obtener
 un compuesto de fórmula (III) tal como se define en la reivindicación 14;
 c) reacción de dicho compuesto (III) con un compuesto de fórmula (II) tal como se
 20 define en la reivindicación 14.

16. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal de adición de este compuesto de un ácido farmacéuticamente aceptable o incluso un hidrato o un solvato.

5

17. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal de adición de este compuesto de un ácido farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

18. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de: insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia y fibrosis cardíaca, enfermedades coronarias y aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica y pulmonar, reestenosis posangioplastia, insuficiencias renales agudas y crónicas de origen diabético y/o hipertenso, diabetes, inflamación, fibrosis y aneurismas, trastornos del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades neurodegenerativas, accidentes vasculares cerebrales, estrés, ansiedad, agresividad, depresión, esquizofrenia o incluso enfermedades del sueño y tumores malignos o enfermedades respiratorias, asma.

20

19. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de los vómitos;

25

20. Utilización de un antagonista de urotensina II para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de los vómitos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2007/001357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/60 C07D241/10 C07D401/04 A61K31/435 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/073634 A2 (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS INC [US]; WU CHENGDE [US]; ANDERSON ERIC C [U] 2 September 2004 (2004-09-02) claims 1,4,5	1-20
A	WO 2004/078114 A2 (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS INC [US]; WU CHENGDE [US]; ANDERSON C ERIC [U] 16 September 2004 (2004-09-16) page 3, lines 1-29 claim 1	1-20
A	WO 03/051850 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; WILSTERMAN JOHAN MICHAEL) 26 June 2003 (2003-06-26) page 1, lines 5-9 claim 1	1-20
-/--		

☒ 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

7 janvier 2008

Date of mailing of the international search report

16/01/2008

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

SAMSAM BAKHTIARY, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/001357

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 856 684 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]) 31 December 2004 (2004-12-31) page 21, lines 1-19 claim 1	1-20

246

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

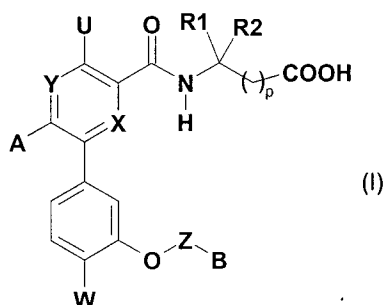
PCT/FR2007/001357

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004073634	A2	02-09-2004	AU 2004212985 A1 CA 2515780 A1 EP 1610753 A2 JP 2006519785 T	02-09-2004 02-09-2004 04-01-2006 31-08-2006
WO 2004078114	A2	16-09-2004	AU 2004218456 A1 CA 2517166 A1 EP 1603884 A2 JP 2006519258 T	16-09-2004 16-09-2004 14-12-2005 24-08-2006
WO 03051850	A	26-06-2003	AU 2002352420 A1	30-06-2003
FR 2856684	A	31-12-2004	AU 2004251914 A1 BR PI0411762 A CA 2528619 A1 CN 1832945 A EP 1641758 A2 WO 2005000817 A2 JP 2007514638 T KR 20060025191 A MX PA05014222 A US 2006189664 A1	06-01-2005 08-08-2006 06-01-2005 13-09-2006 05-04-2006 06-01-2005 07-06-2007 20-03-2006 13-03-2006 24-08-2006

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 0607283 11/08/2006 FR	(51) Int Cl: C07D 231/060 (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) JEAN-MICHEL ALTENBURGER Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 11/03/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 09/08/2007 No. de solicitud PCT/fr2007/001357	(87) Publicación internacional Fecha: 21/02/2008 N° publicación: WO 2008/020124 A1
(54) Titulo: DERIVADOS DE 5,6-BISARIL-2-PIRIDIN-CARBOXAMIDA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE UROTENSINA II	

Reivindicación(es):

1. Compuestos que responden a la fórmula (I):



en la que:

X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR3-, donde R3 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi;

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo NHR7 donde R7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

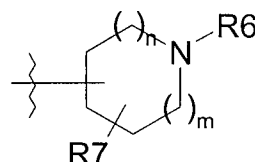
A representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo eventualmente sustituido;

W representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo halogenoalquilo;

Z representa un enlace, un grupo cicloalquileo o un grupo alquileo eventualmente sustituido por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, hidroxi y alcoxi;

B representa:

bien un grupo -NR₄R₅, donde R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un grupo: alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo o bien R₄ y R₅ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 ó 6 eslabones, como un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo, bien un heterociclo de la fórmula siguiente:



donde m y n representan independientemente el uno del otro 0, 1 ó 2 y donde R6 y R7 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o cicloalquilo;

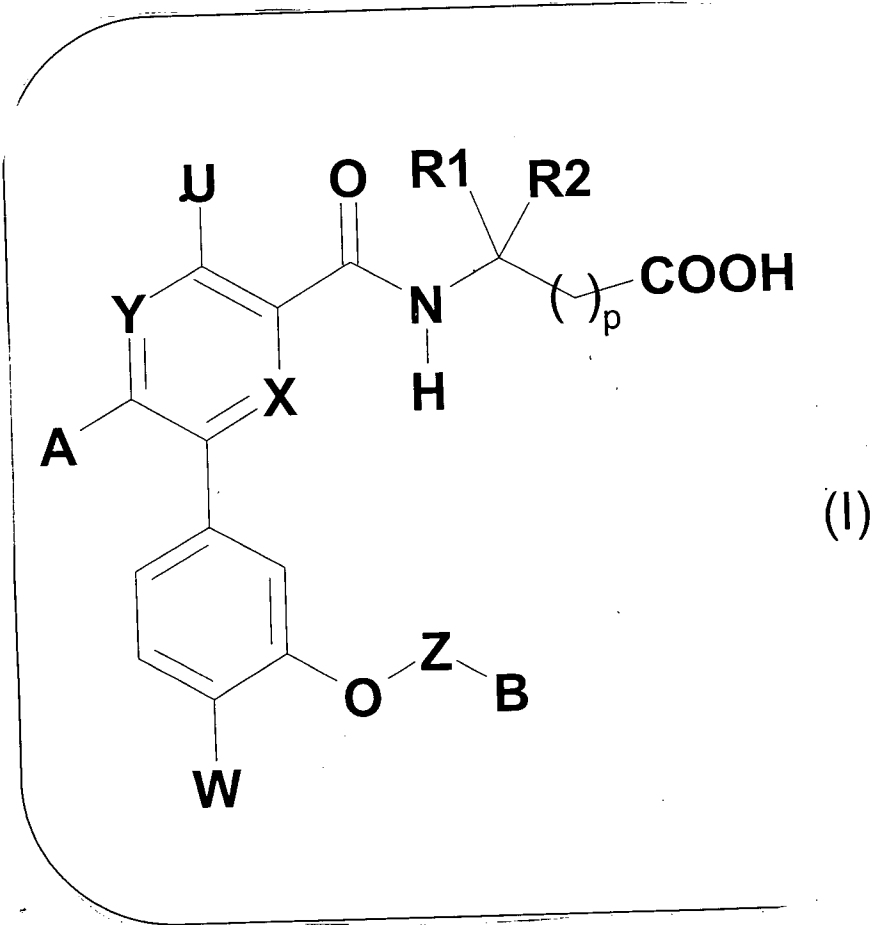
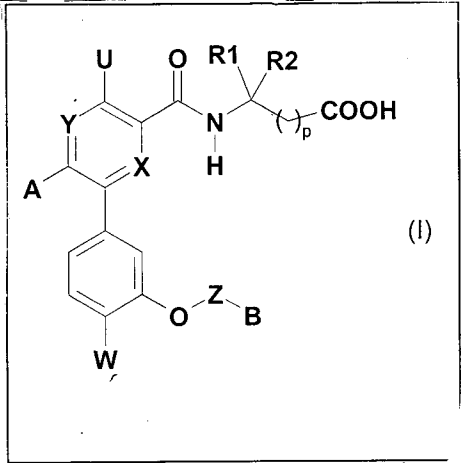
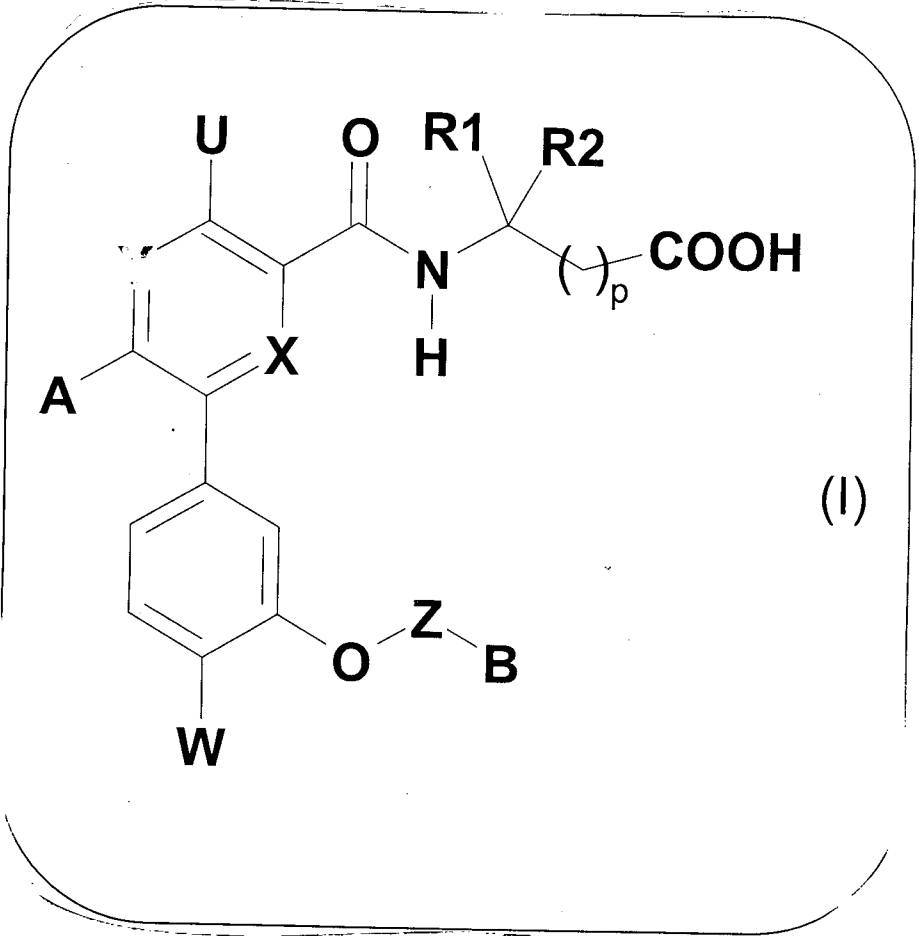
R1 y R2 representan:

- bien independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-CH_2$ -indolilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, hidroxi y $-O-CO$ -alquilo, siendo al menos uno de R1 o R2 diferente de un átomo de hidrógeno,
- bien R1 y R2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un sistema mono o policíclico elegido entre: cicloalquilo, indanilo, tetrahidropirano, piperidina, tetrahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.1]nonilo y adamantilo, estando dicho sistema mono o policíclico eventualmente sustituido, en una posición cualquiera (incluida en un átomo de nitrógeno, si hay) por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y los grupos: alquilo, fluoroalquilo, hidroxi, alcoxi, $-O-CO$ -alquilo y acilo;

p representa un número entero igual a 0 ó 1;

sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y representan independientemente el uno del otro un átomo de nitrógeno o un eslabón -CR3-, donde R3 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi; sus sales, sus hidratos o solvatos así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.



SECRET
CONFIDENTIAL
Resolución 20245 del 19 de mayo de 2010
INstituto de Defensa Nacional

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 28245

(29/05/2009)

Por la cual se concede un registro

Radicación No 08 218289

LA JEFE DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

En ejercicio de sus facultades legales, y

CONSIDERANDO

Que la solicitud de Registro de la Marca que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Conceder el registro de :

LA MARCA MIXTA EUROPIEL(SEGUN MODELO ADJUNTO)

PARA DISTINGUIR PRENDAS DE VESTIR Y CALZADO.

Productos comprendidos en la clase 25 de la Edición Número 9 de la

Clasificación Internacional de Niza.

Diez (10) años contados a partir de la fecha de la presente resolución

VIGENCIA

C.I. INTIMA EXPRESS S.A.

MEDELLIN,ANTIOQUIA,COLOMBIA

CRA. 78 NO. 41-07

ARTICULO SEGUNDO: Asignar número de certificado al derecho concedido, previa anotación en el Registro de la Propiedad Industrial.

ARTICULO TERCERO: Notifíquese personalmente al(a) doctor(a) SERGIO RESTREPO GIRALDO apoderado del titular, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella proceden los recursos de reposición ante el Jefe de la División de Signos Distintivos y el de apelación para ante el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, interpuestos dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a la fecha de su notificación.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE.

Dado en Bogotá D.C., el 29-Mayo-2009

LA JEFE DE DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

Ligia Matilde Atehortúa Jimenez

Apoderado: SERGIO RESTREPO GIRALDO

Dirección: CARRERA 78 No 41-07

Ciudad: MEDELLIN COLOMBIA

ren11



248

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,095
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010565- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 16:50:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 252

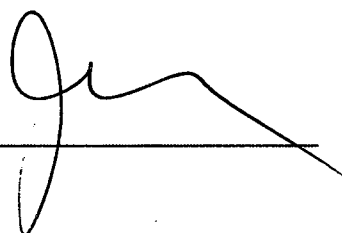
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14775-841-086-3

249

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 6,378
FECHA : ENERO 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010565- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 16:50:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 252

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218992	26/01/2009	22,555,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	111,000.00
12		MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cd 14775-841.0863

250

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 8,096
FECHA : FEBRERO 2 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010565-00000-0000

Fecha: 2009-02-04 16:50:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 252

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19779104	02/02/2009	29,003,000.00

***** CONCEPTO *****

U	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 21 CERTIFICACIONES	12,000.00
TOTAL :		\$ -12,000.00

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Cdo 14775-841-0863

251

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,130
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010565- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 16:50:39 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 252

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR
			1,000.00
TOTAL :			\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14775-841-0863

252

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,131
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010565- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 16:50:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 252

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ANO ANTR
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ado 14775-841080-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010565- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 16:50:39

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 252

nercio
ENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

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 []

SANDRA B. DEIBOL
Firma Responsable

Fecha FC 12-04-09

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

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

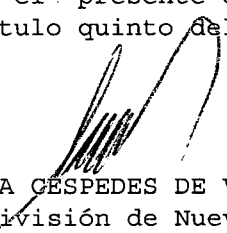
REFERENCIA	Radicación No.	9 10565
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/001357
	Fecha inicio fase nacional	11/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3917

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 ABR. 2009
adpall