



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 294 330**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/048** (2006.01) **A61K 31/4355** (2006.01)  
**A61K 31/4402** (2006.01) **A61K 31/4406** (2006.01)  
**A61K 31/4453** (2006.01) **A61K 31/439** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01) **A61P 25/06** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01) **A61P 25/14** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01) **A61P 25/30** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01) **A61P 1/16** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03767117 .9**

86 Fecha de presentación : **01.08.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1558252**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **Derivados de furo[2,3-b]piridina sustituidos.**

30 Prioridad: **02.08.2002 US 400852 P**  
**20.03.2003 US 456332 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2008**

73 Titular/es: **Merck & Co., Inc.**  
**126 East Lincoln Avenue**  
**Rahway, New Jersey 07065-0907, US**

72 Inventor/es: **Toupençe, Richard, B.;**  
**Debenham, John, S.;**  
**Goulet, Mark, T.;**  
**Madsen-Duggan, Christina, B.;**  
**Walsh, Thomas, F. y**  
**Shah, Shrenik, K.**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 294 330 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de furo[2,3-b]piridina sustituidos.

5 **Antecedentes de la invención**

La marihuana (*Cannabis sativa L.*) y sus derivados se han usado durante siglos para propósitos medicinales y de recreación. Un ingrediente principal activo en la marihuana y hachís se ha determinado que es  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC). La investigación detallada ha revelado que la acción biológica de  $\Delta^9$ -THC y otros miembros de la familia cannabionidese se producen mediante dos receptores acoplados a proteína G llamados CB1 y CB2. El receptor CB1 se encuentra principalmente en el sistema nervioso central y periférico y hasta cierto punto menor en menor grado en varios órganos periféricos. El receptor CB2 se encuentra principalmente en tejidos y células linfoides. Se han identificado tres ligandos endógenos para los receptores canabinoides derivados del ácido araquidónico (anandamida, 2-araquidonil glicerol, y 2-araquidonil glicerol éter). Cada uno es un agonista con actividades similares a  $\Delta^9$ -THC, incluyendo sedación, hipotermia, inmovilidad intestinal, antinocicepción, analgesia, catalepsia, anti-emesis, y estimulación del apetito.

Los genes para los receptores cannabionides respectivos están desestabilizados en ratones. Los ratones con inactivación del receptor CB1<sup>-/-</sup> aparecían normales y fértiles. Eran resistentes a los efectos de  $\Delta^9$ -THC y demostraron una fuerte reducción en las propiedades reforzadoras de la morfina y la gravedad del síndrome de abstinencia. También demuestran que reducen la actividad motora e hipoalgesia. Los ratones con inactivación del receptor CB2<sup>-/-</sup> también eran saludablemente sanos y fértiles. No eran resistentes a los efectos mediados por el sistema nervioso central del  $\Delta^9$ -THC. Tenían algunos efectos sobre la activación de células inmunes, reforzando el papel del receptor CB2 en las funciones del sistema inmune.

La excesiva exposición a  $\Delta^9$ -THC conducir a sobrenutrición, psicosis, hipotermia, pérdida de memoria, y sedación. Los ligandos de síntesis específicos para los receptores cannabionides se han desarrollado y han ayudado en la caracterización de los receptores cannabionides: CP55,940 (J. Pharamcol. Exp. Ther. 1988, 247, 1046-1051); WIN55212-2 (J. Pharamcol. Exp. Ther. 1993, 264, 1352-1363); SR141716A (FEBS Lett 1994, 350, 240-244; Life Sci. 1995, 56, 1941-1947); y SR144528 (J. Pharamcol. Exp. Ther. 1999, 288, 582-589). Se ha revisado el potencial farmacológico y terapéutico para los ligandos del receptor cannabinoide (Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 301-313; Ann. Rep. Med. Chem., A. Doherty, Ed.; Academic Press, NY 1999, Vol. 34, 199-208; Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 1529-1538; Trends in Pharma Sci. 2000, 21, 218-224). Existe al menos un modulador de CB1 caracterizado porque un agonista inverso o un antagonista, N-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida (SR141716A), en ensayos clínicos para el tratamiento de trastornos de alimentación en este momento. Existe todavía una necesidad de moduladores potentes de CB1 de bajo peso molecular que tienen propiedades farmacocinéticas y farmacocinéticas adecuadas para uso como compuestos farmacéuticos humanos.

El tratamiento de asma con moduladores del receptor CB 1 (tales como agonistas inversos de CB 1) está apoyado por el hallazgo de que los receptores cannabinoide presinápticos de CB1 median la inhibición de la liberación (en el pulmón de cobayas) (Europ. J. of Pharmacology, 2001, 431 (2), 237-244).

El tratamiento de cirrosis hepática con moduladores del receptor CB 1 está apoyado por el hallazgo que un modulador del receptor CB 1 invertirá la baja presión sanguínea observada en ratas con la cirrosis de hígado inducida por tetracloruro y reducirá el flujo sanguíneo mesentérico elevado y presión de la vena portal (Nature Medicine, 2001, 7 (7), 827-832).

Las patentes de Estados Unidos números 5.624.941, 6.028.084 y 6.509.367, Publicaciones PCT WO 98/43636 y WO 98/43635, y EP-658546 describen pirazoles sustituidos que tienen actividad contra los receptores cannabinoide.

Las publicaciones PCT WO 98/31227 y WO 98/41519 también describen pirazoles sustituidos que tienen actividad contra los receptores cannabinoide.

Las publicaciones PCT WO 98/37061, WO 00/10967, y WO 00/10968 describen diaril éter sulfonamidas que tienen actividad contra los receptores cannabinoide.

Las publicaciones PCT WO 97/29079 y WO 99/02499 describen alcoxi isoindolonas que tienen actividad contra los receptores cannabinoide.

La patente de Estados Unidos número 5.532.237 describe derivados de N-benzoil-indol que tienen actividad contra los receptores cannabinoide.

Las patentes de Estados Unidos números 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.122820 y 5.292.736 describen derivados de aminoalquilindol que tienen actividad contra los receptores cannabinoide.

La publicación PCT WO 01/58869 describe moduladores del receptor cannabinoide de pirazoles, pirroles e imidazol útiles para tratar trastornos asociados a la activación de leucocitos del sistema respiratorio y no respiratorio.

## ES 2 294 330 T3

Los documentos US 6.355.631, US 6.479.479 y las publicaciones PCT WO 01/64632, 01/64633, y 01/64634 de cesión con la presente a Aventis y que se refiere a derivados de azetidina como antagonistas cannabinoideos.

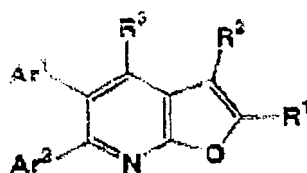
Otros compuestos moduladores del receptor cannabinoide se describen en los documento WO 01/70700, WO 02/076949; WO 03/026647; WO 03/026648; WO 03/027069; WO 03/027076; y WO 03/027114.

Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor cannabinoide-1 (CB 1) y son útiles en el tratamiento, prevención y supresión de enfermedades mediadas por el receptor cannabinoide-1 (CB 1). En particular, los compuestos de la presente invención son antagonistas o agonistas inversos del receptor CB 1.

Como tales, los compuestos de la presente invención son útiles como fármacos que actúan de manera central en el tratamiento de psicosis, déficit de memoria, trastornos cognitivos, migraña, neuropatía, neuroinflamatorios incluyendo esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre y las secuencias inflamatorias de encefalitis viral, accidentes cerebro vasculares, y trauma encefálico, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos de movimiento, y esquizofrenia. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de trastornos de abuso de sustancias, particularmente a opiáceos, alcohol, marihuana, y nicotina. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de trastornos de alimentación mediante la inhibición de la excesiva ingesta de alimentos y también son útiles para el tratamiento de estreñimiento y pseudoobstrucción intestinal crónica, así como para el tratamiento de asma y cirrosis hepática.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a derivados furo[2,3-b] piridina novedosos de fórmula general I:



(I)

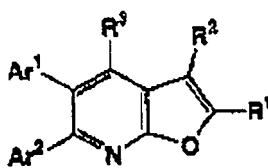
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son antagonistas del receptor Cannabinoide-1 (CB1) y son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades mediadas por el receptor Cannabinoide-1 (CB1). Estos compuestos novedosos son antagonistas selectivos del receptor Cannabinoide-1 (CB1).

La invención también se refiere al uso de estos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de psicosis, déficit de memoria, trastornos cognitivos, migraña, neuropatía, trastornos neuroinflamatorios incluyendo esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre y las secuencias inflamatorias de encefalitis viral, accidentes cerebro vasculares, y trauma encefálico, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos de movimiento, y esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, particularmente a opiáceos, alcohol, marihuana, y nicotina, incluyendo obesidad por cese de fumar o trastornos de alimentación asociadas a excesiva ingesta de alimentos y las complicaciones asociadas a ellos, incluyendo hipertrofia del ventrículo izquierdo, estreñimiento y pseudoobstrucción intestinal crónica, cirrosis hepática y de asma.

La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden uno de los compuestos como ingrediente activo.

### Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula estructural I



(I)

## ES 2 294 330 T3

en la que;

R<sup>1</sup> se selecciona entre:

5

(1) alquilo C<sub>1-10</sub>,

(2) alqueno C<sub>2-10</sub>,

10

(3) alquino C<sub>2-10</sub>,

(4) -CN,

(5) -COR<sup>d</sup>,

15

(6) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>d</sup>,

(7) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO)<sub>n</sub>NR<sup>e</sup>,

20

(8) cicloheteroalquilo,

(9) arilo, y

(10) heteroarilo,

25

en la que alquilo, alqueno, y alquino están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup> y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>;

30

R<sup>2</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

35

(2) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

(3) -COR<sup>d</sup>,

40

(4) alquilo C<sub>1-6</sub>,

(5) alqueno C<sub>2-6</sub>,

(6) alquino C<sub>2-6</sub>,

45

(7) arilo,

(8) aril alquilo C<sub>1-6</sub>,

(9) aril alqueno C<sub>2-6</sub>,

50

(10) heteroarilo,

(11) heteroaril alquilo C<sub>1-6</sub>,

55

(12) heteroaril alqueno C<sub>2-6</sub>,

(13) cicloheteroalquilo,

(14) hidroxilo, y

60

(15) OR<sup>g</sup>,

en la que alquilo, alqueno, y alquino están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>; y arilo, y heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup> y cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup> y oxo;

## ES 2 294 330 T3

R<sup>3</sup> se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,
- 5 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (3) alquil C<sub>1-6</sub> oxi,
- (4) trifluorometilo,
- 10 (5) trifluorometoxi,
- (6) halo, y
- 15 (7) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

en la que alquilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>;

20 R<sup>4</sup> se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,
- 25 (2) alquilo C<sub>1-10</sub>,
- (3) alquenilo C<sub>2-10</sub>,
- (4) alquinilo C<sub>2-10</sub>,
- 30 (5) cicloalquilo,
- (6) cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub>,
- 35 (7) cicloheteroalquilo,
- (8) cicloheteroalquil-alquilo C<sub>1-10</sub>,
- (9) arilo,
- 40 (10) heteroarilo,
- (11) aril-alquilo C<sub>1-10</sub>,
- 45 (12) heteroaril-alquilo C<sub>1-10</sub>,
- (13) -OR<sup>e</sup>,
- (14) -NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,
- 50 (15) NH(CO)OR<sup>e</sup>, y
- (16) -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,

55 en la que alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>;

60 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> están cada uno de ellos seleccionados independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C<sub>1-10</sub>,
- 65 (3) alquenilo C<sub>2-10</sub>,
- (4) alquinilo C<sub>2-10</sub>,

## ES 2 294 330 T3

(5) arilo,

(6) cicloalquilo,

5 (7) heteroarilo

(8) trifluorometilo,

(9)  $-C(O)-R^c$ ,

10 (10)  $-CO_2R^c$ ,

(11)  $-C(O)C(O)OR^c$ ,

15 (12)  $-C(O)C(O)NR^eR^f$ ,

(13)  $-S(O)_mR^c$ , y

20 (14)  $-C(O)N(R^d)S(O)_mR^c$ ,

en la que alquilo, alqueno, alquino, y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^a$ , y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^b$ ,

o  $R^5$  y  $R^6$  juntos forman  $=CH-N(R^e)(R^f)$ ;

25

$Ar^1$  y  $Ar^2$  están seleccionados independientemente entre:

(1) arilo,

30

(2) heteroarilo,

en la que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^b$ ;

35

cada  $R^a$  está seleccionado independientemente entre:

(1)  $-OR^e$ ,

40

(2)  $-NR^dS(O)_mR^c$ ,

(3)  $-NO_2$ ,

45

(4) halógeno,

(5)  $-S(O)_mR^c$ ,

(6)  $-SR^e$ ,

50

(7)  $-S(O)_2OR^e$ ,

(8)  $-S(O)_mNR^eR^f$ ,

55

(9)  $-NR^eR^f$ ,

(10)  $-O(CR^eR^f)_nNR^eR^f$ ,

(11)  $-C(O)R^c$ ,

60

(12)  $-CO_2R^c$ ,

(13)  $-CO_2(CR^eR^f)_nCONR^eR^f$ ,

65

(14)  $-OC(O)R^c$ ,

(15)  $-CN$ ,

## ES 2 294 330 T3

(16)  $-C(O)NR^eR^f$ ,

(17)  $-NR^dC(O)R^c$ ,

5 (18)  $-NR^dC(O)OR^e$ ,

(19)  $-NR^dC(O)NR^dR^e$ ,

10 (20)  $-CR^d(N-OR^e)$ ,

(21)  $CF_3$ ,

(22)  $-OCF_3$ ,

15 (23) cicloalquilo  $C_{3-8}$ , y

(24) cicloheteroalquilo;

20 cada  $R^b$  está seleccionado independientemente entre:

(1)  $R^a$ ,

25 (2) alquilo  $C_{1-10}$ ,

(3) arilo,

(4) aril alquilo  $C_{1-4}$ ,

30 (5) heteroarilo, y

(6) heteroaril alquilo  $C_{1-4}$ ,

35 en la que arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^b$ ;

cada  $R^c$  está seleccionado independientemente entre:

40 (1) hidrógeno,

(2) alquilo  $C_{1-10}$ ,

45 (3) alquenilo  $C_{2-10}$ ,

(4) alquinilo  $C_{2-10}$ ,

(5) perfluoroalquilo  $C_{1-8}$ ,

50 (6) cicloalquilo,

(7) cicloalquil-alquilo  $C_{1-10}$ ,

(8) cicloheteroalquilo,

55 (9) cicloheteroalquil-alquilo  $C_{1-10}$ ,

(10) arilo,

60 (11) heteroarilo,

(12) aril-alquilo  $C_{1-10}$ ,

(13) heteroaril-alquilo  $C_{1-10}$ , y

65 (14)  $-NR^dR^d$ ,

## ES 2 294 330 T3

en la que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, fenilo, y heteroarilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^h$ ,

5 y alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo puede estar sustituido sobre un átomo de carbono o azufre con uno o dos sustituyentes oxo;

10 cada  $R^d$  está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-10}$ , arilsulfonilo y alquilcarbonilo  $C_{1-10}$ , en la que el alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^h$ ;

15  $R^e$  y  $R^f$  están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , trifluorometilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo  $C_{1-10}$ , cicloheteroalquilo, cicloheteroalquil-alquilo  $C_{1-10}$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $C_{1-10}$ , y heteroaril-alquilo  $C_{1-10}$  en cada caso; o

20 cuando está unido al mismo átomo,  $R^e$  y  $R^f$  junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contienen 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y

25 cada  $R^e$  y  $R^f$  puede estar no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre  $R^h$ ;

$R^g$  se selecciona entre:

- 25 (1) alquilo  $C_{1-10}$ ,  
(2) alquilcarbonilo  $C_{1-10}$ ,  
(3) arilo,  
30 (4) arilcarbonilo,  
(5) alquilsulfonilo  $C_{1-10}$ , y  
35 (6) arilsulfonilo,

en la que cada alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes  $R^a$ , y cada arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes  $R^h$ ;

40 cada  $R^h$  está seleccionado independientemente entre:

- (1) halógeno,  
45 (2) alquilo  $C_{1-10}$ ,  
(3) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,  
(4) cicloheteroalquilo,  
50 (5) arilo,  
(6) aril alquilo  $C_{1-4}$ ,  
55 (7) heteroarilo,  
(8) heteroaril alquilo  $C_{1-4}$ ,  
(9)  $-OR^e$ ,  
60 (10)  $-NR^dS(O)_mR^e$ ,  
(11)  $-S(O)_mR^e$ ,  
65 (12)  $-SR^e$ ,  
(13)  $-S(O)_2OR^e$ ,

## ES 2 294 330 T3

(14)  $-\text{NR}^e\text{R}^e$ ,

(15)  $-\text{O}(\text{CR}^d\text{R}^d)_n\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

5 (16)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,

(17)  $-\text{CO}_2\text{R}^e$ ,

10 (18)  $-\text{CO}_2(\text{CR}^d\text{R}^d)_n\text{CONR}^e\text{R}^f$ ,

(19)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ ,

(20)  $-\text{CN}$ ,

15 (21)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

(22)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ,

(23)  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

20 (24)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,

(25)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

25 (26)  $\text{CF}_3$ , y

(27)  $-\text{OCF}_3$ ,

m se selecciona entre 1 y 2; y

30 n se selecciona entre 1, 2, y 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula estructural I, en la que:

40  $\text{R}^1$  se selecciona entre:

(1) alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,

45 (2) alquenilo  $\text{C}_{2-10}$ ,

(3) alquinilo  $\text{C}_{2-10}$

(4)  $-\text{CN}$ ,

50 (5)  $-\text{COR}^4$ ,

(6)  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$ ,

55 (7)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CO})_n\text{NR}^e$ ,

(8) arilo, y

(9) heteroarilo,

60 en la que alquilo, alquenilo, y alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $\text{R}^a$ , y arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $\text{R}^b$ ;

65  $\text{R}^2$  se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

## ES 2 294 330 T3

(2)  $-NR^5R^6$ ,

(3)  $-COR^4$ ,

5 (4) alquilo  $C_{1-6}$ ,

(5) alquenido  $C_{2-6}$ ,

10 (6) alquinilo  $C_{2-6}$ ,

(7) arilo,

(8) heteroarilo,

15 (9) cicloheteroalquilo,

(10) hidroxilo, y

20 (11)  $OR^g$ ,

en la que alquilo, alquenido, y alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ ; y arilo, heteroarilo, y cicloheteroalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^b$ ;

25  $R^3$  se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

30 (2) alquilo  $C_{1-6}$ ,

(3) alquil  $C_{1-6}$  oxi,

35 (4) trifluorometilo,

(5) trifluorometoxi,

(6) halo, y

40 (7) cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,

en la que alquilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ ;

45  $R^4$  se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

50 (2) alquilo  $C_{1-10}$ ,

(3) alquenido  $C_{2-10}$ ,

55 (4) alquinilo  $C_{2-10}$ ,

(5) cicloalquilo,

(6) cicloalquil-alquilo  $C_{1-10}$ ;

60 (7) cicloheteroalquilo,

(8) cicloheteroalquil-alquilo  $C_{1-10}$ ;

(9) arilo,

65 (10) heteroarilo,

(11) aril-alquilo  $C_{1-10}$ , y

## ES 2 294 330 T3

(12) heteroaril-alquilo  $C_{1-10}$ ,

(13)  $-OR^e$ ,

5 (14)  $-NR^dR^e$ ,

(15)  $-NH(CO)R^e$ ,

10 (16)  $-NH(CO)OR^e$ , y

(17)  $-NR^dSO_2R^e$ ,

15 en la que alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ , y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^b$ ;

$R^5$  y  $R^6$  están cada uno de ellos seleccionados independientemente entre:

20 (1) hidrógeno,

(2) alquilo  $C_{1-10}$ ,

25 (3) alquenilo  $C_{2-10}$ ,

(4) alquinilo  $C_{2-10}$ ,

(5) arilo,

30 (6) cicloalquilo,

(7) trifluorometilo,

35 (8)  $-C(O)-R^e$ ,

(9)  $-CO_2R^e$ , y

40  $-S(O)_mR^e$ , en la que alquilo, alquenilo, alquinilo, y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^a$  sustituyentes, y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^b$ ;  $Ar^1$  y  $Ar^2$  están seleccionados independientemente entre:

(1) arilo,

45 (2) heteroarilo,

en la que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^b$ ;

50 cada  $R^a$  está seleccionado independientemente entre:

(1)  $-OR^e$ ,

55 (2)  $-NR^dS(O)_mR^e$ ,

(3)  $-NO_2$ ,

(4) halógeno,

60 (5)  $-S(O)_mR^e$ ,

(6)  $-SR^e$ ,

(7)  $-S(O)_2OR^e$ ,

65 (8)  $-S(O)_mNR^eR^f$ ,

(9)  $-NR^eR^f$ ,

## ES 2 294 330 T3

(10)  $-\text{O}(\text{CR}^e\text{R}^f)_n\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

(11)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,

5 (12)  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ ,

(13)  $-\text{CO}_2(\text{CR}^e\text{R}^f)_n\text{CONR}^e\text{R}^f$ ,

(14)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,

10 (15)  $-\text{CN}$ ,

(16)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

15 (17)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,

(18)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,

(19)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ ,

20 (20)  $-\text{CR}^d(\text{N}-\text{OR}^e)$ ,

(21)  $\text{CF}_3$ ,

25 (22)  $-\text{OCF}_3$ ,

(23) cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , y

(24) cicloheteroalquilo;

30

cada  $\text{R}^b$  está seleccionado independientemente entre:

(1)  $\text{R}^a$ ,

35 (2) alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,

(3) arilo,

40 (4) aril alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,

(5) heteroarilo, y

(6) heteroaril alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

45

cada  $\text{R}^c$  está seleccionado independientemente entre:

(1) hidrógeno,

50 (2) alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,

(3) alqueno  $\text{C}_{2-10}$ ,

55 (4) alquino  $\text{C}_{2-10}$ ,

(5) trifluorometilo,

(6) cicloalquilo,

60 (7) cicloalquil-alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,

(8) cicloheteroalquilo,

65 (9) cicloheteroalquil-alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,

(10) arilo,

## ES 2 294 330 T3

(11) heteroarilo,

(12) aril-alquilo  $C_{1-10}$ ,

5 (13) heteroaril-alquilo  $C_{1-10}$ , y

(14)  $-NR^dR^d$ ,

10 en la que alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, y heteroarilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^h$ ;

cada  $R^d$  está seleccionado independientemente entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-10}$ ;

15  $R^e$  y  $R^f$  están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alqueno  $C_{2-10}$ , alquino  $C_{2-10}$ , trifluorometilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo  $C_{1-10}$ , cicloheteroalquilo, cicloheteroalquil-alquilo  $C_{1-10}$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $C_{1-10}$ , y heteroaril-alquilo  $C_{1-10}$  en cada caso; o

20 cuando están unidos al mismo átomo,  $R^e$  y  $R^f$  junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada  $R^e$  y  $R^f$  puede estar no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre  $R^h$ ;

25  $R^g$  se selecciona entre:

(1) alquilo  $C_{1-10}$ ,

30 (2) alquilcarbonilo  $C_{1-10}$ ,

(3) arilo,

35 (4) arilcarbonilo,

(5) alquilsulfonilo  $C_{1-10}$ , y

(6) arilsulfonilo,

40 en la que cada alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres  $R^a$  sustituyentes, y cada arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes  $R^b$ ;

cada  $R^h$  está seleccionado independientemente entre:

45 (1) halógeno,

(2) alquilo  $C_{1-10}$ ,

50 (3) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,

(4) cicloheteroalquilo,

(5) arilo,

55 (6) aril-alquilo  $C_{1-4}$ ,

(7) heteroarilo,

60 (8) heteroaril alquilo  $C_{1-4}$ ,

(9)  $-OR^e$ ,

(10)  $-NR^dS(O)_mR^e$ ,

65 (11)  $-S(O)_mR^e$ ,

(12)  $-SR^e$ ,

## ES 2 294 330 T3

(13)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^e$ ,

(14)  $-\text{NR}^e\text{R}^e$ ,

5 (15)  $-\text{O}(\text{CR}^d\text{R}^d)_n\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

(16)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ,

(17)  $-\text{CO}_2\text{R}^e$ ,

10 (18)  $-\text{CO}_2(\text{CR}^d\text{R}^d)_n\text{CONR}^e\text{R}^f$ ,

(19)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ ,

15 (20)  $-\text{CN}$ ,

(21)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

(22)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ,

20 (23)  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

(24)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,

25 (25)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

(26)  $\text{CF}_3$ , y

(27)  $-\text{OCF}_3$ ,

30 m se selecciona entre 1 y 2; y

n se selecciona entre 1, 2, y 3;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de la presente invención,  $\text{R}^1$  se selecciona entre:

40 (1) alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,

(2) alqueniilo  $\text{C}_{2-10}$ ,

45 (3) alquiniilo  $\text{C}_{2-10}$ ,

(4)  $-\text{CN}$ ,

(5)  $-\text{COR}^d$ ,

50 (6)  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$ ,

(7)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CO})_n\text{NR}^e$ ,

(8) cicloheteroalquilo,

55 (9) arilo, y

(10) heteroarilo,

60 en la que alquilo, alqueniilo, y alquiniilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $\text{R}^a$ , y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $\text{R}^b$ .

65 En una clase de esta realización,  $\text{R}^1$  se selecciona entre:

(1) alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,

## ES 2 294 330 T3

(2) alquenilo  $C_{2-10}$ ,

(3) alquinilo  $C_{2-10}$

5 (4) -CN,

(5) -COR<sup>4</sup>,

10 (6) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>,

(7) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO)<sub>n</sub>NR<sup>e</sup>,

(8) arilo, y

15 (9) heteroarilo,

en la que alquilo, alquenilo, y alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, y arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>;

20

En otra clase de esta realización, R<sup>1</sup> se selecciona entre:

(1) alquilo  $C_{1-10}$ ,

25

(2) -CN,

(3) -COR<sup>4</sup>,

30

(4) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

(5) cicloheteroalquilo,

(6) arilo, y

35

(7) heteroarilo,

en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>.

40

En otra realización de la presente invención, R<sup>1</sup> se selecciona entre:

(1) alquilo  $C_{1-6}$ ,

45

(2) alquenilo  $C_{2-6}$ ,

(3) alquinilo  $C_{2-6}$

50

(4) ciano,

(5) alquil  $C_{1-6}$ carbonilo,

55

(6) alquenil  $C_{2-6}$  carbonilo,

(7) alquini  $C_{2-6}$  carbonilo,

(8) cicloalquilcarbonilo,

60

(9) cicloalquil-alquilcarbonilo  $C_{1-4}$ ;

(10) cicloheteroalquilcarbonilo,

65

(11) cicloheteroalquilo-alquil  $C_{1-4}$ carbonilo;

(12) arilcarbonilo,

## ES 2 294 330 T3

- (13) heteroarilcarbonilo,  
(14) aril-alquil C<sub>1-4</sub>carbonilo,  
5 (15) heteroaril-alquil C<sub>1-4</sub> carbonilo-,  
(16) alquil C<sub>1-6</sub> oxicarbonilo,  
(17) alquenilC<sub>2-6</sub> oxicarbonilo,  
10 (18) alquinil C<sub>2-6</sub> oxicarbonilo,  
(19) trifluorometiloxicarbonilo,  
15 (20) cicloalquiloxicarbonilo,  
(21) cicloalquil-alquil C<sub>1-4</sub> oxicarbonilo,  
(22) cicloheteroalquiloxicarbonilo,  
20 (23) cicloheteroalquil-alquilC<sub>1-4</sub> oxicarbonilo,  
(24) ariloxicarbonilo,  
25 (25) heteroariloxicarbonilo,  
(26) aril-alquilC<sub>1-4</sub> oxicarbonilo,  
(27) heteroaril-alquilC<sub>1-4</sub> oxicarbonilo,  
30 (28) -CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,  
(29) -CONH(CO)OR<sup>e</sup>,  
35 (30) -CONR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,  
(31) alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo-,  
(32) alquenilC<sub>2-6</sub> osulfonilo,  
40 (33) alquinil C<sub>2-6</sub> sulfonilo,  
(34) cicloalquilsulfonilo,  
45 (35) cicloalquil-alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo,  
(36) cicloheteroalquilsulfonilo,  
(37) cicloheteroalquil-alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo,  
50 (38) arilsulfonilo,  
(39) heteroarilsulfonilo,  
55 (40) aril-alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo,  
(41) heteroaril-alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo,  
(42) alquilC<sub>1-6</sub> oxisulfonilo,  
60 (43) alquenil C<sub>2-6</sub> oxisulfonilo,  
(44) alquinil C<sub>2-6</sub> oxisulfonilo,  
65 (45) trifluorometiloxisulfonilo,  
(46) cicloalquiloxisulfonilo,

## ES 2 294 330 T3

- (47) cicloalquiloalquil-C<sub>1-4</sub> oxisulfonilo,  
(48) cicloheteroalquiloxisulfonilo,  
5 (49) cicloheteroalquilo-alquil C<sub>1-4</sub> oxisulfonilo,  
(50) ariloxisulfonilo,  
(51) heteroariloxisulfonilo,  
10 (52) aril-alquil C<sub>1-4</sub> oxisulfonilo,  
(53) heteroaril-alquil C<sub>1-4</sub> oxisulfonilo,  
15 (54) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,  
(55) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO)alquilo C<sub>1-6</sub>,  
(56) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO)arilo,  
20 (57) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO)OR<sup>e</sup>, y  
(58) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,  
25 en la que alquilo, alqueno, alquino, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>.

30 En una clase de esta realización, R<sup>1</sup> se selecciona entre:

- (1) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
(2) ciano,  
35 (3) alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo,  
(4) cicloalquilcarbonilo,  
40 (5) cicloheteroalquilcarbonilo,  
(6) cicloheteroalquilo-alquil C<sub>1-4</sub> carbonilo,  
(7) arilcarbonilo,  
45 (8) heteroarilcarbonilo,  
(9) aril-alquil C<sub>1-4</sub> carbonilo,  
50 (10) heteroaril-alquil C<sub>1-4</sub> carbonilo-,  
(11) alquil C<sub>1-6</sub> oxicarbonilo,  
(12) trifluorometiloxicarbonilo,  
55 (13) cicloalquiloxicarbonilo,  
(14) cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquil oxicarbonilo,  
60 (15) cicloheteroalquiloxicarbonilo,  
(16) cicloheteroalquilo-alquil C<sub>1-4</sub> oxicarbonilo;  
(17) ariloxicarbonilo,  
65 (18) heteroariloxicarbonilo,  
(19) aril-alquil C<sub>1-4</sub> oxicarbonilo,

## ES 2 294 330 T3

- (20) heteroaril-alquil C<sub>1-4</sub> oxicarbonilo,  
(21) -CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,  
5 (22) alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo,  
(23) cicloalquilsulfonilo,  
(24) cicloalquil-alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo,  
10 (25) cicloheteroalquilsulfonilo,  
(26) cicloheteroalquilo-alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo,  
15 (27) arilsulfonilo,  
(28) heteroarilsulfonilo,  
(29) aril-alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo,  
20 (30) heteroaril-alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo,  
(31) alquil C<sub>1-6</sub> oxisulfonilo,  
25 (32) trifluorometiloxisulfonilo,  
(33) cicloalquiloxisulfonilo,  
(34) cicloheteroalquiloxisulfonilo,  
30 (35) ariloxisulfonilo,  
(36) heteroariloxisulfonilo,  
35 (37) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,  
(38) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO)alquilo C<sub>1-6</sub>,  
(39) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO)arilo, y  
40 (40) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,

en la que alquilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>.

En una subclase de esta clase, R<sup>1</sup> se selecciona entre:

- 50 (1) C<sub>1-6</sub> alquilo,  
(2) ciano,  
(3) alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo,  
55 (4) cicloalquilcarbonilo,  
(5) cicloheteroalquilcarbonilo,  
60 (6) fenilcarbonilo,  
(7) heteroarilcarbonilo,  
(8) alquil C<sub>1-6</sub> oxicarbonilo,  
65 (9) trifluorometiloxicarbonilo,  
(10) cicloalquiloxicarbonilo,

## ES 2 294 330 T3

- (11)  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  
(12)  $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ ,  
5 (13)  $-\text{CONH}(\text{CF}_3)$ ,  
(14)  $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  
(15)  $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  
10 (16)  $-\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  
(17)  $-\text{CONH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  
15 (18)  $-\text{CONH}(\text{ciclopropilo})$ ,  
(19)  $-\text{CON}(\text{ciclopropilo})_2$ ,  
(20) alquil  $\text{C}_{1-6}$  sulfonilo,  
20 (21) cicloalquilsulfonilo,  
(22) cicloheteroalquilsulfonilo,  
25 (23) fenilsulfonilo,  
(24) heteroarilsulfonilo,  
(25) alquil  $\text{C}_{1-6}$  oxisulfonilo,  
30 (26) trifluorometiloxisulfonilo,  
(27) cicloalquiloxisulfonilo,  
35 (28) cicloheteroalquiloxisulfonilo,  
(29) feniloxisulfonilo,  
(30) heteroariloxisulfonilo,  
40 (31)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$ ,  
(32)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CO})$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  
45 (33)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$  arilo (CO);

en la que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $\text{R}^a$ , y cicloheteroalquilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $\text{R}^b$ .

50

En todavía otra subclase de esta clase,  $\text{R}^1$  se selecciona entre:

- (1) t-butilo,  
55 (2) isobutilo,  
(3) isopropilo,  
60 (4) 1-hidroxi-1-metil-etilo,  
(5) n-propilo,  
(6) 1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo,  
65 (7) fenilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halo, metoxi, ciano, trifluorometilo, metilo, hidroxi, hidroxicarbonilo, metilcarbonilo, y metoxicarbonilo,

## ES 2 294 330 T3

- (8) heteroarilo seleccionado entre piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y piridazinilo, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo, propilo, halo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etiloxi, metoxicarbonilo, carboxilo, e hidroxilo,
- 5 (9) ciano,
- (10) metilcarbonilo, no sustituido o sustituido sobre carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, metoxi, etioxi, trifluorometiloxi, y halo;
- 10 (11) etilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo, propilo, halo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etiloxi, metoxicarbonilo, metilcarboniloxi, y carboxilo,
- (12) n-propilcarbonilo,
- 15 (13) t-butilcarbonilo,
- (14) isopropilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo, propilo, halo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etiloxi, metoxicarbonilo, metilcarboniloxi-, trifluorometilcarboniloxi-, propilcarboniloxi, butilcarboniloxi, ciclopropilcarboniloxi, carboxilo, y  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,
- 20 (15) ciclopropilcarbonilo
- (16) ciclobutilcarbonilo,
- 25 (17) ciclohexilcarbonilo, no sustituido o sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo, propilo, halo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etiloxi, metoxicarbonilo, carboxilo, e hidroxilo,
- (18) cicloheteroalquilcarbonilo, en la que el resto cicloheteroalquilo es un anillo no saturado, que contiene nitrógeno mono-, bi- o unido por puentes cíclico que tiene 4 a 10 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado entre carbono, azufre y oxígeno, unidos al carbonilo mediante un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno en el con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: metilo, etilo, propilo, halo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etiloxi, metoxi-carbonilo, carboxilo, hidroxilo,  $-\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo}(\text{C}_{1-6})$ ,
- 30 (19) fenilcarbonilo, en la que el fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo, propilo, halo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etiloxi, metoxicarbonilo, carboxilo, ciano, hidroxilo,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,
- 35 (20) heteroarilcarbonilo seleccionado entre piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, y piridazinilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, en la que el resto heteroarilo puede estar sustituido sobre un átomo de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo, propilo, halo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etiloxi, metoxicarbonilo, carboxilo, e hidroxilo,
- 40 (21) hidroxicarbonilo,
- 45 (22) metoxicarbonilo,
- (23) etiloxicarbonilo,
- 50 (24) n-propiloxicarbonilo,
- (25) isopropiloxicarbonilo,
- (26) t-butiloxicarbonilo,
- 55 (27) trifluorometiloxicarbonilo,
- (28)  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,
- 60 (29)  $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ ,
- (30)  $-\text{CONH}(\text{CF}_3)$ ,
- (31)  $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,
- 65 (32)  $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,
- (33)  $-\text{CONH}(\text{ciclopropilo})$ ,

## ES 2 294 330 T3

(34) -CON(ciclopropilo)<sub>2</sub>,

(35) alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo,

5 (36) fenilsulfonilo,

(37) heteroarilsulfonilo,

(38) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,

10 (39) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO)alquilo C<sub>1-6</sub>, y

(40) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO)arilo.

15 En una realización de la presente invención, R<sup>2</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

20 (2) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

(3) -COR<sup>4</sup>,

(4) alquilo C<sub>1-6</sub>,

25 (5) arilo,

(6) aril alquilo C<sub>1-6</sub>,

(7) heteroarilo,

30 (8) heteroaril alquilo C<sub>1-6</sub>,

(9) hidroxilo, y

35 (10) OR<sup>g</sup>,

en la que alquilo, alqueno, y alquino están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>; y arilo, y heteroaril están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup> y cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup> y oxo.

40

En una clase de esta realización, R<sup>2</sup> se selecciona entre:

45 (1) hidrógeno,

(2) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

(3) -COR<sup>4</sup>,

50 (4) alquilo C<sub>1-6</sub>,

(5) fenilo,

(6) fenil alquilo C<sub>1-3</sub>,

55 (7) heteroarilo,

(8) heteroaril alquilo C<sub>1-3</sub>,

60 (9) cicloheteroalquilo,

(10) hidroxilo, y

(11) OR<sup>g</sup>,

65 en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>; y arilo, heteroarilo, y cicloheteroalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>.

## ES 2 294 330 T3

En otra clase de esta realización, R<sup>2</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

(2) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

(3) -COR<sup>4</sup>,

(4) alquilo C<sub>1-6</sub>, no sustituido o sustituido con uno o dos R<sup>a</sup> sustituyentes,

(5) fenilo, no sustituido o sustituido con uno o dos R<sup>b</sup> sustituyentes,

(6) fenil alquilo C<sub>1-3</sub>-,

(7) heteroarilo,

(8) heteroaril alquilo C<sub>1-3</sub>-,

(9) cicloheteroalquilo, no sustituido o sustituido sobre nitrógeno, azufre o carbono con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup> y oxo,

(10) hidroxilo, y

(11) OR<sup>g</sup>;

en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>; y fenilo, heteroarilo, y cicloheteroalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>, y heteroarilo se selecciona entre: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, thienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, y oxazolidinilo.

En una subclase de esta clase, R<sup>2</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

(2) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

(3) -COR<sup>4</sup>,

(4) alquilo C<sub>1-6</sub>, no sustituido o sustituido con uno o dos R<sup>a</sup> sustituyentes,

(5) fenilo, no sustituido o sustituido con uno o dos R<sup>b</sup> sustituyentes,

(6) fenil alquilo C<sub>1-3</sub>-,

(7) heteroarilo,

(8) heteroaril alquilo C<sub>1-3</sub>-,

(9) un anillo de 5 a 7 miembros unido a nitrógeno, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno, no sustituido o sustituido sobre nitrógeno, azufre o carbono con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup> y oxo,

(10) hidroxilo, y

(11) OR<sup>g</sup>;

en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>; y fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>; y heteroarilo se selecciona entre: piridinilo, benzimidazolilo, imidazolilo, oxazolidinilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo, y benzotriazolilo, en la que el heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono con R<sup>b</sup>.

## ES 2 294 330 T3

En otra subclase de esta clase, R<sup>2</sup> se selecciona entre:

(1) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

(2) -COR<sup>4</sup>,

(3) alquilo C<sub>1-6</sub>, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>a</sup>.

(4) fenilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>b</sup>,

(5) bencilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>b</sup>,

(6) heteroarilo seleccionado entre: piridinilo, benzoimidazolilo, imidazolilo, oxazolidinilo, triazolilo, y benzotriazolilo, en la que el heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono con R<sup>b</sup>,

(7) heteroarilmetilo seleccionado entre: piridinilmetilo, benzoimidazolilmetilo, imidazolilmetilo, oxazolidinometilo, triazolilmetilo, y benzotriazolilmetilo, en la que el heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono con R<sup>b</sup>,

(8) cicloheteroalquilo seleccionado entre: azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, imidazolidino, morfolino, dihidroisoindolilo, pirano, perhidroazepino, tetrahydrofuranilo, dioxano, oxano, 1-tia-4-aza-ciclohexano (tiomorfolino), 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, benzoxazino, tetrahydroquinolino, tetrahydroisoquinolino, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indolilo, indolino, isoindolino, isotiazolindino, 1,3-dihidro-2-benzofuranilo, benzodioxolilo, hexahydrothienopiridinilo, thienopiridinilo, azacicloheptilo, azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2,4-diazabicyclo[2.2.2]octilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octilo, 3-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 2H-pirrolilo, 4,4-espiro[2,3-dihydrobenzotiofen-3,3-il]piperidino, 4,4-espiro[indol-3,3-il]piperidino, o bien no sustituido o sustituido sobre un átomo de nitrógeno, azufre o carbono con un sustituyente seleccionado entre R<sup>b</sup> y oxo,

(9) hidroxilo, y

(10) OR<sup>g</sup> en la que R<sup>g</sup> se selecciona entre alquilo y alquilcarbonilo, o bien no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R<sup>a</sup>.

En todavía otra subclase de esta clase, R<sup>2</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

(2) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

(3) -COR<sup>4</sup>,

(4) alquilo C<sub>1-6</sub>, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>a</sup>,

(5) fenilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>b</sup>,

(6) bencilo, no sustituido o sustituido con uno o dos R<sup>b</sup>,

(7) heteroarilo,

(8) heteroaril metilo,

(9) cicloheteroalquilo seleccionado entre: azetidino, pirrolidino, piperidino, imidazolidino, morfolino, 1-tia-4-azaciclohexilo, azacicloheptilo, isotiazolidino, azabicyclo[3.1.0]heptano, o bien no sustituido o sustituido sobre un átomo de nitrógeno, azufre o carbono con un sustituyente seleccionado entre R<sup>b</sup> y oxo,

(10) hidroxilo, y

(11) -OR<sup>g</sup> en la que R<sup>g</sup> se selecciona entre alquilo y alquilcarbonilo, o bien no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>a</sup>,

en la que heteroarilo se selecciona entre: piridinilo, benzimidazolilo, pirazinilo, imidazolilo, oxazolidinilo, triazolilo, y benzotriazolilo, en la que el heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono con R<sup>b</sup>.

## ES 2 294 330 T3

En otra realización de la presente invención,  $R^3$  se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,
- 5 (2) metilo,
- (3) etilo,
- (4) propilo,
- 10 (5) t-butilo,
- (6) metoxi,
- 15 (7) etiloxi,
- (8) propiloxi,
- 20 (9) t-butiloxi,
- (10) trifluorometiloxi,
- (11) trifluorometilo,
- 25 (12) halo, y
- (13) ciclopropilo,

30 en la que los restos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ .

35 En una clase de esta realización, los restos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: halo, trifluorometilo, metoxi, etiloxi, metoxicarbonilo, y carboxilo.

En otra clase,  $R^3$  se selecciona entre:

- 40 (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) trifluorometilo,
- 45 (4) metoxi,
- (5) trifluorometiloxi,
- (6) cloro, y
- 50 (7) fluoro.

55 En una subclase de esta clase,  $R^3$  es hidrógeno.

En una realización de la presente invención,  $R^4$  se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,
- 60 (2)  $C_{1-6}$  alquilo,
- (3) cicloalquilo,
- (4) cicloalquil-alquilo  $C_{1-3}$ ;
- 65 (5) cicloheteroalquilo,
- (6) cicloheteroalquil-alquilo  $C_{1-3}$ ;

## ES 2 294 330 T3

(7) arilo,

(8) heteroarilo,

5 (9) aril alquilo  $C_{1-3}$ , y

(10) heteroaril-alquilo  $C_{1-3}$ -,

(11)  $-OR^e$ ,

10

(12)  $-NR^dR^e$ ,

(13)  $-NH(CO)R^e$ , y

15

(14)  $NR^dSO_2R^e$ ,

en la que alquilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^d$ , y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^b$ .

20

En una clase de esta realización,  $R^d$  se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

25

(2) alquilo  $C_{1-6}$ ,

(3) cicloalquilo,

30

(4) cicloheteroalquilo,

(5) fenilo,

(6) heteroarilo,

35

(7) aril-alquilo  $C_{1-3}$ ,

(8) heteroaril-alquilo  $C_{1-3}$ -,

40

(9)  $-OR^e$ ,

(10)  $-NR^dR^e$ ,

(11)  $-NH(CO)OR^e$ , y

45

(12)  $-N-HSO_2R^e$ ,

en la que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ , y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^b$ .

50

En una subclase de esta clase,  $R^d$  se selecciona entre:

(1) metilo,

55

(2) etilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo,  $OR^e$ , y  $-OC(O)R^c$ ,

(3) isopropilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes entre halo,  $OR^e$ , y  $-OC(O)R^c$ ,

60

(4) n-propilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo,  $OR^e$ , y  $-OC(O)R^c$ ,

(5) t-butilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo,  $OR^e$ , y  $-OC(O)R^c$ ,

65

(6) ciclopropilo,

(7) ciclobutilo,

## ES 2 294 330 T3

(8) ciclopentilo,

(9) ciclohexilo,

5 (10) fenilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, metilo, trifluorometilo, metoxi, metoxicarbonilo,  $-NHC(O)R^c$ , y carboxilo,

10 (11) fenil-alquilo  $C_{1-3}$ , en la que el resto alquilo está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre: halo, metilo, trifluorometilo, metoxi, metoxi carbonilo, carboxilo, y  $-NHC(O)R^c$ ,

10 (12) heteroarilo seleccionado entre furanilo, piridilo e imidazolilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, metilo, trifluorometilo, metoxi, metoxicarbonilo, y carboxilo,

15 (13) cicloheteroalquilo, seleccionado entre morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, azetidino, azabicyclo[3.1.0]hexilo, y isotiazolidinilo, no sustituido o sustituido con metilo o  $-CO_2R^c$ ,

(14) metoxi,

(15) etiloxi,

20 (16) t-butiloxi,

(17) isopropiloxi, y

25 (18)  $-NR^dR^e$ .

En una realización de la presente invención,  $R^5$  se selecciona entre:

30 (1) hidrógeno,

(2) alquilo  $C_{1-4}$ ,

35 (3) alqueno  $C_{2-4}$ ,

(4) fenilo,

(5) cicloalquilo,

40 (6) trifluorometilo,

(7) metilcarbonilo-,

45 (8) metoxicarbonilo-,

(9) t-butiloxicarbonilo,

(10) hidroxicarbonilo-,

50 (11)  $-C(O)C(O)OR^c$ ,

(12)  $-C(O)C(O)NR^eR^f$ ,

55 (13)  $-S(O)_2R^c$ , y

(14)  $-C(O)N(R^d)S(O)_mR^c$ ,

60 en la que alquilo, alqueno, y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^a$  sustituyentes, y fenilo puede estar sustituido con uno o dos  $R^b$  sustituyentes.

En una clase de esta realización,  $R^5$  se selecciona entre:

65 (1) hidrógeno,

(2) alquilo  $C_{1-4}$ , no sustituido o sustituido con hidroxilo,

(3) alqueno  $C_{2-4}$ ,

## ES 2 294 330 T3

(4) fenilo,

(5) ciclopropilo,

5 (6) ciclopentilo,

(7) ciclohexilo,

10 (8) trifluorometilo,

(9) metilcarbonilo-,

(10) metoxicarbonilo-,

15 (11) t-butiloxicarbonilo,

(12) hidroxicarbonilo-,

(13)  $-S(O)_2CH_3$

20 (14)  $-S(O)_2CH_2CH_2Cl$ , y

(15) 4-metilfenilsulfonilo.

25

En una subclase de esta clase,  $R^5$  se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

30 (2) metilo,

(3) etilo,

(4) hidroxietilo,

35

(5) propenilo,

(6) trifluorometilo,

40 (7) metilcarbonilo,

(8) t-butiloxicarbonilo,

(9)  $-S(O)_2CH_3$ ,

45

(10)  $-S(O)_2CH_2CH_2Cl$ , y

(11) parametilfenilsulfonilo.

50

En una realización de la presente invención,  $R^6$  se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

55 (2) alquilo  $C_{1-6}$ ,

(3) alquenilo  $C_{2-6}$ ,

(4) trifluorometilo,

60

(5) fenilo,

(6) cicloalquilo,

65 (7)  $-C(O)-R^c$ ,

(8)  $-CO_2R^c$ ,

## ES 2 294 330 T3

(9)  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ ,

(10)  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

5 (11)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ , y

(12)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)\text{S}(\text{O})_m\text{R}^c$ ,

10 en la que alquilo, alquenido, alquinilo, y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos  $\text{R}^a$  sustituyentes, y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos  $\text{R}^b$  sustituyentes.

En una clase de esta realización,  $\text{R}^6$  se selecciona entre:

15 (1) hidrógeno,

(2) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,

20 (3) alquenido  $\text{C}_{2-6}$ ,

(4) trifluorometilo,

(5)  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ ,

25 (6)  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ ,

(7)  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ ,

(8)  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

30 (9)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$  y

(10)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^c$ ,

35 en la que  $\text{R}^c$  se selecciona entre el grupo constituido por:

(1) hidrógeno,

40 (2) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,

(3) fenilo,

45 (4) ciclopropilo,

(5) ciclopentilo,

(6) ciclohexilo,

50 (7) trifluorometilo,

$-\text{NR}^d\text{R}^d$ , en la que cada  $\text{R}^d$  está seleccionado independientemente entre hidrógeno, trifluorometilo, hidroxil alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , arilsulfonilo, alquil $\text{C}_{1-10}$  sulfonilo, y alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , en la que los grupos alquilo y arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $\text{R}^h$ ;

55 en la que cada alquilo, fenilo, y cicloalquilo está no sustituido o sustituido con un sustituyente  $\text{R}^h$ .

En una subclase de esta clase,  $\text{R}^6$  se selecciona entre:

60 (1) hidrógeno,

(2) metilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil, amino, dimetilamino, metilamino, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, y metilaminocarbonilo,

65 (3) etilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil, amino, dimetilamino, metilamino, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, y metilaminocarbonilo,

## ES 2 294 330 T3

(4) t-butilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, dimetilamino, metilamino, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, y metilaminocarbonilo,

5 (5) fenilo,

(6) trifluorometilo,

(7) metilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes  $R^h$ ,

10 (8) etilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes halo o hidroxilo,

(9) n-propilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes halo o hidroxilo,

15 (10) isopropilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes halo o hidroxilo,

(11) t-butilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes halo o hidroxilo,

(12) n-butilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes halo o hidroxilo,

20 (13) trifluorometilcarbonilo,

(14) metoxicarbonilo,

(15) etiloxicarbonilo,

25 (16) t-butiloxicarbonilo,

(17) trifluorometoxicarbonilo, y

30 (18)  $-S(O)_2R^c$ ;

en la que  $R^c$  se selecciona entre el grupo constituido por:

35 (1) alquilo  $C_{1-4}$ ,

(2) trifluorometilo,

40 (3)  $-NR^dR^d$ , en la que cada  $R^d$  está seleccionado independientemente entre hidrógeno, trifluorometilo, arilsulfonilo, alquil  $C_{1-10}$  sulfonilo, y alquilo  $C_{1-4}$ , no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes  $R^h$ ,

En una subclase de esta clase,  $R^6$  se selecciona entre:

45 (1) hidrógeno,

(2) metilo,

(3) etilo,

50 (4) t-butilo,

(5) trifluorometilo,

55 (6) metilcarbonilo,

(7) etilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes halo o hidroxilo,

(8) n-propilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes halo o hidroxilo,

60 (9) isopropilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes halo o hidroxilo,

(10) t-butilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes halo o hidroxilo,

65 (11) n-butilcarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes halo o hidroxilo,

(12) trifluorometilcarbonilo,

## ES 2 294 330 T3

(13) metoxicarbonilo,

(14) etiloxicarbonilo,

5 (15) t-butiloxicarbonilo,

(16) trifluorometoxicarbonilo,

(17)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ , y

10 (18)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ .

15 En otra realización de la presente invención,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  juntos forman  $=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$ . En una clase de esta realización,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  juntos forman  $=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

En una realización de la presente invención,  $\text{Ar}^1$  se selecciona entre:

(1) fenilo, y

20 (2) piridilo;

en la que fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes  $\text{R}^b$ .

25 En una clase de esta realización de la presente invención,  $\text{Ar}^1$  se selecciona entre:

(1) fenilo, y

30 (2) piridilo;

en la que fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o ciano.

35 En una subclase de esta clase de la presente invención,  $\text{Ar}^1$  es fenilo, 2-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-yodofenilo, 2-cianofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-metil-4-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-yodofenilo, 4-metilfenilo, o 4-metoxifenilo.

40 En otra subclase de esta clase,  $\text{Ar}^1$  es 4-clorofenilo.

En otra realización de la presente invención,  $\text{Ar}^2$  se selecciona entre:

(1) arilo, y

45 (2) heteroarilo;

en la que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos  $\text{R}^b$  sustituyentes.

50 En una clase de esta realización de la presente invención,  $\text{Ar}^2$  se selecciona entre:

(1) fenilo,

(2) 1,3-benzodioxolilo, y

55 (3) piridilo;

en la que fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos  $\text{R}^b$  sustituyentes.

60 En una subclase de esta clase de la invención,  $\text{Ar}^2$  se selecciona entre:

(1) fenilo, y

65 (2) piridilo,

en la que fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o ciano.

## ES 2 294 330 T3

En otra subclase de esta clase, Ar<sup>2</sup> se selecciona entre: fenilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,4-diclorofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-bromofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-diiodofenilo, 1-bromofenilo, 3-bromofenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2-iodofenilo, 4-iodofenilo, 2-cianofenilo, 2-ciano-4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, y 3-piridilo.

5

En todavía otra subclase de esta clase, Ar<sup>2</sup> es 2,4-diclorofenilo o 2-clorofenilo.

En una realización de la presente invención, cada R<sup>a</sup> está seleccionado independientemente entre:

10

(1) -OR<sup>e</sup>,

(2) -NHS(O)<sub>m</sub>R<sup>c</sup>,

15

(3) halógeno,

(4) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

(5) -SR<sup>e</sup>,

20

(6) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>,

(7) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,

25

(8) -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,

(9) -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,

(10) -C(O)R<sup>c</sup>,

30

(11) -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

(12) -CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,

35

(13) -OC(O)R<sup>c</sup>,

(14) -CN,

(15) -C(O)NHR<sup>f</sup>,

40

(16) -NHC(O)R<sup>c</sup>,

(17) -NHC(O)OR<sup>e</sup>,

(18) -NHC(O)NHR<sup>e</sup>,

45

(19) -CH(N-OR<sup>e</sup>),

(20) CF<sub>3</sub>,

50

(21) -OCF<sub>3</sub>,

(22) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, y

55

(23) cicloheteroalquilo.

En una clase de esta realización de la presente invención, cada R<sup>a</sup> está seleccionado independientemente entre:

60

(1) -OR<sup>e</sup>,

(2) halógeno,

(3) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

65

(4) -SR<sup>e</sup>,

(5) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>,

## ES 2 294 330 T3

(6)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

(7)  $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

5 (8)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,

(9)  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ ,

(10)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,

10 (11)  $-\text{CN}$ ,

(12)  $-\text{CH}(\text{N}-\text{OR}^e)$ ,

15 (13)  $\text{CF}_3$ ,

(14)  $-\text{OCF}_3$ ,

20 (15) cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , y

(16) cicloheteroalquilo.

En una subclase de esta clase, cada  $\text{R}^a$  está seleccionado independientemente entre:

25 (1) hidroxilo,

(2) metoxi,

30 (3) etiloxi,

(4) halógeno,

35 (5)  $-\text{NH}_2$

(6)  $-\text{NHCH}_3$

(7)  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

40 (8)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,

(9)  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ ,

(10)  $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,

45 (11)  $\text{CF}_3$ , y

(12)  $-\text{OCF}_3$ .

50 En una realización de la presente invención, cada  $\text{R}^b$  está seleccionado independientemente entre:

(1)  $-\text{OR}^e$ ,

55 (2)  $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}^c$ ,

(3)  $-\text{NO}_2$ ,

(4) halógeno,

60 (5)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ ,

(6)  $-\text{SR}^e$ ,

65 (7)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^e$ ,

(8)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^f$ ,

## ES 2 294 330 T3

- (9)  $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ,  
(10)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{R}^f$ ,  
5 (11)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  
(12)  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ ,  
(13)  $-\text{CO}_2(\text{CR}^e\text{R}^f)_n\text{CONR}^e\text{R}^f$ ,  
10 (14)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,  
(15)  $-\text{CN}$ ,  
15 (16)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^f$ ,  
(17)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c$ ,  
(18)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^e$ ,  
20 (19)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ ,  
(20)  $-\text{CH}(\text{N}-\text{OR}^e)$ ,  
25 (21)  $\text{CF}_3$ ,  
(22)  $-\text{OCF}_3$ ,  
(23) cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , y  
30 (24) cicloheteroalquilo;  
(25) alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,  
35 (26) arilo,  
(27) aril alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
(28) heteroarilo, y  
40 (29) heteroaril alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,

en la que cada arilo y heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes  $\text{R}^h$ .

45 En una clase de esta realización de la presente invención, cada  $\text{R}^b$  está seleccionado independientemente entre:

- (1)  $-\text{OR}^e$ ,  
50 (2) halógeno,  
(3)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ ,  
(4)  $-\text{SR}^e$ ,  
55 (5)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^e$ ,  
(6)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^f$ ,  
60 (7)  $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ,  
(8)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  
(9)  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ ,  
65 (10)  $-\text{CN}$ ,  
(11)  $-\text{CH}(\text{N}-\text{OR}^e)$ ,

## ES 2 294 330 T3

(12)  $\text{CF}_3$ ,

(13)  $-\text{OCF}_3$ ,

5 (14) cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ ,

(15) cicloheteroalquilo;

(16) alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,

10 (17) arilo,

(18) aril alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,

15 (19) heteroarilo, y

(20) heteroaril alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,

en la que cada arilo y heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos  $\text{R}^h$  sustituyentes.

20

En una subclase de esta clase, cada  $\text{R}^b$  está seleccionado independientemente entre:

(1)  $-\text{OR}^e$ ,

25 (2) halógeno,

(3)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ ,

30 (4)  $-\text{SH}$ ,

(5)  $-\text{SCH}_3$ ,

(6)  $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

35 (7)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,

(8)  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ ,

(9)  $-\text{CN}$ ,

40 (10)  $\text{CF}_3$ ,

(11)  $-\text{OCF}_3$ ,

45 (12) cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ ,

(13) cicloheteroalquilo;

(14) alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,

50 (15) fenilo,

(16) bencilo,

55 (17) heteroarilo, y

(18) heteroarilmetilo,

en la que cada arilo y heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos  $\text{R}^h$  sustituyentes.

60

En otra subclase, cada  $\text{R}^b$  está seleccionado independientemente entre:

(1) metoxi,

65 (2) halógeno,

(3)  $-\text{SH}$ ,

## ES 2 294 330 T3

- (4)  $-\text{SCH}_3$ ,
- (5)  $-\text{NH}_2$ ,
- 5 (6)  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,
- (7)  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,
- (8)  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,
- 10 (9)  $-\text{CN}$ ,
- (10)  $\text{CF}_3$ ,
- 15 (11)  $-\text{OCF}_3$ ,
- (12) cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,
- (13) alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 20 (14) fenilo,
- (15) bencilo, y
- 25 (16) heteroarilo,

en la que cada arilo y heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos  $\text{R}^h$  sustituyentes.

- 30 En todavía otra subclase de esta clase, cada  $\text{R}^b$  está seleccionado independientemente entre halógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, metilcarbonilamino, y t-butiloxycarbonilo.

En una realización de la presente invención, cada  $\text{R}^c$  está seleccionado independientemente entre:

- 35 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,
- (3) perfluorometilo  $\text{C}_{1-7}$ ,
- 40 (4) cicloalquilo,
- (5) cicloalquilo- $\text{C}_{1-4}$  alquilo,
- 45 (6) cicloheteroalquilo,
- (7) cicloheteroalquilo-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- (8) fenilo,
- 50 (9) heteroarilo,
- (10) fenil-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 55 (11) heteroaril-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , y
- (12)  $-\text{NR}^d\text{R}^d$ ;

60 en la que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, fenilo, y heteroarilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes  $\text{R}^h$ , y alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo puede estar sustituido sobre un carbono o azufre con uno o dos sustituyentes oxo.

En una clase de esta realización de la presente invención, cada  $\text{R}^c$  está seleccionado independientemente entre:

- 65 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,

## ES 2 294 330 T3

(3) perfluorometilo  $C_{1-7}$ ,

(4) cicloalquilo,

5 (5) cicloheteroalquilo,

(6) cicloheteroalquil alquilo  $C_{1-3}$ ,

(7) fenilo,

10 (8) fenil alquilo  $C_{1-3}$ ,

(9) heteroarilo,

15 (10) heteroaril alquilo  $C_{1-3}$ , y

(11)  $-NR^dR^d$ ;

20 en la que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, fenilo, y heteroarilo puede estar sustituido con un sustituyente  $R^h$  y alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo puede estar sustituido sobre un átomo de carbono o azufre con uno o dos sustituyentes oxo.

En una subclase de esta clase, cada  $R^c$  está seleccionado independientemente entre:

25 (1) alquilo  $C_{1-4}$ , no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^h$ ,

(2) perfluorometilo  $C_{1-7}$ ,

30 (3) ciclopropilo,

(4) cicloheteroalquilo, seleccionado entre morfolinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo y  $R^h$ ,

35 (5) cicloheteroalquilo alquilo  $C_{1-3}$ , en la que el resto cicloheteroarilo se selecciona entre morfolinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo y  $R^h$ ,

(6) fenilo, no sustituido o sustituido con uno o dos  $R^h$  sustituyentes,

40 (7) bencilo,

(8) heteroarilo alquilo  $C_{1-3}$ , en la que el resto heteroarilo se selecciona entre piridinilo, furanilo e imidazolilo, y el heteroarilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^h$ , y

45 (9)  $-NR^dR^d$ .

En otra subclase, cada  $R^c$  está seleccionado independientemente entre:

50 (1) metilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente halo o hidroxilo,

(2) etilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente halo o hidroxilo,

55 (3) n-propilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente halo o hidroxilo,

(4) isopropilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente halo o hidroxilo,

(5) t-butilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente halo o hidroxilo,

60 (6) trifluorometilo,

(7)  $-NH_2$ ,

65 (8)  $-N(CH_3)_2$ , y

(9)  $-NHCH_3$ .

## ES 2 294 330 T3

En una realización de la presente invención, cada R<sup>d</sup> está seleccionado independientemente entre: hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, y alquil C<sub>1-10</sub> carbonilo-, arilsulfonilo, alquil C<sub>1-10</sub> sulfonilo, en la que los grupos alquilo y arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>h</sup>.

5 En una clase de esta realización, cada R<sup>d</sup> está seleccionado independientemente entre:

(1) hidrógeno,

10 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halógeno e hidroxilo, y

(3) fenilsulfonilo, no sustituido o sustituido sobre fenilo con uno o dos sustituyentes halógeno.

15 En una subclase de esta clase, cada R<sup>d</sup> está seleccionado independientemente entre:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C<sub>1-4</sub>,

20 (3) hidroxil-alquilo C<sub>1-4</sub>,

(4) trifluorometilo, y

25 (5) 4-clorosulfonilo.

En otra subclase de esta clase, cada R<sup>d</sup> está seleccionado independientemente entre hidrógeno, metilo, trifluorometilo, 2-hidroxietilo, y paraclorosulfonilo.

30 En una realización de la presente invención, cada R<sup>e</sup> está seleccionado independientemente entre: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroaril-alquilo C<sub>1-4</sub> en cada caso, o bien no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R<sup>h</sup>.

35 En una clase de esta realización, cada R<sup>e</sup> está seleccionado independientemente entre: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C<sub>1-2</sub>, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo-alquilo C<sub>1-2</sub>, fenilo, heteroarilo, bencilo, y heteroaril-alquilo C<sub>1-2</sub> en cada caso, o bien no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno, o dos seleccionados entre R<sup>h</sup>.

40 En una subclase, cada R<sup>e</sup> está seleccionado independientemente entre: hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, bencilo, y piridilmetilo, pirazinilmetilo, y piridazinilmetilo en cada caso, o bien no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno o dos sustituyentes seleccionados entre R<sup>h</sup>.

45 En todavía otra subclase, cada R<sup>e</sup> está seleccionado independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>.

50 En una realización de la presente invención, cada R<sup>f</sup> está seleccionado independientemente entre: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroaril-alquilo C<sub>1-4</sub> en cada caso, o bien no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre R<sup>h</sup>.

55 En una clase de esta realización, cada R<sup>f</sup> está seleccionado independientemente entre: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C<sub>1-2</sub>, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo-alquilo C<sub>1-2</sub>, fenilo, heteroarilo, bencilo, y heteroaril-alquilo C<sub>1-2</sub> en cada caso o bien no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno, o dos seleccionados entre R<sup>h</sup>.

60 En una subclase, cada R<sup>f</sup> está seleccionado independientemente entre: hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheteroalquilo, fenilo, piridilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, bencilo, piridilmetilo, piridinilmetilo, pirazinilmetilo, y piridazinilmetilo en cada caso, o bien no sustituido o sustituido sobre un carbono o un átomo de nitrógeno en el cicloheteroalquilo con uno o dos sustituyentes seleccionados entre R<sup>h</sup>.

En todavía otra subclase, cada R<sup>f</sup> está seleccionado independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>.

65 En todavía otra realización de la presente invención, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> están unidos al mismo átomo, y junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 0,1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre R<sup>h</sup>.

## ES 2 294 330 T3

En una clase de esta realización, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup>, junto con el átomo al que están unidos forman un anillo seleccionado entre: pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 1-tia-4-azaciclohexilo, azacicloheptilo, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre R<sup>h</sup>.

5 En una subclase, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup>, junto con el átomo al que están unidos forman un anillo seleccionado entre: pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 1-tia-4-azaciclohexilo, y azacicloheptilo.

En una realización de la presente invención, R<sup>g</sup> se selecciona entre:

10

(1) alquilo C<sub>1-6</sub>,

(2) alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo-,

15

(3) fenilo,

(4) fenilcarbonilo, y

20

(5) alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo, y

(6) fenilsulfonilo,

25

en la que cada alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos R<sup>a</sup> sustituyentes, y cada fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos R<sup>b</sup> sustituyentes.

En una clase de esta realización, R<sup>g</sup> se selecciona entre:

30

(1) alquilo C<sub>1-6</sub>,

(2) metilcarbonilo-,

(3) fenilo,

35

(4) fenilcarbonilo,

(5) metilsulfonilo, y

40

(6) fenilsulfonilo,

en la que cada alquilo puede estar no sustituido o sustituido con un sustituyente R<sup>a</sup>, y cada fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>b</sup>.

45

En una subclase de esta clase, R<sup>g</sup> se selecciona entre alquilo o alquilcarbonilo, o biwen no sustituido o sustituido con ciano, carboxilo, o amida.

En una realización de la presente invención cada R<sup>h</sup> está seleccionado independientemente entre:

50

(1) halógeno,

(2) alquilo C<sub>1-4</sub>,

(3) hidroxilo,

55

(4) -O-alquilo C<sub>1-4</sub>,

(5) -S-C<sub>1-4</sub> alquilo,

60

(6) -CN,

(7) -CF<sub>3</sub>, y

(8) -OCF<sub>3</sub>.

65

## ES 2 294 330 T3

En una clase, cada R<sup>h</sup> está seleccionado independientemente entre:

(1) halógeno,

5 (2) metilo,

(3) metoxi,

10 (4) hidroxilo,

(5) metiltio-,

(6) -CN,

15 (7) -CF<sub>3</sub>, y

(8) -OCF<sub>3</sub>.

20 En una subclase, cada R<sup>h</sup> está seleccionado independientemente entre:

(1) halógeno,

25 (2) metilo,

(3) hidroxilo,

(4) metoxi,

30 (5) -CN,

(6) -CF<sub>3</sub>, y

35 (7) -OCF<sub>3</sub>.

En todavía otra subclase, cada R<sup>h</sup> está seleccionado independientemente entre:

40 (1) halógeno,

(2) metilo,

(3) metoxi,

45 (4) -CN,

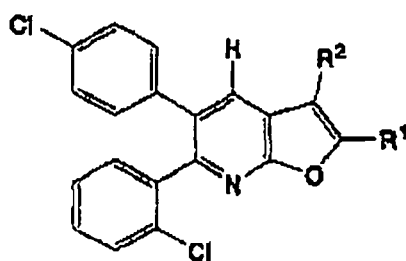
(5) -CF<sub>3</sub>, y

50 (6) -OCF<sub>3</sub>.

En una realización de la presente invención, m es dos.

Todavía otra realización de la presente invención comprende los compuestos de fórmula estructural IA:

55



60

65

IA.

## ES 2 294 330 T3

Los compuestos novedosos particulares incluyen:

- [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](fenil)metanona,  
5 *N*-[2-benzoil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pentanamida,  
10 1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]etanona,  
*N*-[2-acetil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
15 *N*-[2-acetil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N* (metilsulfonil) metanosulfonamida,  
3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo,  
3-(acetilamino)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo,  
20 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
25 *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida,  
5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,  
*N*-{5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-furo[2,3-*b*]piridin-3-il}acetamida,  
30 3-(acetilamino)-5-(4-clorofenil)-*N*-ciclopropil-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
35 1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida,  
40 *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-methoxiacetamida,  
*N*'-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetilurea,  
45 *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]morfolina-4-carboxamida,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*'-etilurea,  
Acetato de 2-{{5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il}amino}-2-  
50 oxoetilo,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,  
[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](piridin-3-il)metanona,  
55 *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida,  
5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-ilcarbamato de metilo,  
60 *N*'-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetilurea,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida,  
[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](3,4-difluorofenil)metanona,  
65 [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](3,4-difluorofenil)metanona,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]sulfamida,

## ES 2 294 330 T3

*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]metanosulfonamida,  
*N*-[2-(2-azabicciclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
5 1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]propan-1-ona,  
1-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(metilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
1-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
10 [5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](piridin-3-il)metanona,  
1-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(etilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
15 3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carbonitrilo,  
1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-metilpropan-1-ona,  
[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](ciclopropil)metanona,  
20 [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](ciclobutil)metanona,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,  
25 *N*-[5-(4-clorofenil)-2-(ciclobutilcarbonil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,  
4-cloro-*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida,  
1-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidin-2-ona,  
30 *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,  
da,  
5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-ol difluorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-  
35 ol,  
1-[3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
40 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-metoxiacetamida,  
Acetato de 2-{{6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il}amino}-2-oxoetil-  
45 lo,  
*N*'-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetilurea,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]metanosulfonamida,  
50 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]morfolina-4-carboxamida,  
2-cloro-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
(1*S*)-2-{{6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il}amino}-1-metil-2-  
55 oxoethyl acetate,  
[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]carbamato de etilo,  
{{6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il}amino}(oxo)acetato de etilo,  
60 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1-(tnfluoroacetil)-(*S*)-proli-  
namida,  
3-cloro-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]propano-1-sulfonami-  
65 da,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,

## ES 2 294 330 T3

1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(etilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
N'-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetilimidoformami-  
5 da,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]carbamato de *terc*-butilo,  
10 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-diona,  
4-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]morfolina-3,5-diona,  
3-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-  
15 2,4-diona,  
(3*S*)-1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-hidroxipirrolidina-2,5-  
diona,  
20 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-metilacetamida,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,  
*N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]glicinamida,  
25 *N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metilglicinamida,  
*N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetilglicinamida,  
30 (2*S*)-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxipropanamida,  
ail[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]carbamato de etilo,  
[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il][2-(dimetilamino) etil]carbamato  
35 de etilo,  
1-[3-(alilamino)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
1-(6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[2-(dimetilamino)etil]amino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-  
40 ona,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*L*-prolinamida,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-  
45 ona,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilimidazolin-2-ona,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilimidazolidina-  
50 2,4-diona,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-4-metilpiperazina-2,3-diona,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-4-metilpiperazina-2,5-diona,  
55 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxifuro[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-methylfuro[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
60 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridina-3-carbaldehído,  
6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo,  
6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)-*N,N*-ilamino[2,3-*b*]piridina-3-carboxamida,  
65 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,

## ES 2 294 330 T3

- 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(piridin-2-ilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(pirimidin-2-ilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
 5 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(pirimidin-5-ilamino)-furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(piridin-3-ilamino)-furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
 10 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(piridin-4-ilamino)-furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
 1-[3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,  
 15 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]ciclopropanecarboxa-  
 mida,  
 20 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-metilpropanamida,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilbutanamida,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida,  
 25 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]propanamida,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-metoxiacetamida,  
 30 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxi-2-metilpro-  
 panamida,  
 4-cloro-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida,  
 35 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidin-2-ona,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]sulfamida,  
 2-cloro-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
 40 *N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metilglicinamida,  
*N*<sup>2</sup>-acetil-*N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metilgli-  
 cinamida,  
 45 2-azetidin-1-il-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetami-  
 da,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-(1*H*-imidazol-1-il)  
 50 acetamida,  
 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-diona,  
 3-{ [6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino }-3-oxopropa-  
 55 noato de metilo,  
*N*<sup>2</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetilglicina-  
 mida,  
 60 [6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]carbamato de etilo,  
*N*<sup>2</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetiletanodia-  
 mida,  
 65 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*'-metiletanodiamida,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*'-(2-hidroxietyl)eta-  
 nodiamida,

## ES 2 294 330 T3

- N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N'*-etiletanodiamida,
- N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-oxo-2-pirrolidin-1-ilacetamida,
- 5 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N'*-etilurea,
- N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]morfolina-4-carboxamida,
- 10 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidina-1-carboxamida,
- 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(metilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona,
- 15 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona,
- 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilimidazolin-2-ona,
- 20 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilimidazolidina-2,4-diona,
- 25 3-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1,3-oxazolidin-2-ona,
- N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N'*,2,2-trimetilmalonamida,
- 30 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-(*S*)-prolinamida,
- 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona,
- 35 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2-dimetilmalonamida,
- 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-methylfuro[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona,
- 40 1-[3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-metilpropan-1-ona,
- acetato de 2-{{6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il}amino}-2-oxoetilo,
- N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,
- 45 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxi-*N*-metilacetamida,
- N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,
- 50 4-cloro-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida,
- 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidin-2-ona,
- N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-metilacetamida,
- 55 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-diona,
- 4-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]morfolina-3,5-diona,
- 60 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]metanosulfonamida,
- 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona,
- N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]urea,
- 65 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]piperidina-2,6-diona,
- 3-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona,

## ES 2 294 330 T3

1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-metilpropan-1-ona,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-metilmetanosulfonamida,  
5 [3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](piridin-3-il)metanona,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,  
[3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](2-furil)-metanona,  
10 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-furoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-furoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
15 2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,  
*N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]metanosulfonamida,  
*N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetimida,  
20 *N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il] acetamida,  
Acetato de 2-{{[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino}-2-oxoetilo,  
25 *N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-diona,  
*N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-metilmetanosulfonamida,  
30 *N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-metilacetamida,  
1-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona,  
35 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,  
acetato de 2-{{[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino}-2-oxoetilo,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,  
40 2-cloro-*N*-{{[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino} carbonil}acetamida,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona,  
45 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonil)-furo[2,3-*b*]piridina-3-il]acetamida,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida,  
50 3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de 2-carboxilato de etilo,  
6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo,  
55 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N,N*-dietil-3-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N,N*ilamino[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
3-(acetilamino)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N,N*-ilamino[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
60 3-(acetilamino)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N*-etil-*N*-metilfuro[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,  
65 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N,N*dietil-3-(glicolilamino)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,

## ES 2 294 330 T3

6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(glicoloilamino)-*N,N*-dimetilfuro[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,  
5 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pisolidina-2,5-diona,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilimidazolidina-2,4-  
diona,  
10 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,4-dioxoimidazolidin-1-il)-*N,N*-ilamino[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N,N*-dietil-3-[(metilsulfonil)amino]furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N,N*-dietil-3-[(propilsulfonil)amino]furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
15 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N,N*-ilamino[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1-metil-1*H*imidazol-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
20 4-[3-amino-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-6-il]-3-clorobenzonitrilo,  
*N*-[6-(2-cloro-4-cianofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
3-[3-amino-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-5-il]benzonitrilo,  
25 4-[3-amino-6-(2-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-5-il]benzonitrilo,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
30 1-[3-amino-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
1-[3-amino-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
*N*-[6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-metoxiacetamida,  
35 *N*-[6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiace-  
tamida,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
40 *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,  
45 *N*-[6-(4-cloro-2-cianofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
*N*-[6-(2-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida, y las sales farma-  
50 céuticamente aceptables de los mismos.

“Alquilo”, así como otros grupos que tienen el prefijo “alq”, tales como alcoxi, alcanilo, significa cadenas de  
55 carbono que pueden ser lineales o ramificadas o las combinaciones de los mismos. Los ejemplos de grupos alquilo  
incluyen, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y nonilo.

“Alquenilo” significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pue-  
den ser lineales o ramificadas o las combinaciones de los mismos. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo,  
60 isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, y 2-metil-2-butenilo.

“Alquinilo” significa cadenas de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que pueden  
ser lineales o ramificadas o las combinaciones de los mismos. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo,  
3-metil-1-pentinilo y 2-heptinilo.

“Cicloalquilo” significa anillos carbocíclicos mono- o bicíclicos o unidos por puentes saturados, teniendo cada  
65 uno entre 3 y 10 átomos de carbono. El término también incluye anillos monocíclicos condensados a un grupo arilo en  
el que el punto de unión está sobre la parte aromática. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo,  
ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo e indanilo.

## ES 2 294 330 T3

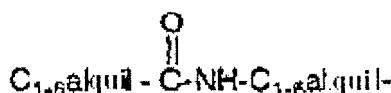
“Arilo” significa anillos aromáticos mono- o bicíclico que contienen solamente átomos de carbono. El término también incluye grupo arilo condensado a un grupo cicloalquilo monocíclico o cicloheteroalquilo monocíclico en el que el punto de unión está sobre la parte aromática. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzopirano, 1,4-benzodioxano y 1,3-benzodioxol-5-ilo. Un sustituyente arilo preferido es fenilo.

“Heteroarilo” significa un anillo aromático mono- o bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, conteniendo cada anillo 5 a 6 átomos. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, y oxazolidinilo. El anillo heteroarilo puede estar sustituido sobre uno o más átomos de carbono. En una realización de la presente invención, heteroarilo es piridinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, imidazolilo, y furanilo. En una clase de esta realización, heteroarilo es piridinilo, pirazinilo, y furanilo. “Cicloheteroalquilo” significa anillos saturados mono- o bicíclicos o unidos por puentes que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, teniendo cada uno de ellos entre 3 y 10 átomos en el que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. El término también se refiere a anillos unidos por puentes, y también incluye heterociclo monocíclico condensado a un grupo arilo y heterociclo en el que el punto de unión está sobre la parte no aromática. El término también incluye anillos monocíclicos parcialmente no saturados que no son aromáticos, tales como 2- o 4-piridonas unidas mediante el nitrógeno o N-sustituidas-(1H,3H)-pirimidina-2,4-dionas (uracilos N-sustituidos). El anillo heterocicloalquilo puede estar sustituido sobre los carbonos en el anillo y / o nitrógenos en el anillo. Los ejemplos de “cicloheteroalquilo” incluyen: azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, piperazinilo, imidazolidínilo, morfolinilo, dihidroisoindolilo, piranilo, perhidroazepínilo, tetrahidrofuranilo, dioxano, oxano, 1-tia-4-aza-ciclohexano (tiomorfolinilo), 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, benzoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, isotiazolidínilo, 1,3-dihidro-2-benzofuranilo, benzodioxolilo, hexahidrotienopiridinilo, tienopiridinilo, azabicycloheptilo, azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2,4-diazabicyclo[2.2.2]octilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octilo, 3-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 2H-pirrolilo, 4,4-espiro[2,3-dihidrobenzotiofen-3,3-il]piperidinilo y 4,4-espiro[indoli-3,3-il]piperidinilo. En una realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es: azetidínilo, pirrolidínilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidínilo, morfolinilo, 1-tia-4-aza-ciclohexano (tiomorfolinilo), isotiazolidínilo, andazabicyclo[3.1.0]hexi.

“Halógeno” incluye, flúor, cloro, bromo y yodo.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sup>1</sup>, R<sup>d</sup>, etc.) se produce más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada caso diferente. También, las combinaciones y / o variables se pueden permitir solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Bajo la nomenclatura convencional usada a lo largo de esta descripción, la parte terminal de la cadena secundaria designada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquil C<sub>1-5</sub> carbonilamino alquil C<sub>1-6</sub> es equivalente a



En la elección de los compuestos de la presente invención, los expertos en la técnica reconocerán que diversos sustituyentes, es decir R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, etc., se han de elegir en la conformidad con los principios bien conocidos de la conectividad y estabilidad de la estructura química

El término “sustituido” se considerará que incluye múltiples grados de sustitución por un sustituyente nombrado. Cuando se describen o reivindican restos de sustituyentes múltiples, el compuesto sustituido puede estar independientemente sustituido por uno o más de los restos de sustituyentes descritos o reivindicados, de manera individual o plural. Por sustituido de manera independiente, significa que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera pueden aparecer en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. La presente invención significa que comprende tales formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I.

Algunos de los compuestos de descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos, y salvo que se especifique de otra manera, significa que incluyen isómeros geométricos tanto E como Z.

Los tautómeros se definen como compuestos que experimentan desplazamientos de protones rápidos de un átomo del compuesto a otro átomo del compuesto. Alguno de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Tal ejemplo puede ser una cetona y su forma enol conocida como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como las mezclas de los mismos están abarcados por los compuestos de Fórmula I.



5

10

Los compuestos de la Fórmula I se pueden separar en pares diastereómeros de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo MeOH o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros así obtenido se pueden separar en estereoisómeros individuales mediante medios convencionales, por ejemplo mediante el uso de una amina ópticamente activa como agente de resolución o sobre una columna de HPLC quiral.

15

Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de la fórmula general Fórmula I se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica. Usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida.

20

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfas y como tal se pretende que se incluyan en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos están abarcadas dentro del alcance de la invención.

25

En general es preferible administrar los compuestos de la presente invención como formulaciones enantoméricamente puras. Las mezclas racémicas se pueden separar en sus enantiómeros individuales mediante cualquiera de un número de procedimientos convencionales. Estos incluyen cromatografía quiral, derivatización con un auxiliar quiral seguido de la separación por cromatografía o cristalización, y cristalización fraccionada de las sales diastereómeras.

30

35

40

45

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen las aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" además incluye todas las sales aceptables tales como acetato, lactobionato, benzenesulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, bromuro de metilo, bromuro, metilnitrato, calcium edetato, methylsulfato, camsylato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amonio, diclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tannato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teoclato, yoduro, tosilato, isotionato, trietyoduro, lactato, panoato, valerato, que se pueden usar como una forma de dosificación para modificar las características de solubilidad o hidrólisis o se pueden usar en formulaciones de liberación sostenida o profármacos.

50

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula I significan que incluyen también las sales farmacéuticamente aceptables.

55

Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor CB 1. En particular, los compuestos de Fórmula estructural I son antagonistas o agonistas inversos del receptor CB1.

60

65

Un "agonista" es un compuesto (hormona, neurotransmisor o compuesto sintético) que se une a un receptor e imita los efectos del compuesto regulador endógeno tal como contracción, relajamiento, secreción, cambio en la actividad enzimática. Un "antagonista" es un compuesto desprovisto de actividad reguladora intrínseca, que produce los efectos interfiriendo con la unión del agonista endógeno o inhibiendo la acción de un agonista. Un "agonista inverso" es un compuesto que actúa sobre un receptor pero produce el efecto opuesto producido por el agonista del receptor particular.

Los compuestos de esta invención son moduladores del receptor CB 1 y como tales son útiles como fármacos que actúan de manera central en el tratamiento de psicosis, déficit de memoria, trastornos cognitivos, migraña, neuropatía, neuroinflamatorios incluyendo esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre y las secuencias inflamatorias de encefalitis viral, accidentes cerebro vasculares, y trauma encefálico, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos de movimiento, y esquizofrenia. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de trastornos de abuso de sustancias, particularmente a opiáceos, alcohol, marihuana, y nicotina. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de obesidad o trastornos de alimentación a la excesiva ingesta de alimentos y las complicaciones asociadas a los mismos, incluyendo hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los compuestos son también

útiles para el tratamiento de estreñimiento y pseudoobstrucción intestinal crónica. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de cirrosis hepática. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de asma.

Los términos “administración de” y o “administrar un” compuesto se debería entender que significa proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento.

La administración de un compuesto de Fórmula I se lleva a cabo mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula estructural I al paciente en necesidad de tal tratamiento o profilaxis. La necesidad para una administración profiláctica de acuerdo con los procedimientos de la presente invención se determina mediante el uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad eficaz de un compuesto individual se determina, en el análisis final, por el médico a cargo del caso, pero depende de factores tales como la enfermedad exacta a tratar, la gravedad de la enfermedad y otras enfermedades o afecciones que sufre el paciente, la vía elegida de administración otros fármacos y tratamientos que el paciente puede requerir de manera simultánea, y otros factores a juicio del médico.

Las utilidades de los presentes compuestos en estas enfermedades o trastornos se pueden demostrar en modelos de enfermedad animales que se han reseñado en la bibliografía. Los siguientes son ejemplos de tales modelos de enfermedades animales: a) supresión de la ingesta de alimentos y pérdida de peso resultante en ratas (Life Sciences 1998, 63, 113-117); b) reducción de ingesta de alimentos dulces en tífes (Behavioural Pharm. 1998, 9, 179-181); c) reducción de ingesta de sacarosa y etanol en ratones (Psychopram. 1197, 132, 104-106); d) aumento de la actividad motora y acondicionamiento del lugar en ratas (Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30); e) actividad locomotora espontánea en ratones (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594); f) reducción de la autoadministración de opiáceos en ratones (Sci. 1999, 283, 401-404); g) hipersensibilidad bronquial en ovejas y cobayas como modelos par alas diversas fases de asma (por ejemplo, véase W. M. Abraham *et al.*, “ $\alpha$ 4-Integrins mediate antigen-induced late bronchial responses and prolonged airway hyperresponsiveness in sheep.” J. Clin. Invest. 93, 776 (1993) y A. A. Y. Milne y P. P. Piper, “Role of VLA-4 integrin in leucocyte recruitment and bronchial hyperresponsiveness in the guinea-pig.” Eur. J. Pharmacol., 282, 243 (1995)); h) mediación des estado vasodilatado en la cirrosis hepático avanzada inducida por tetracloruro de carbono (nature Medicine, 2001, 7 (7), 827-832); i) estreñimiento inducido por amitriptilina en monos cinomólogos es beneficiosa para la evaluación de laxantes (Biol. Pharm. Bulletin (Japón), 2000, 23 (5), 657-659); j) neuropatología de pseudoobstrucción intestinal crónica pediátrica y modelos animals relacionados con la neuropatología de pseudoobstrucción intestinal crónica pediátrica (Journal of Pathology (Inglaterra), 2001, 194 (3), 277-88).

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I de hecho, variará con la naturaleza de la gravedad de la afección a tratar y con el compuesto particular de fórmula I y su vía de administración. También variará de acuerdo con la edad, peso y respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis cae dentro del intervalo de entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente 0,01 mg y aproximadamente 50 mg por kg, y lo más preferiblemente 0,1 a 10 mg por kg, en dosis individuales o divididas. Por otra parte, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos.

Para uso cuando se emplea una composición para la administración intravenosa, un intervalo de dosificación está entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 100 mg en una realización entre 0,01 mg y aproximadamente 50 mg, y en otra realización entre 0,1 mg y 10 mg de un compuesto de fórmula I por kg de peso corporal al día.

En el caso cuando se emplea una composición oral, un intervalo de dosificación adecuado está por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg de un compuesto de fórmula I al día, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 mg al día. Para la administración oral, las composiciones preferiblemente se proporcionan en la forma de comprimidos que contienen entre 0,01 y 1.000 mg, preferiblemente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 750 ó 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente.

Para el tratamiento de enfermedades del ojo, se pueden usar preparaciones oftálmicas para la administración ocular que comprenden 0,001-1% por peso de soluciones o suspensiones de los compuestos de Fórmula I en una formulación oftálmica adecuada.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término “composición”, como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el (los) ingrediente(s) activo(s), y el (los) ingrediente(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que completan el vehículo, así como cualquier producto que se produce, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejo o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mediante la mezcla de un compuesto de Fórmula I, ingrediente(s) activo(s) adicional(es), excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar y nasal. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas y aerosoles.

## ES 2 294 330 T3

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula I como un ingrediente activo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también puede contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser deletéreo al receptor del mismo. En particular, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación por aerosol), o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dependerá de la naturaleza y la gravedad de las afecciones que se están tratando y de la naturaleza del ingrediente activo. Se pueden presentar de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos de la presente invención se distribuyen de manera conveniente en la forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o nebulizadores. Los compuestos también se pueden administrar en forma de polvos que se pueden formular y la composición de polvo se puede inhalar con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo de insuflación. Los sistemas de distribución preferidos para inhalación son aerosol de inhalación de dosis medida (MDI), que se puede formular como una suspensión o solución de un compuesto de fórmula I en propulsores adecuados, tales como fluorocarbonos o hidrocarburos y aerosol de inhalación de polvo (DPI), que se pueden formular como un polvo seco de un compuesto de fórmula I con o sin excipientes adicionales.

Las formulaciones tópicas adecuadas de un compuesto de fórmula I incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, creams, soluciones, pomadas, ges, lociones y polvos sueltos. Las composiciones farmacéuticas tópicas que contienen los compuestos de la presente invención incluyen de manera ordinaria aproximadamente 0,005% a 5% por peso del compuesto activo en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los parches cutáneos transdérmicos útiles para administrar los compuestos de la presente invención incluyen los conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrados en la forma de un sistema de distribución transdérmica, la administración de la dosificación, será de hecho, continua mejor que intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

En el uso práctico, los compuestos de Fórmula I se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutica de acuerdo con las técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes en el caso de las preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o los vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes, en el caso de preparaciones sólidas orales tales que se prefieren sobre las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la mayoría de las unidades de dosificación oral preferidas por lo que obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Además de las formas de dosificación comunes establecida anteriormente, los compuestos de Fórmula I también se pueden administrar mediante medios de liberación controlada y / o dispositivos de distribución tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos números 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200 y 4.008.719.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar en unidades discretas tales como cápsulas (incluyendo formulaciones de liberación con el tiempo y de liberación sostenida), píldoras, sellos, polvos, gránulos o comprimidos que contiene cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, o una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite, incluyendo elixires, tinturas, soluciones, suspensiones, jarabes y emulsiones. Tales composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos de farmacia pero todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mediante la mescla de manera uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos divididos finamente o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto en la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma suelta tales como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden realizar mediante moldeado en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente inerte líquido. De manera deseable, cada comprimido contiene entre 0,01 y 1.000 mg, particularmente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2,5, 3, 5, 6, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 500, 750 y 1.000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar, y cada sello o cápsula contiene entre aproximadamente 0,01 y 1.000 mg, particularmente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 3, 5, 6, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 500, 750 y 1.000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar.

Los medios adecuados adicionales de administración de los compuestos de la presente invención incluyen inyección, bolo o infusión intravenoso, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular y tópica, con y sin oclusión.

## ES 2 294 330 T3

La ejemplificación de la invención es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También la ejemplificación de la invención es una composición farmacéutica hecha mediante combinación de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende la combinación de uno cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La dosis se puede administrar en una sola dosis diaria o la dosificación total diaria se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, basándose en las propiedades del compuesto individual seleccionado para la administración, la dosis se puede administrar con menos frecuencia, por ejemplo, semanalmente, dos veces a la semana, mensualmente, etc. La dosificación unitaria, de hecho, será mayor de manera correspondiente para la administración menos frecuente.

Cuando se administra mediante vías intranasales, vías transdérmicas, mediante supositorios rectales o vaginales, o mediante una solución intravenosa continua, la administración de la dosificación será, de hecho, continua mejor que intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los siguientes son ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas representativas de los compuestos de Fórmula I:

### Suspensión Inyectable mg/ml (I.M.)

---

#### Compuesto de Fórmula 10

I

Metilcelulosa	5,0
---------------	-----

Tween 80	0,5
----------	-----

Alcohol bencílico	9,0
-------------------	-----

Cloruro de benzalconio	1,0
------------------------	-----

Agua para inyección hasta un  
volumen total volume de 1 ml

Comprimido	mg/com primido
------------	-------------------

---

Compuesto	de 25
-----------	-------

Fórmula I

Celulosa microcristalina	415
-----------------------------	-----

Povidona	14,0
----------	------

Almidón pregelatinizado	43,5
----------------------------	------

Estearato magnesio	de 2,5
-----------------------	--------

500

## ES 2 294 330 T3

Cápsula	mg/cápsula
Compuesto	de 25
Fórmula I	
Lactosa en polvo	573,5
Estearato de magnesio	de 1,5
	600

Aerosol	Por bote
Compuesto	de 24 mg.
Fórmula I	
Lecitina. NF Liq. Conc.	1.2 mg
Triclorofluorometano. NF	4.025 g
Diclorodifluorometano. NF	12.15 g

Los compuestos de Fórmula I se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento / prevención / supresión de una mejora de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula I son útiles. Tales otros fármacos se pueden administrar, mediante una vía y una cantidad usada comúnmente para eso, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de Fórmula I. Cuando se usa un compuesto de Fórmula I se usa de manera simultánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales fármacos diferentes además del compuesto de Fórmula I. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de Fórmula I. Los ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con un compuesto de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a: agentes antipsicóticos, agentes que potencian la cognición, agentes anti-migraña, agentes antiasmáticos, agentes antiinflamatorios, ansiolíticos, agentes antiparkinson, antiepilépticos, agentes anoréxicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, y otros agentes antiobesidad, así como agentes antidiabéticos, agentes reductores de los lípidos, y agentes antihipertensivos que se pueden administrar de manera separada o en las mismas composiciones farmacéuticas.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de un modulador del receptor CB1 y uno o más ingredientes activos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de o prevención de una enfermedad mediada por el modulador del receptor CB1. En un aspecto adicional o alternativo de la presente invención, se proporciona por lo tanto un producto que comprende un modulador del receptor CB1 y uno o más ingredientes activos como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por el modulador del receptor CB1. Tal preparación combinada puede estar, por ejemplo, en la forma de un envase gemelo.

Se apreciará que para el tratamiento o prevención de trastornos de alimentación, incluyendo obesidad, bulimia nerviosa y trastornos compulsivo de alimentación, un compuesto de la presente invención se puede usar junto con otros agentes anoréxicos de manera que juntos proporcionan un alivio eficaz.

Los agentes anoréxicos adecuados para uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen aminorex, amfecloral, anfetamina, benzofetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, cicloxedrina, dexfenfluramina, dextroamfetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilamfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metamfepramona, metamfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

## ES 2 294 330 T3

Una clase particularmente adecuada de agente anoréxico son los derivados de anfetamina halogenados, incluyendo clorfentermina, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, fenfluramina, picilorex y sibutramina; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Los derivados de anfetamina halogenados particularmente preferidos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fenfluramina y dexfenfluramina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agentes antiobesidad adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen,

10

(a) agentes antidiabéticos tales como (1) agonistas de PPAR $\gamma$  tales como glitazonas (por ejemplo, ciglitazona; darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona; rosiglitazona; troglitazona; BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD, y GW-0207, LG-100641, y LY-300512, y los compuestos descritos en los documentos WO 97/10813, 97/27857, 97/28115, 97/28137, 97/27847, 03/000685, y 03/027112; (2) biguanidas tales como buformin; metformin; y fenformin, (3) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), tales como los descritos en los documentos 15 WO/03/032916, WO 03/032982; (4) sulfonilureas tales como acetoexamida; clorpropamida; diabinesa; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentida; gliquidona; glisolamida; tolazamida; y tolbutamida (5) meglitinidas tales como repaglinida, y nateglinida (6) inhibidores de la alfa glucosida hidrolasa tales como acarbosa; adiposina; camiglibosa; emiglitato; miglitol; voglibosa; pradamicina-Q; salbostatina; CKD-711; MDL-25,637; MDL-20 73,945; y MOR 14 (7) inhibidores de la alfa-amiasa tales como tendamistat, trestatin, y AI-3688; (8) secretagogos de insulina tales como linoglitrida; y A-4166, (9) inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, tales como clomoxir, y etomoxir (10) antagonistas A2, tales como midaglizol; isaglidol; deriglidol; idazoxan; earoxan; y fluparoxan, (11) insulina o miméticos de insulina, tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, suspensión de insulina cinc (lenta y ultralenta); Lys-Pro insulina, GLP-1 (73-7) (insulintropina); y GLP-1 (7-25 36)-NH2) (12) no-tiazolidinedionas tales como JT-501, y farglitazar (GW-2570/GI-262579), (13) agonistas duales de PPAR $\alpha/\gamma$  tales como CLX-0940, GW-1536, GW1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB 219994, y reglitazar (JTT-501) y los descritos en los documentos WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 99/38850, WO 00/23415, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00150414, WO 01/00579, WO 01/79150, WO 02/062799, WO 30 03/016265, WO 03/033481, WO 03/033450, WO 03/033453 WO 03/043985; y (14) otros fármacos sensibles a insulina; (15) agonistas del receptor VPAC2; (16) moduladores de GLK tales como los descritos en el documento WO 03/015774; (17) moduladores retinoides tales como los descritos en el documento WO 03/000249; (18) inhibidores de GSK 3 $\beta$ /GSK 3 tales como 4-[2-(2-bromofenil)-4-(4-fluorofenil-1H-imidazol-5-il)piridina y los compuestos descritos en los documentos WO 03/037869, WO 03/03877, WO 03/037981, WO 03/024447, (19) inhibidores de la glicógeno fosforilasa (HGLPa), tales como los descritos en el documento WO 03/037864; (20) promotores del consumo de ATP tales como los descritos en el documento WO 03/007990; (21) inhibidores de TRB3, (22) ligandos del receptor vainilloide tales como los descritos en el documento WO 03/049702, (23) agentes hipoglicémicos tales como los descritos en los documentos WO 03/015781, WO 03/040114, (24) inhibidores de la glicógeno sintasa quinasa 3 tales como los descritos en el documento WO 03/007990, y

40 (b) los agentes reductores de lípidos tales como (1) complejantes de ácidos biliares tales como, colestiramina, colesevelem, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilol de un dextrano reticulado; Colestid<sup>®</sup>; LoCholest<sup>®</sup>; y Questran<sup>®</sup>, y los similares; (2) inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, itavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, simvastatina, y ZD-4522, y los compuestos descritos en el documento WO 03/033481; (3) inhibidores de la HMG-CoA sintasa; (4) inhibidores de la absorción de colesterol tales como ésteres de estanol, beta-sitosterol, glicósidos de esterol tales tiquesida; y azetidinonas tales como ezetimiba, 45 (5) inhibidores de la acil coenzima A-colesterol acil transferasa (ACAT) tales como avasimiba, eflucimiba, KY505, SMP 797, (6) inhibidores de CETP tales como JTT 705, torcetrapib, CP 532,632, BAY63-2149, SC 591, SC 795, (7) inhibidores de la escualeno sintetasa; (8) antioxidantes tales como probucol, (9) agonistas de PPAR $\alpha$  tales como beclofibrato, benzafibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemcabene, y gemfibrozil, GW 7647, BM 170744, LY518674; y otros derivados de ácido fibríco, tales como Atromid<sup>®</sup>, Lopid<sup>®</sup> y Tricor<sup>®</sup>, y los descritos en el documento WO 03/043997; (10) moduladores del receptor FXR receptor tales como GW 4064, SR 103912, (11) modeladores del receptor LXR, tales como GW 3965, T9013137, y XTCO179628, (12) inhibidores de la síntesis de lipoproteína tales como niacina; (13) inhibidores del sistema de renina angiotensina; (14) agonistas parciales de PPAR  $\delta$ , tales como los descritos en los documentos WO 97/28149, WO 01/79197, WO 02/14291, WO 02/46154, 55 WO 02/46176, WO 02/076957, WO 03/016291, WO 03/033493; (15) inhibidores de la reabsorción de los ácidos biliares, tales como BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706, (16) agonistas de PPAR $\delta$  tales como GW 501516, y GW 590735, tales como los descritos en los documentos WO 97/28149, WO 01/79197, WO 02/14291, WO 02/46154, WO 02/46176, WO 02/076957, WO 03/016291, WO 03/033493; (17) inhibidores de la síntesis de triglicéridos; (18) inhibidores del transporte de triglicéridos de microsomas (MTTP), tales como inplitapida, LAB687, y CP346086, (19) moduladores de transcripción; (20) inhibidores de la escualeno epoxidasa; (21) inductores del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL); (22) inhibidores de la agregación de plaquetas; (23) inhibidores de 5-LO o FLAP; y (24) agonistas del receptor de niacina; (25) moduladores de PPAR tales como los descritos en los documentos WO 99/07357, WO 99/11255, WO 99/12534, WO 99/15520, WO 99/46232, WO 00/12491, WO 00/23442, WO 01/25181, WO 01/79150, WO 02/79162, WO 02/102780, WO 02/081428, WO 03/016265, WO 03/033453, WO 65 03/042194; (26) cromo unido a niacina como se describe en el documento WO 03/039535; (27) derivados de ácido sustituido descritos en el documento WO 03/040114; (28) inhibidores de la apolipoproteína B tales como los descritos en los documentos WO 02/090347, WO 02/28835, WO 03/045921; y

(c) los agentes antihipertensivos tales como (1) diuréticos, tales como tiazidas, incluyendo clorthalidona, clortiazida, diclorofenamida, hidroflumetiazida, indapamida, e hidroclorotiazida; diuréticos de bucle, tales como bumetanida, ácido etanocrínico, furosemida, y torsemida; agentes moduladores de potasio, tales como amilorida, y triamtereno; y antagonistas de aldosterona, tales como espironolactona, epirenona, (2) bloqueadores betaadrenérgicos tales como as  
 5 acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertatolol, tilisolol, y timolol, (3) bloqueadores de los canales de calcio tales como amlodipina, arandipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, bepridil, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, pranidipina, y verapamil,  
 10 (4) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril; captopril; cilazapril; delapril; enalapril; fosinopril; imidapril; losinopril; moexipril; quinapril; quinaprilat; ramipril; perindopril; perindopril; quani-  
 pril; spirapril; tenocapril; trandolapril, y zofenopril, (5) inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como omapatrilat, cadoxatril y ecadotril, fosidotril, sampatrilat, AVE7688, ER4030, y los similares; (6) antagonistas de endotelina tales como tezosentan, A308165, y YM62899, (7) vasodiladores tales como hidralazina, clonidina, minoxidil, y alcohol nicotínico, (8) antagonistas del receptor de la angiotensina II receptor tales como candesartan, eprosartan, irbesartan,  
 15 losartan, prazosartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, y EXP-3137, FI6828K, y RNH6270 (9) bloqueadores adrenérgicos  $\alpha/\beta$  como nipradilol, arotinolol y amosulalol, (10) bloqueadores alfa 1, tales como terazosin, urapidil, prazosin, bunazosin, trimazosin, doxazosin, naftopidil, indoramin, WHIP 164, y XEN010 (11) agonistas alfa 2 tales como lo-  
 20 fexidina, tiamenidina, moxonidina, rilmenidina, tizanidina, y guanobenz; y (12) inhibidores de la aldosterona; (13) agentes de unión a angiotensina-2 tales como los descritos en el documento WO 03/030833, y

(d) agentes antiobesidad, tales como (1) inhibidores del transportador de 5HT (serotonina), tales como paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina, y imipramina, y los descritos en el documento WO 03/00663; (2) inhibidores del transportador de NE (norepinefrina) tales como GW 320659, despiramina, talsupram, y nomifensina; (3) antagonistas / agonistas inversos de CB 1 (receptor del cannabinoide-1), tales como rimonabant (Sanofi Synthelabo),  
 25 SR-147778 (Sanofi Synthelabo), BAY 65-2520 (Bayer), y SLV 319 (Solvay), y los descritos en las patentes de Estados Unidos números 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, 5.532.237, 5.624.941, 6.028, y 6.509367; y los documentos WO 96/33159, WO 97/29079, WO 98/31227, WO 98/33765, WO 98/37061, WO 98/41519, WO  
 98/43635, WO 98/43636, WO 99/02499, WO 00/10967, WO 00/10968, WO 01/09120, WO 01/58869, WO 01/64632,  
 30 WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/70700, WO 01/96330, WO 02/076949, WO 03/006007, WO 03/007887, WO  
 03/020217, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027069, WO 03/027076, WO 03/027114, WO 03/037332, WO  
 03/040107, WO 03/042174; y EPO N° EP-658546; (4) antagonistas ghrelin, tales como los descritos en el documento  
 WO 01/87335, y WO 02/08250; (5) antagonistas / agonistas inversos de H3 (histamina H3), tales como tioperamida, 3-  
 (1H-imidazol-4-il)propilo N-(4-pentenil) carbamato), clobenpropit, iodofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech),  
 35 y A331440, y los descritos en el documento WO 02/15905; y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]carbamatos (Kiec-  
 Konowicz, K. *et al.*, Pharmazie, 55: 349-55 (2000)), antagonistas del receptor histamina que contiene piperidina  
 (Lazewska, D. *et al.*, Pharmazie, 56: 927-32 (2001)), derivados de benzofenona y compuestos relacionados (Sasse, A.  
*et al.*, Arch. Pharm. (Weinheim) 334: 45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos sustituidos (Reidemeister, S. *et al.*, Pharmazie,  
 55 55: 83-6 (2000)), y derivados de proxifan (Sasse, A. *Et al.*, J. Med. Chem., 43: 3335-43 (2000)) y moduladores del  
 40 receptor de histamina H3 tales como los descritos en el documento 03/024928, WO 03/024929, WO 03/044059 (6)  
 antagonistas del receptor de la hormona I que concentra melanina (MCH1R), tales como T-226296 (Takeda), SNP-  
 7941 (Synaptic), y los descritos en los documentos WO 01/21169, WO 01/82295, WO 01/87834, WO 02/051809,  
 WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799,  
 45 WO 03/004027, WO 03/13574, WO 03/15769, WO 03/028641, WO 03/035624, WO 03/033476, WO 03/033480,  
 WO 03/35055, WO 03/047568, WO 03/045918, y los solicitudes de patente japonesas números JP 13226269, y JP  
 1437059; (7) agonistas / antagonistas de MCH2R (hormona concentradora de melanina 2R); (8) antagonistas de NPY1  
 (neuropéptido Y Y1), tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, y GI-264879A; y los  
 descritos en la patente de Estados Unidos n° 6.001.836; y los documentos WO 96/14307, WO 01/23387, 01/23387,  
 50 WO 99/51600, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, los descritos en los documentos WO 01/85173, y WO  
 01/89528; (9) antagonistas de NPY5 (neuropéptido Y Y5), tales como 152.804, GW-569180A, GW-594884A, GW-  
 587081X, GW-548118X; FR 235.208; FR 226928; FR 226928; FR 240662, FR 252384, 1229U941; GI-264879A,  
 GCP71683A, LY-377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A. FR 240662A, JCF-104, y H409/22;  
 y los compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos Números 6.140.354, 6.258.837, 6.313.298,  
 6.326.375, 6.329.395, 6.335.345, 6.337.332, 6.329.395, y 6.340.683; patentes europeas números EP-01010691; EP-  
 55 01044970, EP-1306085, y publicaciones PCT números WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/19682,  
 WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO 00/185730, WO 00/64880, WO 00/68197,  
 WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/185730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO  
 01/02379, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592,  
 WO 02/48152, WO 02/49648, WO 02/051806, WO 02/094789, WO 03/009845, WO 03/014083, WO 03/022849,  
 60 WO 03/028726, y Norman *et al.*, J. Med. Chem, 43: 4288-4312 (2000); (10) leptina, tal como leptina humana re-  
 combinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y leptina humana de metionilo recombinante (Amgen); (11) derivados de  
 leptina, tales como los descritos en las Patentes números 5.552.524; 5.552.523, 5.552.522; 5.521.283; y documen-  
 65 tos WO 96/23513; WO 96/23514; 96/23515; WO 96/23516; WO 96/23517; WO 96/23518; WO 96/23519; y WO  
 96/23520; (12) antagonistas opioides, tales como nalmeffene (Revex<sup>®</sup>), 3-metoxinaltrexona, naloxona, y naltrexona;  
 y los descritos en el documento WO 00/21509; (13) antagonistas de orexina, tales como SB-334867-A; y los descri-  
 tos en los documentos WO 99/09024, WO 99/58533, WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/44172, WO 02/51232,  
 WO 02/51838, WO 02/089800, WO 02/090355, WO 03/023561, WO 03/032991, WO 03/037847, WO 03/041711;  
 (14) agonistas de BRS3 (subtipo 3 del receptor de bombesina); (15) agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A), tal

como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR146131, y los descritos en la patente de Estados Unidos n° 5.739.106; (16) CNTF (factores neurotróficos filiares), tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline); SR146131 (Sanofi Synthelabo); butabindida; y PD170,292, PD 149164 (Pfizer); (17) derivados de CNTF, tales como axokine (Regeneron); y los descritos en los documentos WO 94/09134, WO 98/22128, y WO 99/43813; (18) agonistas de GHS (receptor del secretagogo de la hormona de crecimiento), tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 y L-163,255, y los descritos en la patente de Estados Unidos n° 6358951, solicitudes de patentes de Estados Unidos números 2002/049196 y 2002/022637; y los documentos número WO 01/56592, y WO 02/32888; (19) moduladores 5HT<sub>2c</sub> (receptor 2c de serotonina), tales como BVT933, DPCA37215, IK264; PNU 22394; WAY161503, R-1065, e YM 348; y los descritos en la patente de Estados Unidos n° 3.914.250; y los documentos WO 01/66548, WO 02/10169, WO 02/36596, WO 02/40456, y WO 02/40457, WO 02/44152, WO 02/48124, WO 02/51844, WO 03/033479, (20) agonistas de Mc3r (receptor de melanocortina 3); (21) agonistas de Mc4r (receptor de melanocortina 4), tales como CHIR86036 (Chiron); ME-10142, ME-10145, y HS-131 (Melacure), y los descritos en los documentos WO 99/64002, WO 00/74679, WO 01/991752, WO 01/0125192, WO 01/52880, WO 01/74844, WO 01/70708, WO 01/70337, WO 01/91752, WO 02/059095, WO 02/059107, WO 02/059108, WO 02/059117, WO 02/06276, WO 02/12166, WO 02/11715, WO 02/11718, WO 02/15909, WO 02/38544, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 02/081430, WO 03/06604, WO 03/007949, WO 03/009847, WO 03/009850, WO 03/013509, WO 03/031410, WO 03/040117, WO 03/040118; (22) inhibidores de la recaptación de monoamina, tales como sibutratmina (Meridia® /Reductil®) y las sales de los mismos, y los compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos números 4.746.680, 4.806.570, y 5.436.272, y la publicación de patente de Estados Unidos n° 2002/0006964, y documentos WO 01/27068, y WO 01/62341; (23) inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como dexfenfluramina, fluoxetina, y los descritos en la patente de Estados Unidos número 6.385.633 y documentos WO 01/27060, y WO 01/162341; (24) agonistas de GLP-1 (péptido 1 de tipo glucagón); (25) Topiramato (Topimax®); (26) compuesto fitofarm 57 (CP 644,673); (27) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); (28) agonistas de  $\beta_3$  (receptor 3 beta adrenérgico), tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GW 427353, Trecadrina, Zeneca D7114, N-5984 (Nisshin Kyorin), LY-377604 (Lilly), y SR 59119A, y los descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.705.515, US 5.451.677; y documentos WO 94/18161, WO 95/29159, WO 97/46556, WO 98/04526 y WO 98/32753, WO 01/74782, WO 02/32897, WO 03/014113, WO 03/016276, WO 03/016307, WO 03/024948, WO 03/024953, WO 03/037881, WO 03/0946, WO 03/044016, WO 03/044017; (29) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (30) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (31) inhibidores de la FAS (sintasa de ácidos grasos), tales como Cerulenin y C75; (32) inhibidores de la PDE (fosfodiesterasa), tales como teofillina, peritoxifillina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram, y cilomilast, así como los descritos en los documentos WO 03/037432, WO 03/037899; (33) thyroid hormone  $\beta$  agonists, such as KB-2611 (KaroBioBMS), y los descritos en los documentos WO 02/15845; y solicitud de patente japonesa N° JP 2000256190; (34) activadores de UCP-1 (proteína no acoplante 1), 2, o 3, tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), y ácido retinoico; y los descritos en el documento WO 99/00123; (35) acil-estrógenos, tal como oleoil-estrone, descritos en del Mar-Grasa, M. *et al.*, Obesity Research, 9: 202-9 (2001); (36) antagonistas glucocorticoides; (37) inhibidores de la 11 $\beta$ HSD-1 (11-beta hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo 1), tales como BVT 3498, BVT 2733, 3-(1-adamantil)-4-etil-5-(etiltio)-4H-1,2,4-triazol, 3-(1-adamantil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol, 3-adamantanil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3A-decahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,1]annuleno, y los compuestos descritos en los documentos WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092 y WO 02/072084; (38) inhibidores de SCD-1 (estearoil-CoA desaturasa-1); (39) inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), tales como isoleucina tiazolidida, valina pirrolidida, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; y los compuestos descritos en los documentos WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/000180, WO 03/000181, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/004498, WO 03/004496, WO 03/017936, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/035057, WO 03/03567, WO 03/037327 y EP 1258 476; (40) inhibidores de la lipasa, tales como tetrahidrolipstatina (orlistat/Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, teasaponin, y dietilumbelliferil fosfato, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactone A, ebelactona B, y RHC 80267, y los descritos en el documento WO 01/77094, y las patentes de Estados Unidos números 4.598.089, 4.452.813, 5.512.565, 5.391.571, 5.602.151, 4.405.644, 4.189.438, y 4.242.453; (41) inhibidores del transportador de los ácidos grasos; (42) inhibidores del transportador de dicarboxilato; (43) inhibidores del transportador de glucosa; y (44) inhibidores del transportador de fosfato; (45) compuestos bicíclicos anorexígenos tales como 1426 (Aventis) y 1954 (Aventis), y los compuestos descritos en los documentos WO 00/18749, WO 01/32638, WO 01/62746, WO 01/62747, y WO 03/015769; (46) agonistas de los péptidos YY y PYY tales como los descritos en el documento WO 03/026591; (47) moduladores del metabolismo de lípidos tales como ácido maslínico, erithrodiol, ácido ursólico, uvaol, ácido betulínico, betulina, y los compuestos descritos en el documento WO 03/011267; (48) moduladores del factor de transcripción tales como los descritos en el documento WO 03/026576; (49) moduladores de Mc5r (receptor de melanocortina 5), tales como los descritos en los documentos WO 97/19952, WO 00/15826, WO 00/15790, US 20030092041, (50) supresores del apetito tales como los descritos en el documento WO 03/040107, (51) moduladores del receptor 5HT<sub>6</sub>, tales como los descritos en los documentos WO 03/030901, WO 03/035061, WO 03/039547, (52) moduladores de 5HT<sub>1a</sub> tales como los descritos en el documento WO 03/031439.

Los antagonistas específicos de NPY5 de uso en combinación con un compuesto de la presente invención se seleccionan entre el grupo constituido por:

(1) 3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)-espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida,

## ES 2 294 330 T3

- (2) 3-oxo-N-(7-trifluorometilpirido[3,2-b]piridin-2-il)espiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida,
- (3) N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida,
- (4) trans-3'-oxo-N-(5-fenil-2-pirimidinil)espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida,
- (5) trans-3'-oxo-N-[1-(3-quinolil)-4-imidazolil]espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida,
- (6) trans-3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)espiro[4-azaiso-benzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida,
- (7) trans-N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida,
- (8) trans-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida,
- (9) trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oxoespiro[7-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida,
- (10) trans-3-oxo-N-(1-fenil-4-pirazolil)espiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida,
- (11) trans-N-[1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oxoespiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida,
- (12) trans-3-oxo-N-(1-fenil-3-pirazolil)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida,
- (13) trans-3-oxo-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida,
- y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

“Obesidad” es una afección en la que existe un exceso de grasa corporal. La definición operacional de obesidad se basa en el índice de masa corporal (BMI), que se calcula como peso corporal por altura en metros cuadrados ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). “Obesidad” se refiere a una afección en la que un sujeto por otra parte sano tiene un Índice de masa corporal (BMI) mayor que o igual a  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ , o una afección mediante la que un sujeto con al menos una comorbilidad tiene un BMI mayor que o igual a  $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Un “sujeto obeso” es un sujeto por otra parte sano con un Índice de masa corporal (BMI) mayor que o igual a  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  o un sujeto con al menos una comorbilidad con un BMI mayor que o igual a  $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Un “sujeto en riesgo de obesidad” es un sujeto por otra parte sano BMI de  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$  a menos de  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  o un sujeto con al menos una comorbilidad con un BMI de  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$  a menos de  $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

El aumento de riesgo asociado a obesidad se produce a un Índice de masa corporal (BMI) en Asiáticos. En los países asiáticos, incluyendo Japón, “obesidad” se refiere a una afección mediante la que un sujeto con al menos una comorbilidad inducida por obesidad o relacionada con obesidad que requiere reducción de peso o que se mejoraría mediante la reducción de peso, tiene un BMI mayor que o igual a  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ . En los países asiáticos, incluyendo Japón, un “sujeto obeso” se refiere a un sujeto con al menos una comorbilidad inducida por obesidad o relacionada con obesidad que requiere reducción de peso o que mejoraría mediante reducción de peso, con un BMI mayor que o igual a  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ . En países asiáticos un “sujeto en riesgo de obesidad” es un sujeto con un BMI de mayor que  $23 \text{ kg}/\text{m}^2$  a menos de  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

Como se usa en el presente documento, el término “obesidad” significa que abarca todas las definiciones anteriores de obesidad.

Comorbididades inducidas por obesidad o relacionadas con obesidad incluyen diabetes, diabetes mellitus-tipo 2 no insulina dependiente, alteración de la tolerancia a glucosa, glucosa alterada en ayuno, síndrome de resistencia a insulina, dislipidemia, hipertensión, hiperuricacidemia, gota, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome de apnea de sueño, síndrome de Pickwickian, hígado graso; infarto cerebral, trombosis cerebral, ataque isquémico transitorio, trastornos ortopédicos, artritis deformans, lumbodinia, emmeniopatía, e infertilidad. En particular, la comorbididades incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerancia a glucosa, enfermedad cardiovascular, apnea de sueño, diabetes mellitus, y otras afecciones relacionadas con obesidad.

“Tratamiento” (de obesidad y trastornos relacionados con obesidad) se refiere a la administración a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto obeso. Una consecuencia del tratamiento puede ser reducir el peso corporal de un sujeto obeso con relación al peso corporal del sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos de la presente invención. Otra consecuencia del tratamiento puede ser prevenir la recuperación del peso corporal del peso corporal que previamente ha perdido como un resultado de la dieta, ejercicio, o farmacoterapia. Otra consecuencia del tratamiento puede ser la disminución de la

aparición de y / o la gravedad de enfermedades relacionadas con obesidad. El tratamiento puede de manera adecuada dar como resultado una reducción de la ingesta de alimentos o calorías por el sujeto, incluyendo una reducción en la ingesta de alimentos total, o una reducción de la ingesta de componentes específicos de la dieta tal como carbohidratos o grasas; y / o la inhibición de la absorción de nutrientes; y / o la inhibición de la reducción o tasa metabólica; y en la reducción de peso en pacientes en necesidad del mismo. El tratamiento también puede dar como resultado una alteración de la tasa metabólica, tal como un incremento en la tasa metabólica, en lugar o en adición a una inhibición de la reducción de la tasa metabólica; y / o minimización de de la resistencia metabólica que normalmente se produce por la pérdida de peso.

“Prevención” (de obesidad y trastornos relacionados con obesidad) se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad. Una consecuencia de prevención puede ser la reducción del peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad con relación al peso corporal del sujeto antes de la administración de los compuestos de la presente invención. Otra consecuencia de la prevención de la recuperación del peso corporal previamente perdido como resultado de la dieta, ejercicio, o farmacoterapia. Otra consecuencia de la prevención de obesidad a partir de lo que se produce si el tratamiento se administra antes de la aparición de obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Otra consecuencia de la prevención puede ser la disminución de la aparición y / o gravedad de trastornos relacionados con la obesidad si el tratamiento se administra antes de la aparición de la obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Además, si el tratamiento en sujetos ya obesos, tal tratamiento puede prevenir la aparición, progresión o gravedad de trastornos relacionados con la obesidad, tales como arteriosclerosis, diabetes de Tipo II, enfermedad de ovario poliquístico, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y colelitiasis.

Los trastornos relacionados con la obesidad en el presente documento están asociados a, provocados por o resultado de la obesidad. Los ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad incluyen sobrealimentación y bulimia, hipertensión, diabetes, concentración de insulina elevada en plasma y resistencia a insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer de endometrio, mama, próstata y colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, piedras en la vesícula biliar, enfermedad cardíaca, ritmo cardíaco anormal y arritmias, infarto de miocardio, fallo cardíaco congestivo, enfermedad cardíaca coronaria, muerte súbita, accidente cerebrovascular, enfermedad de ovario poliquístico, craneofaringioma, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos deficientes de GH, variante normal normal corta estatura, síndrome de Turner, y otras afecciones patológicas que muestran actividad metabólica reducida o una disminución en el gasto de la energía en reposo como un porcentaje de la masa sin grasa total, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda. Los ejemplos adicionales de trastornos relacionados con la edad son síndrome metabólico, también conocidos como síndrome X, síndrome de resistencia a insulina, disfunción sexual y reproductiva, tal como infertilidad, hipogonadismo en machos e hirsutismo en hembras, trastornos de motilidad gastrointestinal, tales como reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de hipoventilación de obesidad (síndrome Pickwickian), trastornos cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricaemia, dolor de la espalda baja, enfermedad de la vesícula biliar, gota, y cáncer de riñón. Los compuestos de la presente invención también son útiles para reducir el riesgo de las consecuencias e la obesidad, tales como reducción del riesgo de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

El término “diabetes”, como se usa en el presente documento, incluye tanto diabetes mellitus insulina dependiente (es decir, IDDM, también llamada diabetes de tipo I) y diabetes mellitus non insulina dependiente (es decir, NIDDM, también conocido como diabetes de Tipo II diabetes. Tipo I, o diabetes insulino-dependientes, es el resultado de una absoluta deficiencia de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. La diabetes de Tipo II, o diabetes insulino dependiente (es decir, diabetes mellitus non insulino dependiente), a menudo se produce en base de los niveles normales, o incluso elevados de insulina y parece que es el resultado de la incapacidad de los tejidos de responder de manera apropiada a la insulina. La mayoría de los diabéticos de Tipo II son también obesos. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento tanto de la diabetes de Tipo I como Tipo II. Los compuestos son especialmente eficaces para tratar la diabetes de tipo II. Los compuestos de la presente invención son también útiles para tratar y /o prevenir la diabetes mellitus gestacional.

Se apreciará que para el para el tratamiento o prevención de migraña, un compuesto de la presente invención se puede usar junto con otros agentes antimigraña, tales como ergotaminas o agonistas de 5-HT<sub>1</sub>, especialmente sumatriptan, naratriptan, zolmatriptan o rizatriptan.

Se apreciará que para el para el tratamiento de depresión o ansiedad, se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antidepresivos o antiansiedad.

Las clases adecuadas de agentes antidepresivos incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOIs), inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa (RIMAs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas del  $\alpha$ -adrenoreceptor, antagonistas del receptor de neurokinina-1 y antidepresivos atípicos.

Los inhibidores adecuados de la recaptación de la norepinefrina incluyen aminas terciarias tricíclicas y aminas secundarias tricíclicas. Los ejemplos adecuados de aminas terciarias tricíclicas incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepin, imipramina y trimipramina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos adecuadas

## ES 2 294 330 T3

de aminas secundarias tricíclicas incluyen: amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Los inhibidores selectivos adecuados de la recaptación de serotonina incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, imipramina y sertralina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los inhibidores adecuados de de la monoamina oxidasa incluyen: isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Los inhibidores reversibles adecuados de la monoamina oxidasa incluyen: moclobemida, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los inhibidores adecuados de la recaptación de serotonina y noradrenalina de uso en la presente invención incluyen: venlafaxina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los antagonistas adecuados de CRF incluyen aquellos compuestos descritos en las memorias de la patente Internacional números WO 94/13643, WO 94/13644, WO 61, WO 94/13676, y WO 94/13677.

20 Los antagonistas adecuados del receptor de neurokinina-1 pueden ser de naturaleza peptídica o no peptídica, sin embargo, se prefiere el uso de un antagonista del receptor de neurokinina-1. En una realización preferida, el antagonista del receptor de neurokinina-1 es un antagonista del receptor de neurokinina-1 penetrante del SNC. Además, por conveniencia se prefiere el uso de un antagonista del receptor activo de neurokinina-1 preferido. Para facilitar la dosificación, también se prefiere que el antagonista del receptor de neurokinina-1 es un antagonista del receptor de neurokinina-1. Una clase especialmente preferida de antagonista del receptor de neurokinina-1 en la presente invención son aquellos compuestos que son oralmente activos y de larga duración.

El antagonista del receptor de neurokinina-1 de uso en la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos números 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 65.637.699; publicación de patente europea números EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; la publicación de patente internacional PCT números WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 35 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/247465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 40 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14107, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/24818, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17382, 97/18206, 97/19084, 97/19942, 97/21702, 97/49710, 98/24438-98/24441, 98/24442-98/24445, 02/16343, y 02/16344; 45 y en la publicación de patente británica números 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169 y 2 302 689.

Los antagonistas específicos del receptor de neuroquinina-1 de uso en la presente invención incluyen:

- 50 (1)  $(\pm)$ -(2R3R,2S3S)-N-{{2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)-fenil}metil}-2-fenilpiperidin-3-amina;
- (2) 2-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;
- 55 (3) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)-3-(S)-fenil-morfolina;
- (4) 2-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)-3-(S)-fenil-morfolina;
- 60 (5) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;
- (6) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-4-(5-(N,N-dimetilamino)metil-1,2,3-triazol-4-il)metil-3-(S)-fenilmorfolina;
- 65 (7) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-4-(5-(N,N-dimetilamino)metil-1,2,3-triazol-4-il)metil-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina;

## ES 2 294 330 T3

(8) (3S,5R,6S)-3-[2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano;

(9) (3R,5R,6S)-3-[2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-fenil-1-oxa-7-azaespiro[4.5]decano;

5 (10) 2-(R)-(1-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(1,2,4-triazol-3-il)metil-morfolina;

(11) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(4-monofosforil-5-oxo-1H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;

10 (12) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(1-monofosforil-5-oxo-1H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;

15 (13) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(2-monofosforil-5-oxo-1H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;

(14) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxifosforil-1H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;

20 (15) 2-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(1-monofosforil-5-oxo-4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;

(16) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-4-(4-N,N-dimetilaminobut-2-in-il)-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los antidepresivos atípicos adecuados incluyen: bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las clases adecuadas de agentes anti-ansiedad incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub>, especialmente agonistas parciales de 5-HT<sub>1A</sub>, y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF).

35 Las benzodiazepinas adecuadas incluyen: alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, o diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agonistas o antagonistas adecuados del receptor de 5-HT<sub>1A</sub> incluyen, en particular, los agonistas parciales del receptor 5-HT<sub>1A</sub> buespirona, flesinoxan, gepirona y ipsapirona, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los antagonistas adecuados del factor de liberación de corticotropina (CRF) incluyen los descritos anteriormente en esta memoria descriptiva.

45 Como se usa en el presente documento, el término “trastorno de abuso de sustancias” incluye dependencia o abuso de sustancias con o sin dependencia fisiológica. Las sustancias asociadas a estos trastornos son: alcohol, amfetaminas (o sustancias de tipo anfetaminas), cafeína, marihuana, cocaína, alucinógenos, inhaladores, marihuana, nicotina, opiáceos, fenciclidina (o compuestos del tipo fenciclidina), sedantes-hipnóticos o benzodiazepinas, y otros (o no conocidos) sustancias y las combinaciones de todos los anteriores.

50 En particular, el término “trastornos de abuso de sustancias” incluye trastornos de abstinencia de drogas tales como abstinencia de alcohol con o sin alteraciones de percepción; delirio de abstinencia de alcohol; abstinencia de amfetamina; abstinencia de cocaína; abstinencia de nicotina; abstinencia de opiáceos; abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos con o sin alteraciones de percepción; delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos; y sin síntomas debidos a otras sustancias. Se apreciará que referencia a tratamiento de abstinencia de nicotina incluye el tratamiento de síntomas asociados al cese de fumar.

60 Otros “trastornos de abuso de sustancias” incluyen trastorno de ansiedad inducidos por sustancias con aparición durante abstinencia; trastorno de ánimo inducido por sustancias con aparición durante abstinencia; trastorno de ánimo inducido por sustancias con aparición durante abstinencia; y trastorno de ánimo inducido por sustancias con aparición durante abstinencia.

Se apreciará que una combinación de un fármaco antipsicótico convencional con un modulador del receptor CB 1 puede proporcionar un efecto potenciado en el tratamiento de manía. Tal combinación se esperaría que proporcionara una rápida aparición de la acción a tratar un episodio maniaco por lo tanto permitiendo la prescripción en una “base según se necesite”. Además, tal combinación puede permitir una dosis menor de agente antipsicótico a usar sin comprometer la eficacia del agente antipsicótico, por lo tanto minimizando el riesgo de efectos secundarios adversos. Una ventaja todavía adicional de tal combinación es que, debido a la acción del modulador del receptor CB 1, efectos

## ES 2 294 330 T3

secundarios adversos provocados por el agente antipsicótico tal como distonía aguda, disquinesias, acatesia y temblor se puede reducir o prevenir.

5 Se apreciará que el modulador del receptor CB1 y el agente antipsicótico puede estar presente como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o prevención de manía. Tales preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en forma de un envase gemelo.

10 Se apreciará que cuando se usa una combinación de la presente invención, el modulador del receptor CB 1 y el agente antipsicótico puede estar en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y por lo tanto administrarse de manera simultánea. Pueden estar en vehículos farmacéuticos separados tales como formas de dosificación oral convencionales que se toman de manera simultánea. El término “combinación” también se refiere al caso donde los compuestos se proporcionan en forma de dosificación separadas y se administran de manera secuencial. Por lo tanto, a modo de ejemplo, el agente antipsicótico se puede administrar en forma de comprimido y después, dentro de un período razonable de tiempo, el modulador del receptor CB 1 se puede administrar o bien como una forma de dosificación oral tal como un comprimido o forma de dosificación oral de disolución rápida. Por “formulación oral de disolución rápida” se entiende, una forma de distribución oral que cuando se coloca en la lengua de un paciente se disuelve en aproximadamente 10 segundos.

20 De este modo los moduladores del receptor CB1 se pueden combinar con un agente antipsicótico en el tratamiento o prevención de hipomanía.

25 Se apreciará que una combinación de un fármaco antipsicótico convencional con un modulador del receptor CB 1 puede proporcionar un efecto potenciado en el tratamiento de trastornos de esquizofrenia. Tal combinación se esperaría que proporcione una rápida aparición de acción para tratar esquizofrenia por lo tanto permitiendo la prescripción en “base según se necesite”. Además, tal combinación puede permitir una dosis menor del agente del SNC a usar sin comprometer la eficacia del agente antipsicótico apropiado, por lo tanto minimizando el riesgo de efectos secundarios adversos. Todavía una ventaja adicional de tal combinación es que, debido a la acción del modulador del receptor CB 1, los efectos secundarios adversos provocados por el agente antipsicótico tal como distonías agudas, disquinesias, acatesia y temblor se pueden reducir o prevenir.

30 Como se usa en el presente documento, el término “trastornos esquizofrénicos” incluye esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónico, no diferenciada y residual; trastorno esquizofreniforme, trastorno sicoafectivo; trastorno de alucinaciones; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico inducido por sustancias; y trastorno psicótico no especificado de otra manera.

35 Otras afecciones asociadas comúnmente a trastornos esquizofrénicos incluyen comportamiento auto lesivo (por ejemplo, síndrome de Lesch-Nyhan) y gestos suicidas.

40 Los agentes antipsicóticos adecuados de uso en combinación con un Modulador del receptor CB1 incluyen las clases de fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butyrofenona, difenilbutilpiperidina e indolona de agente antipsicótico. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Los ejemplos adecuados de dibenzazepinas incluyen clozapina y olanzapina. Un ejemplo de una butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes antipsicóticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes antipsicóticos cuando se usan en combinación con un modulador del receptor CB1 puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, mesoridazina besilate, clorhidrato de tioridazina, acetofenazina maleato, clorhidrato de flufenazina, enatato de flurfenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, olanzapina, haloperidol, pimozida y risperidona se usan comúnmente en una forma de no sal.

55 Otras clase de agente antipsicótico de uso en combinación con un modulador del receptor CB 1 incluyen antagonistas del receptor de dopamina, especialmente los antagonistas del receptor de dopamina D2, D3 y D4, y agonistas del receptor muscarínico m1. Un ejemplo de un antagonista del receptor de dopamina D3 es el compuesto PNU-99194A. Un ejemplo de un antagonista del receptor de dopamina D4 es PNU-101387. Un ejemplo de un agonista del receptor muscarínico m1 es xanomelina.

60 Otra clase de agente antipsicótico de uso en combinación con un modulador del receptor CB1 es los antagonistas del receptor de 5-HT<sub>2A</sub>, los ejemplos de los cuales incluyen MDL100907 y fananserin. También de uso en combinación con un modulador del receptor CB1 son los antagonistas de serotonina dopamina (SDAs) que se cree que combinan actividad antagonista del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> y dopamina, los ejemplos de los cuales incluyen olanzapina y ziperasidona.

65 Todavía además, los antagonistas del receptor NK-1 se pueden de manera favorable emplear con moduladores del receptor CB1 de la presente invención. Los antagonistas preferidos del receptor NK-1 para uso en la presente invención se seleccionan entre las clases de los compuestos descritos en la memoria de la patente europea nº 0 577 394, y memorias de patente internacional números 95/08549, 95/18124, 95/23798, 96/05181, y 98/49710 (solicitud nº

## ES 2 294 330 T3

PCT/GB97/01630). La preparación de tales compuestos se describe completamente en las publicaciones anteriormente mencionadas.

- 5 Los antagonistas del receptor NK-1 preferidos de uso en la presente invención incluyen:
- (3S,5R,6S)-3-[2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano;
- (3R,5R,6S)-3-[2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-fenil-1-oxa-7-aza-espiro[4.5]decano;
- 10 (±)-(2R3R,2S3S)-N-{[2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metil}-2-fenilpiperidin-3-amina;
- 2-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-3(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil) morfolina;
- 15 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)-3-(S)-fenil-morfolina;
- 2-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)-3-(S)-fenil-morfolina;
- 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil) morfolina;
- 20 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-4-(5-(N,N-dimetilamino)metil-1,2,3-triazol-4-il)metil-3-(S)-fenilmorfolina;
- 25 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-4-(5-(N,N-dimetilamino)metil-1,2,3-triazol-4-il)metil-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina;
- 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(4-monofosforil-5-oxo-1H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;
- 30 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(1-monofosforil-5-oxo-1H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;
- 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(2-monofosforil-5-oxo-1H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;
- 35 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxifosforil-1H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;
- 40 2-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(1-monofosforil-5-oxo-4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina;
- 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-4-(4-N,N-dimetilaminobut-2-in-il)-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina;
- 45 2-(R)-(1-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(1,2,4-triazol-3-il)metilmorfolina
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 50

Se apreciará que una combinación de un fármaco antiasmático convencional con un modulador del receptor CB 1 puede proporcionar un efecto potenciado en el tratamiento de asma.

- 55 De este modo, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de un modulador del receptor CB1 y un agente antiasmático para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de asma.

- Los agentes antiasmáticos adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen:
- 60 (a) antagonistas de VLA-4 tales como natalizumab y los compuestos descritos en los documentos US 5.510.332, WO 97/03094, WO 97/02289, WO 96/40781, WO 96/22966, WO 96/20216, WO 96/01644, WO 96/06108, WO 95/15973, Y WO 96/31206 (b) esteroides y corticosteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona, e hidrocortisona; (c) antihistaminas (antagonistas de histamina H1) tales como bromfeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelennamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, fexofenadina y descarboetoxiloratadina (d) antiasmáticos no esteroides incluyendo agonistas de  $\beta 2$  (tales como terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol, salmeterol, epinefrina, y pirbuterol), theofillina, cromolina sodio, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de
- 65

## ES 2 294 330 T3

leukotrieno (tales como zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, y SKB-106,203), e inhibidores de la biosíntesis de leukotrieno (tales como zileuton y BAY-1005); (e) agentes anticolinérgicos incluyendo antagonistas muscarínicos (tales como bromuro de ipratropio y atropina); y (f) antagonistas de los receptores de quimioquina, especialmente CCR-3; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

Se apreciará que una combinación de un fármaco antiestreñimiento convencional con un modulador del receptor CB1 puede proporcionar un efecto potenciado en el tratamiento de estreñimiento.

De este modo, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de un modulador del receptor CB1 y un agente antiestreñimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de estreñimiento.

10

Se apreciará que una combinación de un fármaco antiestreñimiento convencional con un modulador del receptor CB1 puede proporcionar un efecto potenciado en el tratamiento de pseudo obstrucción intestinal crónica.

15

De este modo, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de un modulador del receptor CB1 y un agente antiestreñimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de pseudo obstrucción intestinal crónica.

Los agentes antiestreñimiento adecuados en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes asmáticos, laxantes y laxantes detergentes (o agentes humectantes), agentes voluminosos y estimulantes y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

Una clase particularmente adecuada de agentes osmóticos incluyen, pero no se limitan a sorbitol, lactulosa, polietileno glicol, magnesio, fosfato, y sulfato; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

Una clase particularmente adecuada de laxantes y laxantes detergentes, incluyen, pero no se limitan a magnesio, y docusato de sodio; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una clase particularmente adecuada de agentes voluminosos incluyen psillio, metilcelulosa, y calcio policarbofil; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

Una clase particularmente adecuada de estimulantes incluyen, anthroquinonas, y fenolftaleína; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35

Se apreciará que una combinación de un fármaco anticirrosis convencional con un modulador del receptor CB1 puede proporcionar un efecto potenciado en el tratamiento de cirrosis del hígado.

De este modo, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de un modulador del receptor CB1 y un agente anticirrosis para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cirrosis del hígado.

40

Los agentes anticirrosis adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, corticosteroides, penicilamina, colchicina, interferón- $\gamma$ , análogos de 2-oxoglutarato, análogos de prostaglandina, y otros fármacos anti-inflamatorios y antimetabolitos tales como azatioprina, metotrexato, leflunamida, indomethacina, naproxeno, y 6-mercaptopurina; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45

El procedimiento de tratamiento de esta invención comprende un procedimiento de modulación del receptor CB1 y tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor CB1 mediante la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un compuesto de esta invención que antagoniza selectivamente el receptor CB1 en preferencia a los otros receptores de Cb o acoplados a proteína.

50

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto de fórmula estructural I que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando el investigador.

55

La relación del compuesto de fórmula I al Segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. De este modo, por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula I se combina con un agonista de  $\beta$ -3 la relación de peso del compuesto de la fórmula I al agonista de  $\beta$ -3 generalmente variará entre aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la fórmula I y otros ingredientes activos generalmente estará dentro de del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se debe usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

60

65

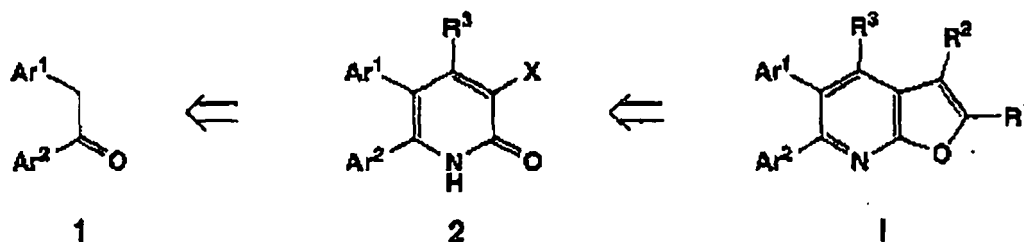
## ES 2 294 330 T3

*Abreviaturas usadas en los siguientes esquemas y ejemplos*

	Ac:	acilo
5	salmuera:	Solución saturada de cloruro sódico
	DMAP:	4-dimetilaminopiridina
	DMF:	dimetilformamida
10	DMSO:	dimetilsulfóxido
	EDC:	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
15	Et:	etilo
	g o gm:	gramo
	h o hr:	hora
20	HOAc:	Ácido acético
	HOBt:	1-hidroxibenzotriazol
25	HPLC:	Cromatografía líquida de alta presión
	HPLC/MS:	Cromatografía líquida de alta presión / espectroscopia de masas
	<i>in vacuo</i> :	rotoevaporación
30	LC-MS o LCMS:	Cromatografía líquida-espectro de masas
	Me:	metilo
35	mg:	miligramo
	MHz:	megahertz
40	min:	minutos
	mL:	mililitro
	MPLC:	Cromatografía líquida de media presión
45	MS o ms:	Espectro de masas
	N/A:	No aplicable
50	Ph:	fenilo
	rb :	Fondo redondo
	rt o RT:	Temperatura ambiente
55	Rt:	Tiempo de retención
	TFA:	Ácido trifluoroacético
60	THF:	tetrahidrofurano
	TLC:	Cromatografía de capa fina
65	uL, ul, $\mu$ L o $\mu$ l:	microlitro
	UV:	ultra-violeta

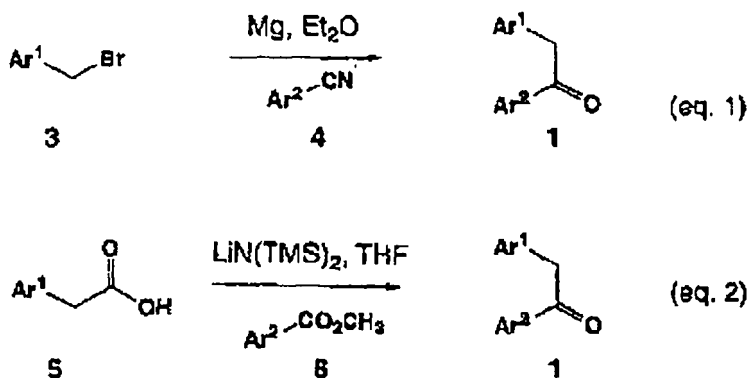
Los siguientes esquemas de reacción ilustran los procedimientos que se pueden emplear para la síntesis de furo [2,3-*b*]piridinas novedosas de fórmula estructural I descritas en esta invención. Todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente salvo que se indique lo contrario. Se pueden emplear varias estrategias basándose en las transformaciones sintéticas conocidas en la bibliografía de síntesis orgánica para la preparación de los compuestos de título de fórmula general I. Un procedimiento de síntesis preferido que se muestra de manera retrosintética en el esquema de reacción 1 procede mediante una 2-piridona sustituida de manera adecuada de fórmula general 2 el sustituyente marcado X es un grupo funcional como se describe más adelante. La 2-piridona de fórmula general 2 se deriva a su vez de una 1,2-diariletanona de fórmula general 1. Los esquemas de reacción 2-11 ilustran en detalle los procedimientos preferidos para la síntesis de los compuestos del título de fórmula general I en el sentido hacia adelante.

Esquema 1



1,2-Diariletanonas de fórmula general 1 puede ser disponible comercialmente o se pueden sintetizar usando uno de varios procedimientos conocidos en la técnica de síntesis orgánica. El esquema 2 ilustra dos procedimientos para la síntesis de las 1,2-diariletanonas de fórmula general 1. En el primer ejemplo (ecuación 1), un bromuro de arilmetilo sustituido de fórmula general 3 se convierte en un reactivo de Grignard con metal magnesio en un disolvente tal como THF a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. El reactivo de Grignard resultante se añade después a un arilnitrilo sustituido de fórmula general 4. La hidrólisis ácida de la mezcla de reacción seguida de la extracción del producto orgánico produce una 1,2-diariletanonas de fórmula general 1 como se muestra. Una síntesis alternativa de 1,2-diariletanonas 1 que se prefiere cuando cualquiera de los grupos arilo Ar<sup>1</sup> o Ar<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con grupos funcionales que son reactivos con reactivos de Grignard se muestra en la parte de abajo de Esquema 2 (ecuación 2). Aquí un ácido arilacético sustituido de fórmula general 5 se hace reaccionar a baja temperatura (-78° a -50°C) con dos equivalentes de una base fuerte tal como bis(trimetilsililamido) de litio en un disolvente aprótico tal como THF. Esto desprotona de manera doble el ácido arilacético 5 y genera un dianion que se somete a una reacción de Dieckmann cuando se añade el éster arilcarboxilato sustituido de fórmula general 6. En esta modificación de la reacción de Dieckmann, el intermedio β-ceto ácido se descarboxila lentamente y se produce una 1,2-diariletanona de fórmula general 1.

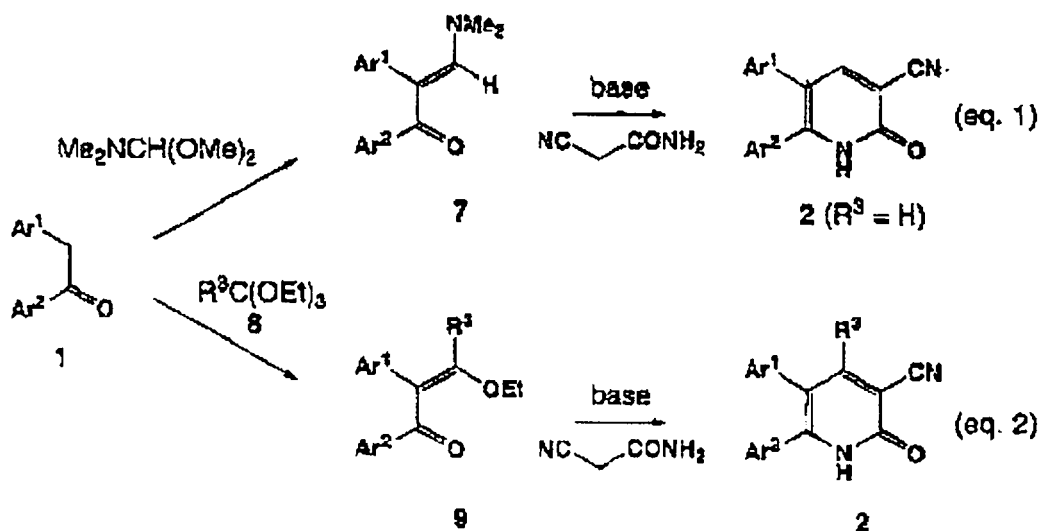
Esquema 2



El esquema de reacción 3 ilustra dos procedimientos para la conversión de la 1,2-diariletanona de fórmula general 1 en las 2-piridonas de fórmula general 2 donde el sustituyente en la posición 3 (X en la fórmula 2, Esquema 1) es un grupo ciano. Esta transformación se lleva a cabo usando uno de los dos procedimientos ilustrados en el Esquema de reacción 3, y el procedimiento preferido depende de la selección del sustituyente R<sup>3</sup> en la 2-piridona (2) resultante. Cuando se desea que el sustituyente R<sup>3</sup> sea un átomo de nitrógeno, entonces la 1,2-diariletanona de fórmula general 1 se convierte primero en un amiduro de vinilogo de fórmula general 7 mediante reacción con un *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil como se muestra en la ecuación 1. La reacción de condensación se lleva a cabo usando el DMF acetil a medida que el disolvente de reacción alcanza una temperatura elevada, típicamente entre temperatura ambiente y 150°C, y el amiduro de vinilogo 7 se produce en forma una mezcla de distereómeros E y Z. En la segunda etapa de esta secuencia, el amiduro de vinilogo 7 se condensa con cianoacetamida produciendo la 2-piridona de fórmula general 2 (X = CN). La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente aprótico polar tal como DMF en presencia de una base fuerte tal como un hidruro o alcóxido de metal alcalino.

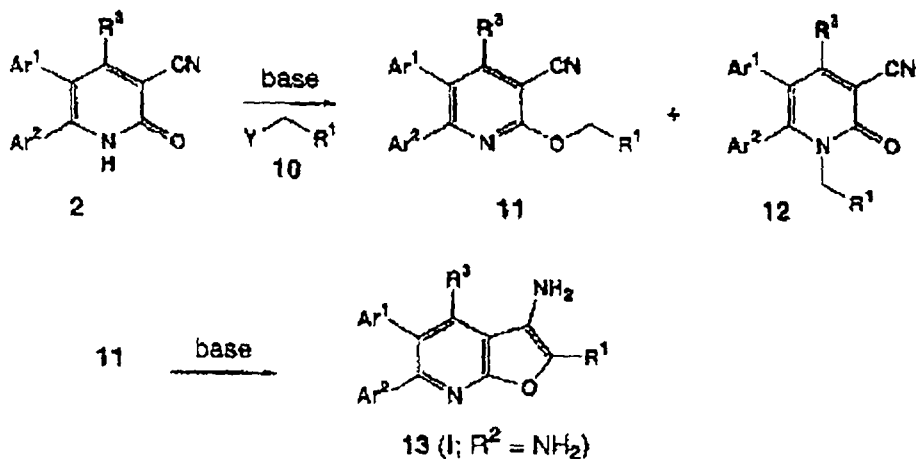
La ecuación 2 en la parte de abajo del Esquema 3 ilustra un procedimiento alternativo para la preparación de 2-piridonas de fórmula general 2 que puede producir un rendimiento global superior en los casos en los que el sustituyente  $R^3$  se elige para que sea un grupo distinto de un átomo de hidrógeno. En esta secuencia, la 1,2-diariletanona 1 se condensa primero con un *orto*-éster de fórmula general 8 produciendo ésteres vinílicos de fórmula general 9 en forma una mezcla de distereómeros E y Z. Los ésteres vinílicos de fórmula general 9 se pueden después condensar con cianoacetamida como se ha descrito anteriormente produciendo 2-piridonas de fórmula general 2.

Esquema 3



En los esquemas de reacción 4 y 5 se ilustran dos procedimientos para la fase final de la síntesis de compuestos novedosos de fórmula general I. En el esquema de reacción 4, una 2-piridona de fórmula general 2 se somete a una reacción de alquilación con un reactivo electrófilo de fórmula general 10. En la fórmula general 10, el sustituyente  $R^1$  es como se ha definido anteriormente y el grupo Y es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato, triflato o similares. La alquilación de la 2-piridona (2) se realiza en un disolvente polar, aprótico tal como DMF usando una diversidad de bases tal como un carbonato o hidróxido de metal alcalino. La desprotonación de la 2-piridona de fórmula general 2 produce un anión ambidente, que tras la alquilación produce una mezcla del producto *O*-alquilado de fórmula general 11 y el producto *N*-alquilado de fórmula general 12. El producto deseado es el isómero *O*-alquilado de fórmula general 11, que se puede purificar a partir de la mezcla de reacción usando procedimientos convencionales tal como cromatografía en gel de sílice. Cuando el sustituyente  $R^1$  es un grupo que atrae electrones, el pKa del metileno adyacente al sustituyente  $R^1$  puede ser suficientemente bajo de manera que se desprotona después de la reacción de alquilación. En tal caso, el producto *O*-alquilado de fórmula general 11 se cicla mediante un ataque nucleófilo intramolecular del grupo metileno desprotonado sobre el nitrilo adyacente y se produce el compuesto del título de fórmula general I donde  $R^2$  es un grupo amino (13). En los casos en los que la ciclación del producto *O*-alquilado de fórmula general 11 no es espontáneo, se purifica primero a partir de la mezcla de reacción y después se somete a tratamiento con una base fuerte tal como bis(trimetil)sililamido de litio en un disolvente aprótico tal como THF produciendo los compuestos del título de fórmula general I.

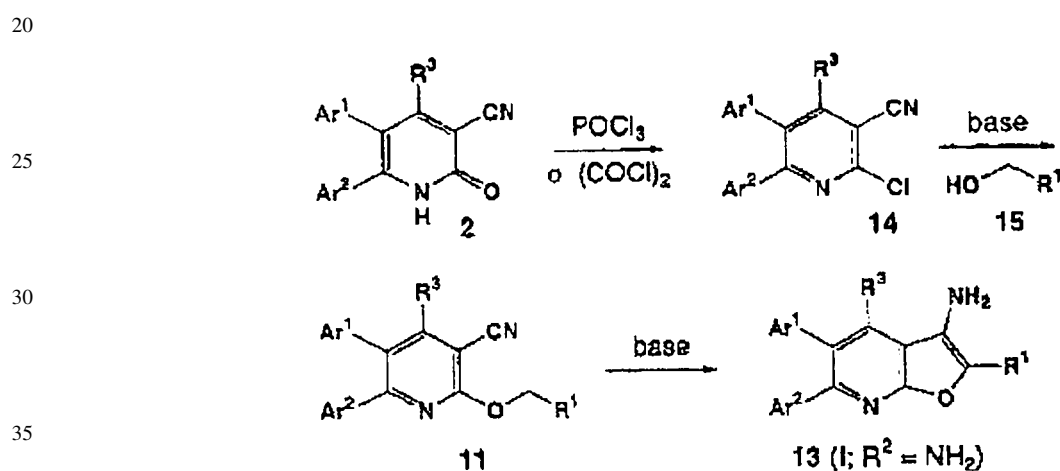
Esquema 4



## ES 2 294 330 T3

El esquema de reacción 5 ilustra un procedimiento alternativo para la conversión de los compuestos de fórmula general 2 en los compuestos de fórmula general I. En esta secuencia la 2-piridona de fórmula general 2 se clora primero produciendo un derivado de 2-cloropiridina de fórmula general 14. La reacción de cloración se puede llevar a cabo usando varios agentes de cloración. Por ejemplo, el tratamiento de 2 con cloruro de oxalilo en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno produce la 2-cloropiridina 14. Esta cloración se lleva a cabo típicamente a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente que se usa durante períodos de 1-24 horas. Como alternativa, el calentamiento de la 2-piridona 2 con oxicloruro de fósforo en ausencia de un disolvente a una temperatura entre temperatura ambiente y 105°C también produce la 2-cloropiridina de fórmula general 14. La 2-cloropiridina (14) resultante se somete después a una reacción de sustitución aromática nucleófila usando un alcohol de fórmula general 15 que lleva el sustituyente R<sup>1</sup> y se produce la 2-sustituida piridina de fórmula general 11. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado tal como tolueno, DMF o un disolvente hidrocarburo y en presencia de una base tal como un carbonato o alcóxido de metal alcalino. Mientras este procedimiento de conversión de la 2-piridona de fórmula general 2 a los compuestos de fórmula general 11 es un procedimiento de dos etapas, tiene la ventaja de no producir el producto *N*-alquilado no deseado de fórmula general 12 que se forma en un procedimiento de una etapa ilustrado en el esquema de reacción 4.

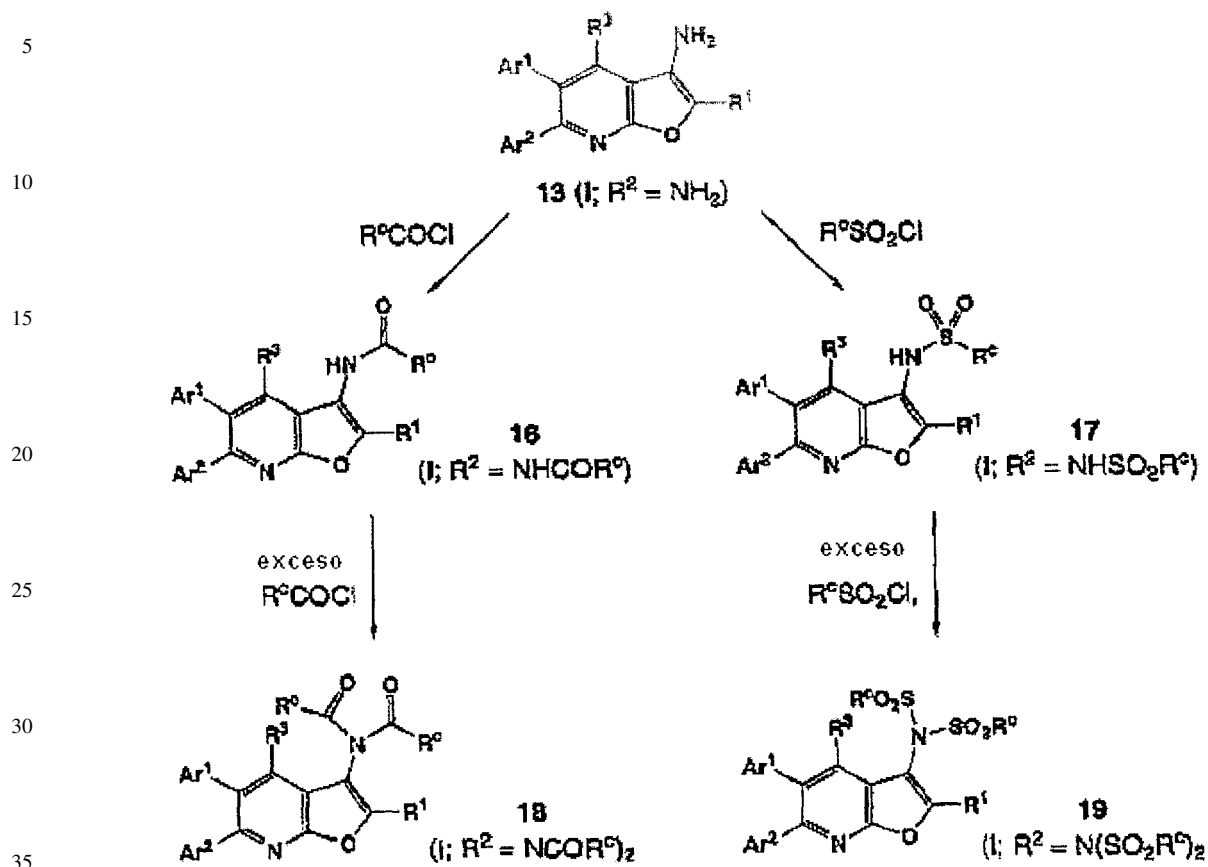
Esquema 5



A partir de la descripción anterior se observa que cuando el sustituyente en la posición 3 de fórmula general 2 es un grupo ciano, como se ilustra en el los esquemas de reacción 4 y 5, después el sustituyente R<sup>2</sup> resultante en el compuesto del título de fórmula general I se convierte en un grupo amino primario (R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>). El grupo amino primario de los compuestos de fórmula general 13 derivados usando estos procedimientos se pueden convertir en una diversidad de grupos funcionales alternativos que están dentro del alcance de la definición del sustituyente R<sup>2</sup> definido anteriormente usando procedimientos conocidos en la técnica de síntesis orgánica. Por ejemplo el grupo amino en los compuestos de fórmula general 13 se pueden convertir en amidas, carbamatos, o ureas (16), y sulfonamidas o sulfonilureas (17) mediante reacción con los reactivos acilante (por ejemplo, R<sup>c</sup>COCl) o sulfonante (por ejemplo, R<sup>s</sup>SO<sub>2</sub>Cl) respectivamente, como se indica en el esquema de reacción 6. Cuando un compuesto de fórmula general 13 se hace reaccionar con un exceso de reactivos acilante o sulfonante mostrado en el esquema de reacción 6, el grupo amino se puede acilar o sulfonar dos veces dando como resultado los derivados de carboximida (18) o sulfonimida (19) como se ha mostrado.

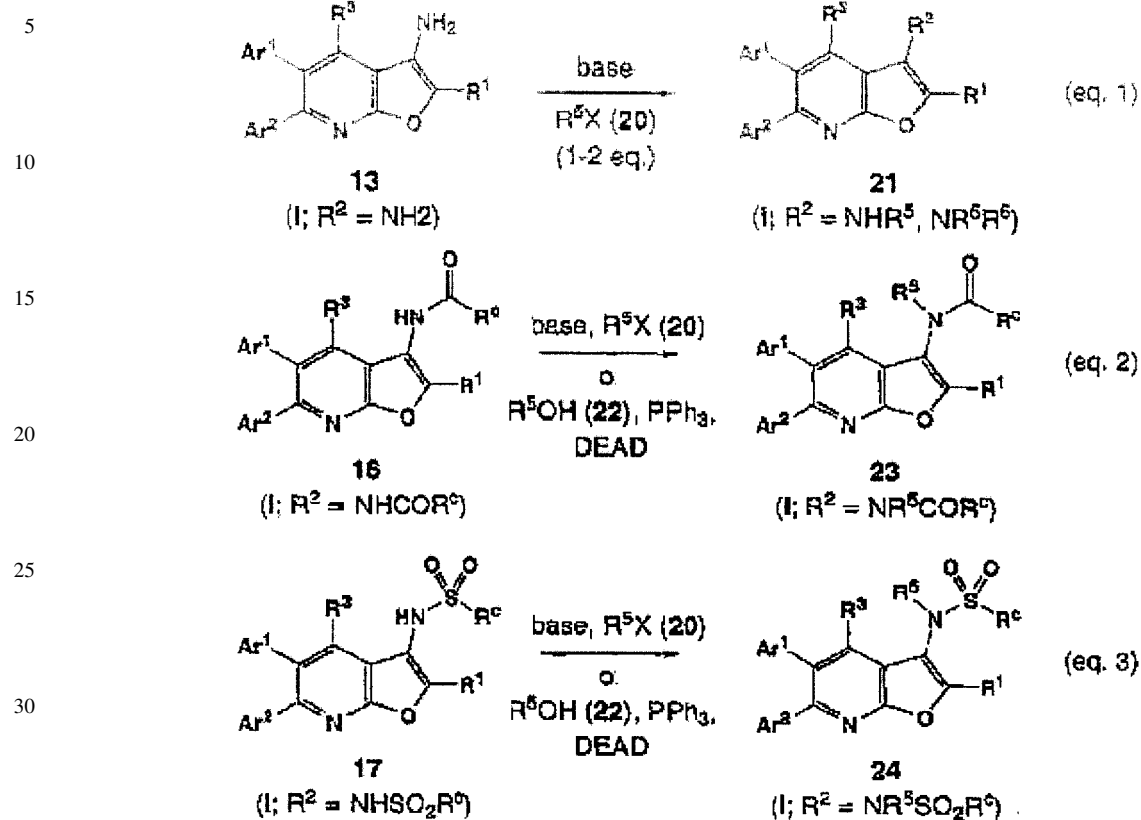
# ES 2 294 330 T3

Esquema 6



El grupo de amina primaria de los compuestos de fórmula general 13 también se puede elaborar en otros grupos que están dentro del alcance de la definición del sustituyente  $R^2$  usando reacciones de alquilación, afinaciones reductoras, adiciones de Michael etc. Por ejemplo, la alquilación de los compuestos de fórmula general 13 usando un agente alquilante de fórmula general 20 en presencia de una base produce los derivados mono- o di-alquilados de fórmula general 21 como se muestra en la ecuación 1 del esquema de reacción 7. También se reconoce que es posible emplear los compuestos de fórmula general 13 en una secuencia que combina las reacciones de acilación o de sulfonación mostradas en el esquema de reacción 6 con la reacción de alquilación ilustrada en el esquema de reacción 7. Por ejemplo cuando un compuesto de fórmula general 16 se somete a la reacción de *N*-alquilación, una *N*-alquilcarboxamida de fórmula general 23 es el producto como se muestra en la ecuación 2 del esquema de reacción 7. De manera similar, la alquilación de un compuesto de fórmula general 17 produce una *N*-alquilsulfonamida de fórmula general 24 (eq. 3). Los compuestos de fórmula general e 16 y 17 también son sustratos útiles para una secuencia de reacción de Mitsunobu. De este modo, la reacción de los compuestos (16 & 17) con un alcohol de fórmula general 22 en presencia de trifenilfosfina y dietil o diisopropilazodicarboxilato también produce los productos de *N*-alquilación 23 y 24.

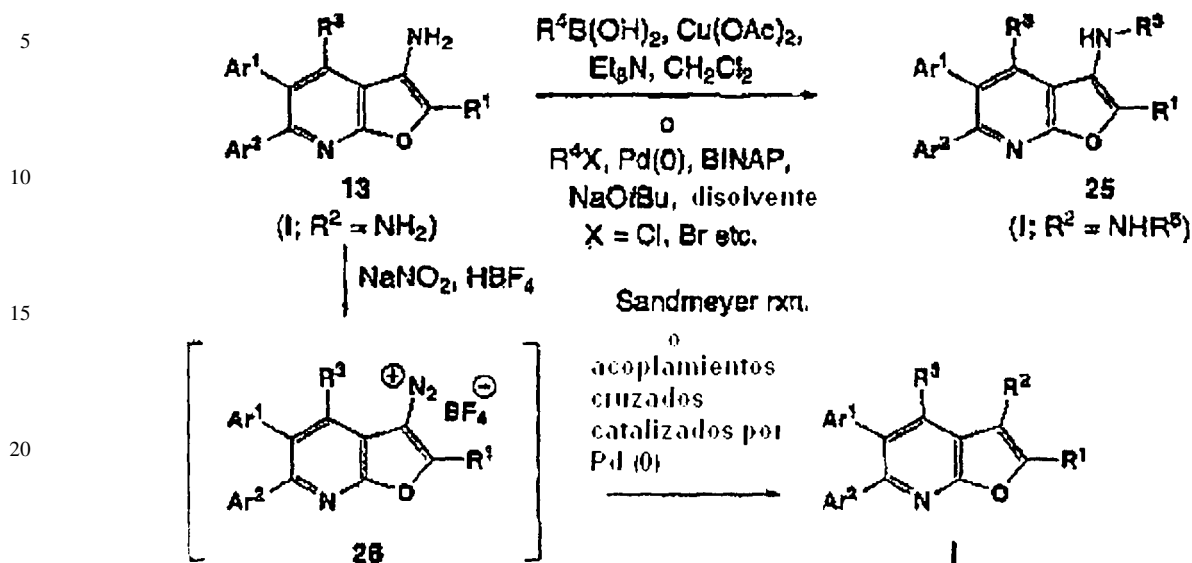
Finalmente, cuando un compuesto de fórmula general 16 ó 17 contiene un grupo saliente adecuado o un grupo hidroxilo en su sustituyente  $R^c$  es posible llevar a cabo o bien una reacción de alquilación intramolecular o de Mitsunobu intramolecular usando las condiciones descritas en la ecuación 2 y 3 del esquema de reacción 7. En estos casos el reactivo alquilante 20 o el alcohol 22 se omiten de las mezclas de reacción y un compuesto heterocíclico de fórmula general 23 ó 24 en las que los sustituyentes  $R^5$  y  $R^c$  están cerca formando un anillo es el producto.



Además de los productos ilustrados en el los esquemas de reacción 6 y 7, el grupo de amina primaria de los compuestos de fórmula general 13 se puede además modificar usando una diversidad de procedimientos conocidos en la síntesis orgánica. El grupo amino de los compuestos de fórmula general 13 pueden estar *N*-arilados usando procedimientos tales como los de acoplamiento mediados por cobre de ácidos aril-bóricos (Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R-P.; Winters, M. P. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2933-2936) o el acoplamiento mediado por paladio de haluros de arilo (véase Muci, A. R. Buchwald, S. L. Topics in Current Chemistry 2002, 219 (reacciones de acoplamiento cruzado), 131-209). Cuando el grupo amino de los compuestos de fórmula general 13 se modifica usando uno de estos procedimientos, se produce un compuesto de fórmula general 25 en la que  $R^5$  es un anillo aromático o heteroaromático como se muestra en la parte superior del esquema de reacción 8. Los compuestos de fórmula general 13 también se pueden diazotar produciendo una sal de diazonio de fórmula general 26. Las sales de diazonio tal como 26 se pueden después convertir en ejemplos adicionales de los compuestos de fórmula general I en la que  $R^2$  se ha definido anteriormente como se muestra en la parte inferior del esquema de reacción 8. Por ejemplo, las sales de diazonio (26) se puede utilizar en las reacciones de Sandmeyer o en diversas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (0) tales como acoplamientos cruzados de Suzuki, reacciones de Stille y reacciones de alcoxi o aminocarbonilación mediadas por paladio.

ES 2 294 330 T3

Esquema 8

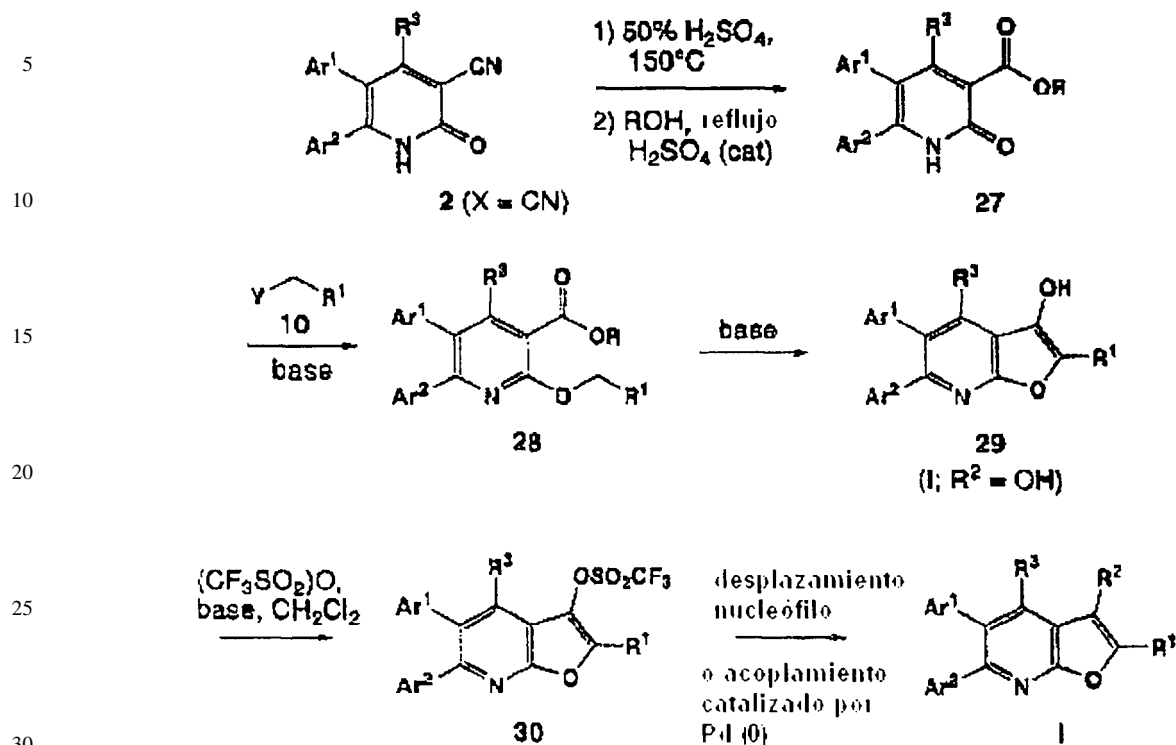


La secuencia de *O*-alquilación/ciclación para los compuestos de fórmula general 2 descrita anteriormente se limita a los compuestos donde X es un grupo ciano como se ilustra en los esquemas de reacción 4 y 5. El grupo X puede ser un aldehído, éster, cetona, o cualquier otro grupo funcional electrófilo capaz de experimentar una ciclación intramolecular similar produciendo un sistema de anillo furo[2,3-*b*]piridina. Dos de estos procedimientos preferidos para la preparación de los compuestos de fórmula general I, que emplean intermedios de fórmula general 2 en la que el grupo X es o bien un éster carboxílico ( $\text{X} = \text{CO}_2\text{R}$ ) o una cetona ( $\text{X} = \text{COR}$ ) se muestran en los esquemas de reacción 9 y 10 respectivamente.

El esquema de reacción 9 ilustra el procedimiento sintético para la preparación de los compuestos de fórmula general I a partir de un intermedio de fórmula general 2 en la que X es un éster. En este procedimiento, un intermedio de fórmula general 27 se prepara usando metodología sintética convencional. En este ejemplo, un compuesto de fórmula general 2 en la que el grupo X es ciano se hidroliza primero a un ácido carboxílico y después se esterifica produciendo un compuesto de fórmula general 27. La hidrólisis del compuesto 2 ( $\text{X} = \text{CN}$ ) se puede llevar a cabo en ácido mineral fuerte a temperaturas elevadas, por ejemplo en ácido sulfúrico acuoso al 50% a 150° durante 6-24 horas. La reacción de esterificación posterior se puede llevar a cabo usando el componente alcohol como el disolvente con un catalizador de ácido a temperatura elevada o mediante las otras técnicas de esterificación conocidas en la síntesis orgánica. La piridona resultante de fórmula general 27 después se *O*-alquila usando uno de los procedimientos descritos en los esquemas de reacción 4 y 5 produciendo una piridina sustituida de fórmula general 28. Finalmente, la piridina de fórmula general 28 se somete a la reacción de ciclación intramolecular descrita en los esquemas de reacción 4 y 5 y se produce un compuesto de fórmula general 29. Los compuestos de fórmula general 29 corresponden a los compuestos del título de fórmula general I en la que  $\text{R}^2$  es un grupo hidroxilo, sin embargo también son intermedios útiles para la síntesis de los compuestos adicionales de fórmula general I. Por ejemplo cuando se desea preparar los compuestos de fórmula general I en la que el grupo  $\text{R}^2$  se define como  $\text{OR}^6$ , estos compuestos se preparan a partir de 29 usando uno de los procedimientos para la *O*-alquilación u *O*-arilación que se conocen en la síntesis orgánica. El grupo hidroxilo en los compuestos de fórmula general 29 también se puede convertir en un grupo saliente tal como haluro, mesilato o triflato (30) Los compuestos resultantes (por ejemplo 30) que llevan un grupo saliente en la posición 3 de la furo[2,3-*b*]piridina después de pueden emplear en una diversidad de reacciones de adición eliminación nucleófila o reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por paladio (0) produciendo los compuestos adicionales de fórmula general I.

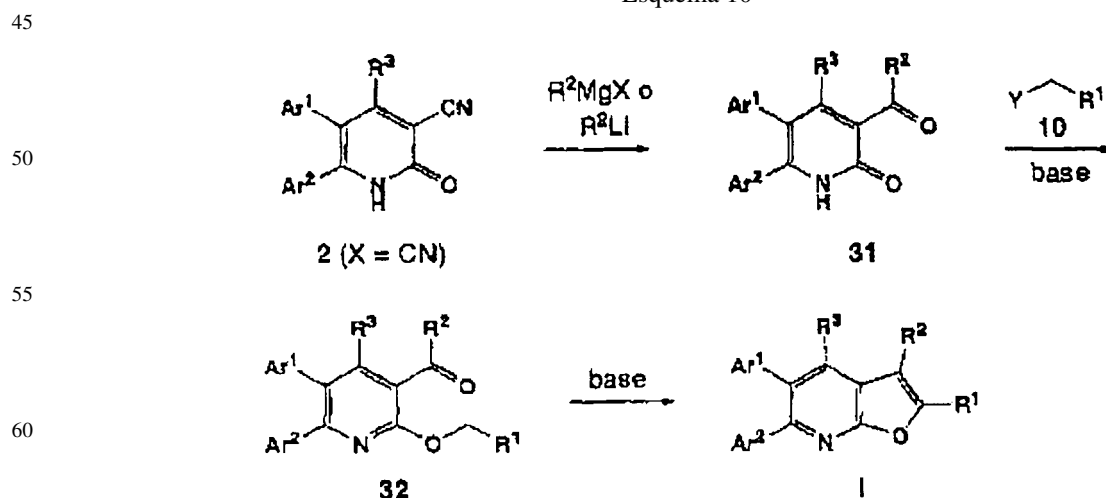
ES 2 294 330 T3

Esquema 9



El esquema de reacción 10 ilustra el procedimiento sintético para la preparación de los compuestos de fórmula general I a partir de un intermedio de fórmula general 2 en la que X es a cetona. En este procedimiento, un intermedio de fórmula general 31 se prepara usando la metodología sintética. Por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula general 2 en la que X es un grupo ciano con un reactivo de Grignard o un derivado de organolitio da como resultado la adición del reactivo organometálico al grupo ciano. Típicamente esta reacción se lleva a cabo usando dos equivalentes del reactivo organometálico. El primer equivalente desprotona el grupo Nh de piridona, y el segundo equivalente efectúa la adición nucleófila al nitrilo. Tras la hidrólisis de la mezcla de reacción, se produce una cetona de fórmula general 31. El derivado de piridona resultante de fórmula general 31 después se O-alquila usando uno de los procedimientos descritos en los esquemas de reacción 4 y 5 produciendo una piridina sustituida de fórmula general 32. Finalmente, la piridina de fórmula general 32 se somete a una ciclación intramolecular descrita en los esquemas de reacción 4 y 5 y se produce el compuesto del título de fórmula general I.

Esquema 10



Los compuestos del título de fórmula general I mostrados en el esquema de reacción 9 también pueden ser útiles intermedios para la manipulación sintética adicional. Cuando el sustituyente R<sup>2</sup> de los compuestos en el esquema de reacción 10 se selecciona para que sea un grupo alquilo, es posible además funcionalizar este sustituyente usando una diversidad de reacciones de halogenación u oxidación conocidas en la síntesis orgánica. En particular cuando el sus-

tituyente  $R^2$  es un grupo metilo, se puede convertir fácilmente en un grupo bromometilo o dibromometilo usando *N*-bromosuccinimida. Estos intermedios se pueden hidrolizar produciendo los compuestos de fórmula general I en la que  $R^2$  es un grupo hidroximetilo o un aldehído respectivamente, y o bien también se puede oxidar además produciendo los compuestos de fórmula general I en la que  $R^2$  es un ácido o éter carboxílico. El esquema de reacción 11 ilustra un ejemplo de este procedimiento. Un compuesto de fórmula general I ( $R^2 = CH_3$ ) se somete a bromación con *N*-bromosuccinimida produciendo el derivado de bromometilo 33. Éste después de hace reaccionar con *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (NMO) en un disolvente tal como DMSO que a su vez produce el aldehído de fórmula general 34. El aldehído de fórmula general 34 se puede convertir en un éster 35 directamente usando el procedimiento de Corey (Corey, E.J.; Gimán, N. W.; Ganem, B. E. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 5616). Como alternativa, los aldehídos de fórmula general 34 se pueden oxidar al ácido carboxílico de fórmula general 36 mediante diversos procedimientos tales como clorito de sodio-peróxido de hidrógeno (Dalcanale E.; Montanari, F. J. Org. Chem. 1986, 51, 567). Finalmente, se ha de reconocer que los compuestos de fórmula general e 34-36 son también intermedios útiles para al síntesis de los compuestos de título adicionales de fórmula general I que están también dentro del alcance de esta invención.

15

Esquema 11

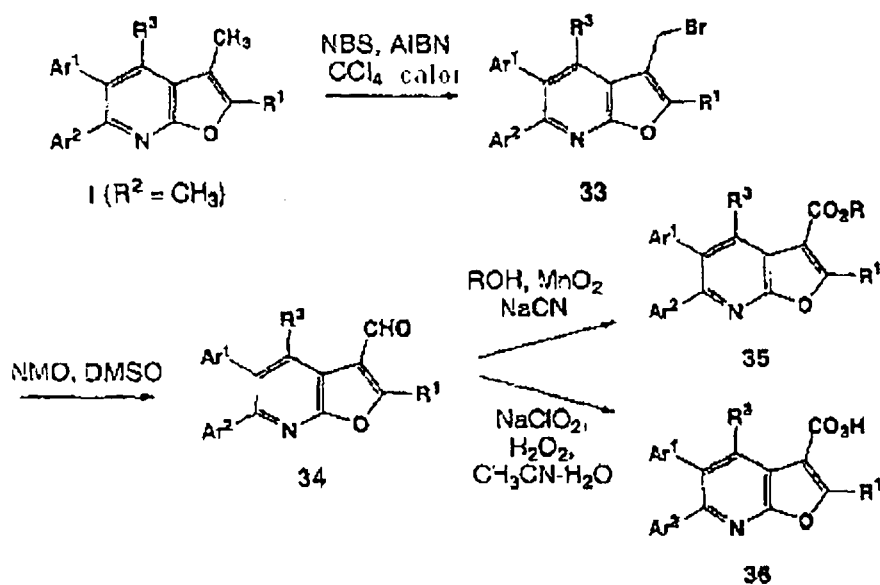
20

25

30

35

40

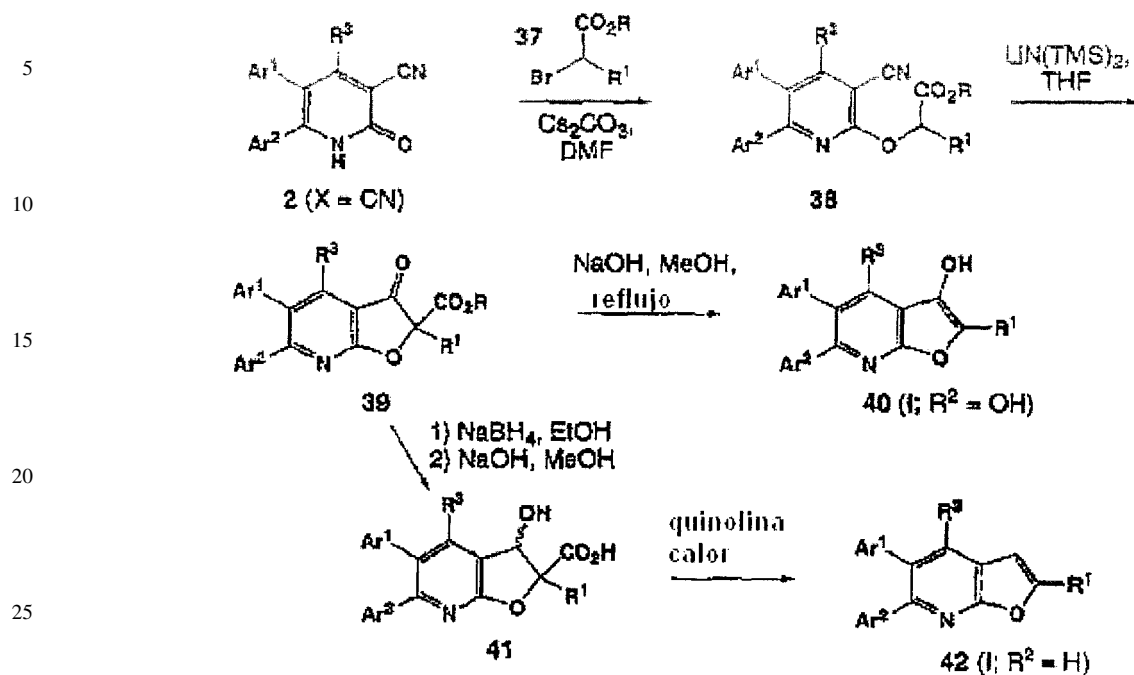


El esquema de reacción 12 ilustra un procedimiento alternativo para la síntesis de los compuestos de fórmula general I que es particularmente útil cuando el sustituyente  $R^1$  se selecciona para que sea un sustituyente aromático o heteroaromático. En este procedimiento de síntesis una piridona de fórmula general 2 ( $X = CN$ ) se *O*-alquila con un  $\alpha$ -bromoéster de fórmula general 37 usando una base tal como carbonato de cesio en un disolvente como DMF. La piridina sustituida resultante de fórmula general 38 después se somete a desprotonación con una base fuerte tal como bis(trimetilsililamido) de litio en un disolvente anhidro como THF. El éster enolato resultante experimenta una ciclación intramolecular en el grupo ciano después de hidrólisis de la mezcla de reacción, una [3,2-*H*]furanona de fórmula general 39 es el producto. Los compuestos de fórmula general 39 se pueden después convertir en los compuestos de fórmula general I en la que  $R^2$  es o bien un grupo hidroxilo (40) o un átomo de hidrógeno (42). Un  $\beta$ -ceto éster de fórmula general 39 experimenta fácilmente una hidrólisis éster y descarboxilación cuando se trata con una base tal como hidróxido de sodio o de potasio acuoso en un disolvente alcohólico a temperaturas elevadas. La [3,2-*H*]furanona resultante después se tautomeriza produciendo un derivado de 3 hidroxifurano de fórmula general 40. Como alternativa, cuando el grupo carbonilo de un compuesto de fórmula general 39 se reduce primero a un alcohol secundario usando un reactivo tal como borohidruro de sodio en etanol y se somete después a hidrólisis éster, el producto es un  $\beta$ -hidroxiácido de fórmula general 41. Un  $\beta$ -hidroxiéster de fórmula general 41 se puede después descarboxilar y deshidratar en una sola etapa cuando se calienta en un disolvente básico de tipo quinolina a altas temperaturas (Schofield, K.; Ward, R. S.; Choudhury, A. M. J. Chem. Soc. C 1971, 2834). En estas condiciones se produce el compuesto del título de fórmula general I en la que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno. Finalmente se ha de reconocer que los compuestos de fórmula general 40 y 42 son también intermedios útiles para la síntesis de los compuestos de título adicionales de fórmula general I que están también dentro de alcance de esta invención.

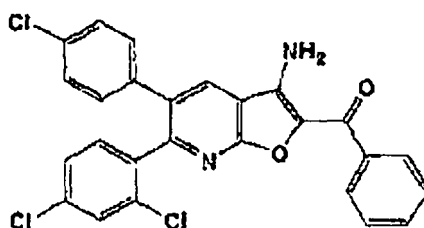
65

ES 2 294 330 T3

Esquema 12



Ejemplo 1



[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il](fenil)metanona

Etapa A

3-Dimetilamino-1-(2,4-diclorofenil)-2-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona

Una solución de 4-clorobencil 2,4-diclorofenil cetona (4,5 g, 14,4 mmol) y dimetil-formamida dimetilacetil (7,7 ml, 58 mmol) en DMF (60 ml) se calentó a 75°C durante 20 h. Se retiraron los compuestos volátiles *a vacío* proporcionando el producto bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. HPLC/MS: 354 (M+1), 356 (M+3); R<sub>t</sub> = 3,47 min.

Etapa B

6-(2,4-Diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-nitrilo

Una solución de 3-dimetilamino-1-(2,4-diclorofenil)-2-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (14,4 mmol asumidos) de la Etapa A, cianoacetamida (1,33 g, 15,8 mmol), y metanol (1,3 ml, 32 mmol) in DMF (35 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (1,45 g, 36 mmol) en DMF (16 ml) a temperatura ambiente. Después de que se complete la adición lenta, la reacción se calentó hasta 95°C durante 2,5 h. Después se retiró la mayor parte de DMF *a vacío* antes de que la reacción se diluyera con solución al 18% de ácido cítrico. La mezcla se extrajo dos veces con cloruro de metileno y las fases orgánicas se lavaron con una parte de salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron *a vacío*. El residuo sólido se trituró con éter, se filtró, y se secó al aire produciendo el producto. HPLC/MS: 375 (M+1), 377 (M+3); R<sub>t</sub> = 3,47 min; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,96 (d a, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d a, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 1,9 y 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,996 (s, 1H).

## ES 2 294 330 T3

### Etapa C

#### *[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il](fenil)metanona*

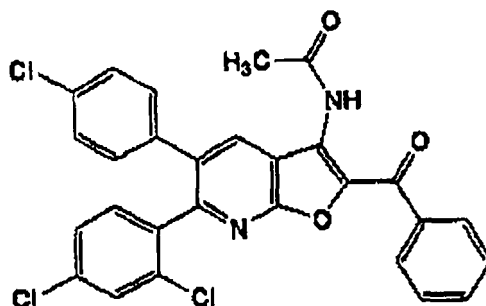
5 Una solución del producto de la Etapa B (0,300 g; 0,8 mmol) en DMF (8 ml) se trató con carbonato de cesio (0,521 g; 1,6 mmol), 2-cloroacetofenona (0,124 g; 0,8 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 492,9 (M+1), 494,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,58 min.

### Ejemplo 2

15

20

25



#### *N-[2-Benzoil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-3-il]acetamida*

30 A una suspensión de (0,020 g; 0,041 mmol) del producto del Ejemplo 1 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de acetilo (3 μl; 0,041 mmol), seguido de una lenta adición de trietilamina (5 μl; 0,041 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 534,8 (M+1), 536,8 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,79 min.

35

Usando el procedimiento del título descrito en el Ejemplo 2, el producto del Ejemplo 1 se hizo reaccionar con un cloruro de ácido adecuado produciendo los siguientes compuestos:

40

45

50

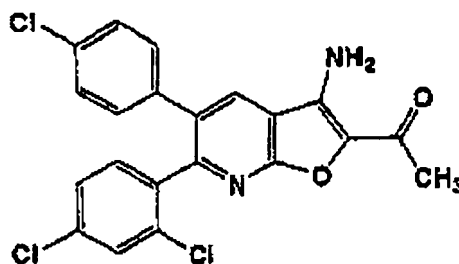
Ejemplo	Nombre	HPLC/MS m/z; R <sub>t</sub> :
3	<i>N</i> -[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]butanamida	542,9 (M+1), 544,8 (M+3); 5,19 min
4	<i>N</i> -[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]pentanamida	556,9 (M+1), 558,9 (M+3); 5,29 min

### Ejemplo 5

55

60

65



## ES 2 294 330 T3

*1-[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]etanona*

Etapa A

5 *5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2-oxopropoxi)-nicotinonitrilo*

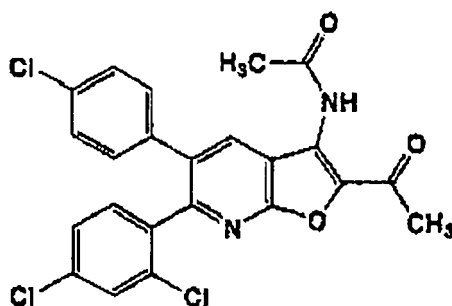
Una solución de 0,200 g (0,533 mmol) del producto de la Etapa B del Ejemplo 1 en DMF (4 ml) se trató con carbonato de cesio (0,521 g; 1,6 mmol), cloroacetona (42  $\mu$ l; 0,533 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo-hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 430,9 (M+1), 432,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,25 min.

Etapa B

15 *1-[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]etanona*

Una solución del producto de la Etapa A (0.126 g; 0.292 mmol) en etanol (4 ml) se trató con etóxido de sodio (0,040 g; 0,584 mmol) y se agitó a reflujo durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo-hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 430,9 (M+1), 432,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,04 min.

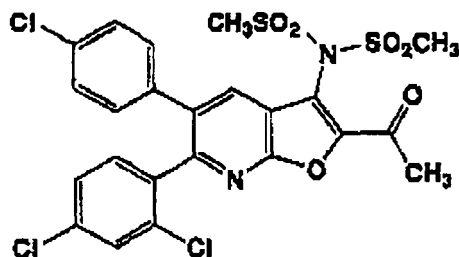
25 Ejemplo 6



40 *N-[2-Acetil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-3-il]acetamida*

Una solución de 0,040 g (0,0928 mmol) del producto del Ejemplo 5 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se enfrió hasta 0°C se trató con cloruro de acetilo (7  $\mu$ l; 0,0928 mmol) seguido de trietilamina (40  $\mu$ l; 0,278 mmol). La reacción se dejó calentar después hasta RT y se agitó durante 40 minutos. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo-hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 472.8 (M+1), 474.8 (M+3); R<sub>t</sub> = 4.43 min.

50 Ejemplo 7



65 *N-[2-Acetil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-N-(metilsulfonyl)metanosulfonamida*

Una solución de 0.030 g (0.0696 mmol) del producto del Ejemplo 5 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se enfrió hasta 0°C se trató con cloruro de metanosulfonilo (5  $\mu$ l; 0,0696 mmol), seguido de trietilamina (30  $\mu$ l; 0,209 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase

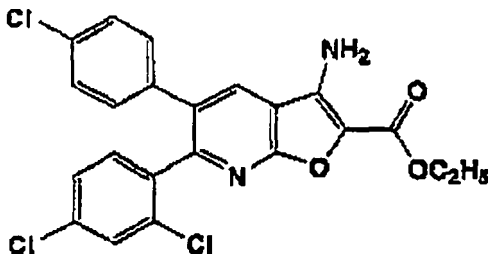
## ES 2 294 330 T3

orgánica se lavó dos veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 586,9 (M+1), 588,9 (M+3);  $R_t = 4,16$  min.

### 5 Ejemplo 8

10

15



3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de etilo

20

#### Etapa A

2-Cloro-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)nicotinonitrilo

25

30

Una suspensión de 2,0 g (5,33 mmol) del producto de la Etapa B del Ejemplo 1 en oxiclورو de fósforo (6 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró la mayor parte del exceso de oxiclورو de fósforo *a vacío*. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  lentamente para inactivar el oxiclورو de fósforo remanente. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; gradiente de 0% a 70%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 393.0 (M+1), 395.0 (M+3);  $R_t = 4,48$  min.

#### Etapa B

{[5-(4-clorofenil)-3-ciano-6-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]oxi}acetato de etilo

35

40

Una solución de 1,55 g (3,93 mmol) del producto de la Etapa A en tolueno (20 ml) se trató con glicolato de etilo (0,41 ml; 4,33 mmol) y carbonato de cesio (2,54 g; 7,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo de presión sellado a  $80^\circ\text{C}$  y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 460,9 (M+1), 462,9 (M+3);  $R_t = 4,50$  min.

#### Etapa C

45

3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de etilo

50

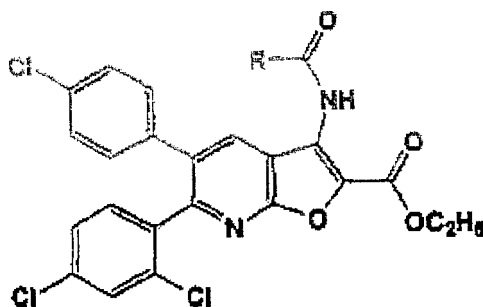
Una solución del producto de la Etapa B (0.130 g; 0.282 mmol) en THF (3 ml) se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  se trató con 1 M solución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (0,85 ml; 0,85 mmol) y se agitó a  $0^\circ\text{C}$  en nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó a  $0^\circ\text{C}$  con 10% solución acuosa de  $\text{NaHSO}_4$ . La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa al 10% de  $\text{NaHSO}_4$ . La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 460,9 (M+1), 462,9 (M+3);  $R_t = 4.35$  min.

55

### Ejemplos 9 y 10

60

65

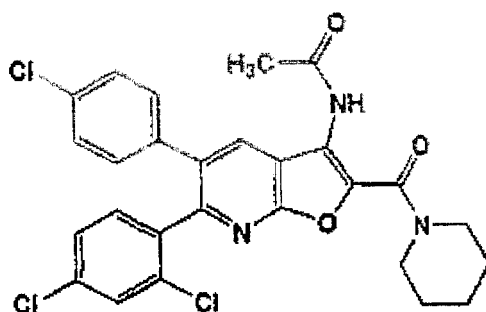


## ES 2 294 330 T3

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, el producto del Ejemplo 8 se hizo reaccionar con cloruro de acetilo y anhídrido trifluoroacético produciendo los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	BPLC/MS $m/z$ ; $R_t$ :
9	3-(acetilamino)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil) furo[2,3- <i>b</i> ]piridina-2-carboxilato de etilo (R = CH <sub>3</sub> )	502,9 (M+1), 504,8 (M+3); 4,32 min
10	5-(4-chlorpfenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-[(trifluoroacetil) amino]furo[2,3- <i>b</i> ]piridina-2-carboxilato de etilo (R = CF <sub>3</sub> )	556,8 (M+1), 558,8(M+3); 4,66 min

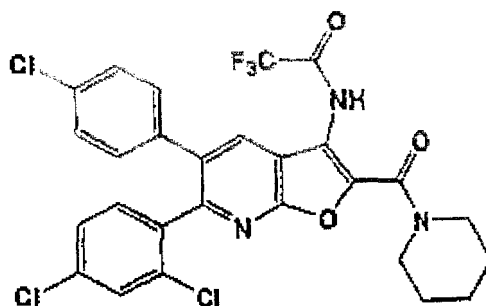
### Ejemplo 11



### *N*-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonyl)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida

Una solución de piperidina (10  $\mu$ l; 0,119 mmol) en tolueno (0,5 ml) a 0°C se trató con solución 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno (120  $\mu$ l; 0,119 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de 0,030 g (0,0596 mmol) del producto del Ejemplo 9 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó después y se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y inactivó con solución acuosa al 10% de NaHSO<sub>4</sub>. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa al 10% de NaHSO<sub>4</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 30% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 542,1 (M+1), 544,1 (M+3);  $R_t$  = 4,33 min.

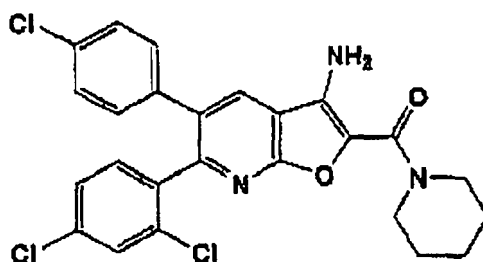
### Ejemplo 12



### *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonyl)furo[2,3-*b*]piridin-3-il] 2,2,2-trifluoroacetamida

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 11 anterior, el producto del Ejemplo 10 se convirtió en el compuesto del título. HPLC/MS: 595,9 (M+1), 597,9 (M+3);  $R_t$  = 4,88 min.

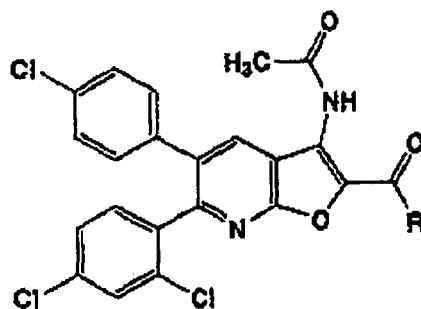
## Ejemplo 13



## 5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonyl)furo[2,3-b]piridin-3-amina

Una solución de 35 mg del producto del Ejemplo 12 disuelto en 1 ml de metanol se trató con 41 mg de  $K_2CO_3$  a  $60^\circ C$  durante 2 horas. La mezcla de reacción después se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo el producto orgánico. Se secaron los extractos ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron, y se evaporaron *a vacío* produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 500,1 (M+1), 502,1 (M+3);  $R_t = 4,51$  min.

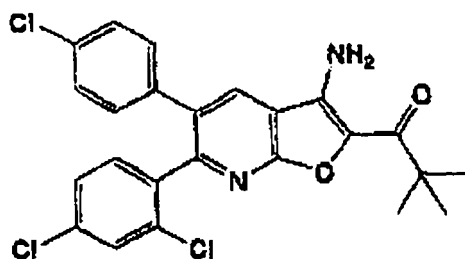
## Ejemplos 14-16



El producto del Ejemplo 9 se hizo reaccionar con los reactivos preparados a partir de trimetilaluminio y o bien *N*-metilpiperazina, ciclopropilamina o pirrolidina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11 produciendo los siguientes compuestos respectivamente:

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS $m/z$ ; $R_t$ :
14	<i>N</i> -{5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il}acetamida	556,9 (M+1), 558,9 (M+3); 3,03 min
15	3-(Acetilamino)-5-(4-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida	513,9 (M+1), 515,9(M+3); 4,16 min
16	<i>N</i> -[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]acetamida	527,9 (M+1), 529,9 (M+3); $R_t$ = 4,43 min

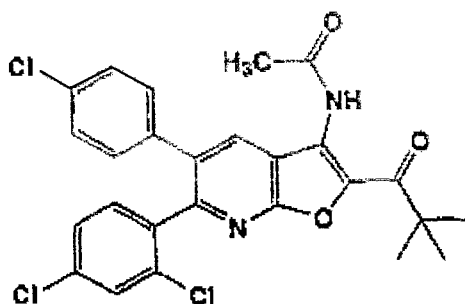
## Ejemplo 17



15 *1-[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona*

Una solución de 0,500 g (1,33 mmol) del producto de la Etapa B del Ejemplo 1 en DMF (13 ml) se trató con carbonato de cesio (0,867 g; 2,66 mmol), 1-cloropinacolona (175  $\mu$ l; 1,33 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 472,9 (M+1), 474,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,73 min.

## Ejemplo 18



25 *N-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]acetamida*

Una solución de 0.050 g (0.106 mmol) del producto del Ejemplo 17 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a 0°C se trató con cloruro de acetilo (8  $\mu$ l; 0,106 mmol) seguido de trietilamina (15  $\mu$ l; 0,106 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta RT y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo-hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 515.0 (M+1), 517.0 (M+3); R<sub>t</sub> = 4.94 min.

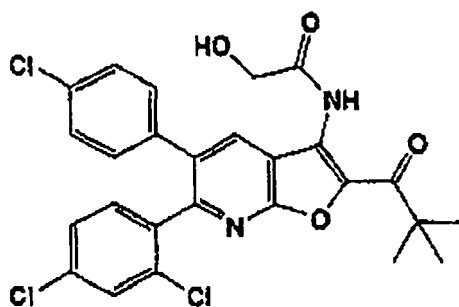
Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, el producto del Ejemplo 17 se hizo reaccionar con el reactivo de acilación indicado produciendo los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS m/z; R <sub>t</sub> :
19	<i>N</i> -[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (de 17 y anhídrido trifluoroacético)	568,9 (M+1), 570,9 (M+3); 5,24 min
20	<i>N</i> -[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-2-	545,1 (M+1), 547,1 (M+3); 4,91 min

ES 2 294 330 T3

	metoxiacetamida (de 17 y cloruro de metoxiacetilo cloruro de)		
5	21	<i>N'</i> -[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilurea (de 17 y cloruro de dimetilcarbamoilo cloruro de)	544,1 (M+1), 546,1 (M+3); 4,99 min
10			
15	22	<i>N</i> -[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]morfolina-4-carboxamida (de 17 y cloruro de 4-morfoloincarboilo)	586,2 (M+1), 588,2 (M+3); 4,85 min
20			
25	23	<i>N</i> -[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N'</i> -etilurea (de 17 y etilisocianato)	544,1 (M+1), 546,1 (M+3); 4,89 min
30			
	24	2-([5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]amino)-2-oxoacetato de etilo (de 17 y cloruro de acetoxiacetilo)	573,1 (M+1), 575,1 (M+3); 5,02 min

Ejemplo 25

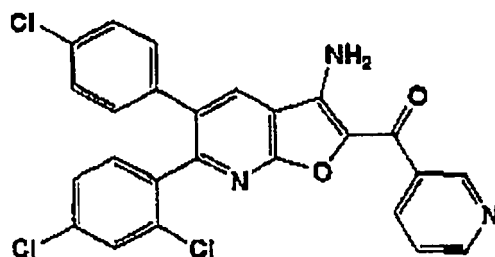


*N*-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida

Al producto del Ejemplo 24 (100 mg, 0,185 mmol, disuelto en 3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 3 ml metanol) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mg, 0,230 mmol). LC/MS indicó el consumo del material de partida en 15 minutos, y la reacción se inactivó con 10 gotas de ácido acético antes de diluir con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y lavando con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El residuo de la solución concentrada se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con un gradiente 0 a 25% de acetato de etilo / hexano produciendo 58 mg del compuesto del título. HPLC/MS: 531,2 (M+1), 533,1 (M+3); R<sub>t</sub> = 1,17 min (procedimiento ultrarrápido).

ES 2 294 330 T3

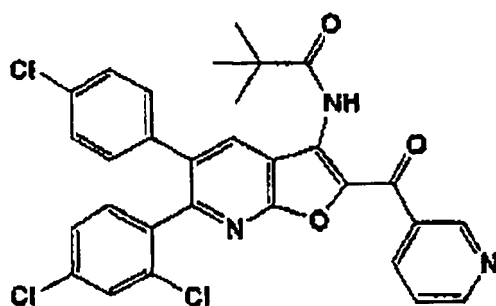
Ejemplo 26



*[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il](piridin-3-il)metanona*

Una solución de 0,500 g (1,33 mmol) del producto de la Etapa B del Ejemplo 1 en DMF (13 ml) se trató con carbonato de cesio (1,30 g; 3,99 mmol), bromhidrato de 3-(bromoacetil)piridina (0,375 g; 1,33 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se secó a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 50% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. BPLC/MS: 493,9 (M+1), 495,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 3,40 min.

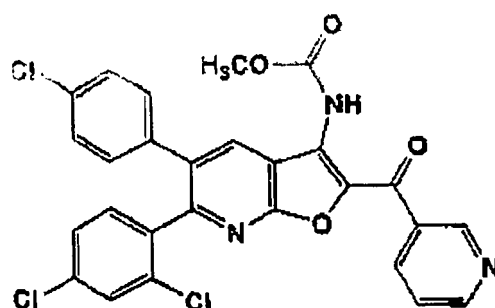
Ejemplo 27



*N-[5-(4-Chlorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida*

Una solución de 0,200 g (0,405 mmol) del producto del Ejemplo 26 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) a 0°C se trató con trimetilcloruro de acetilo (50 μl; 0,405 mmol) seguido de trietilamina (113 μl; 0,810 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 30% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 578,0 (M+1), 580,0 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,69 min.

Ejemplo 28



*5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-b]piridin-3-ilcarbamato de metilo*

Una solución de 0,030 g (0,0607 mmol) del producto del Ejemplo 26 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6 ml) a 0°C se trató con cloroformiato de metilo (5 μl; 0,0607 mmol) seguido de diisopropiletilamina (10 μl; 0,0607 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre

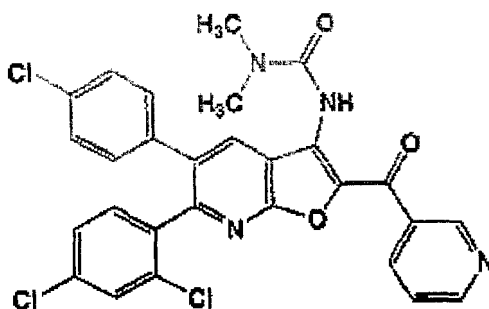
## ES 2 294 330 T3

acetato de etilo y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 30% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 551,9 (M+1), 553,9 (M+3);  $R_t = 4,24$  min.

5

### Ejemplo 29

10



15

20

### *N'*-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonyl)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetilurea

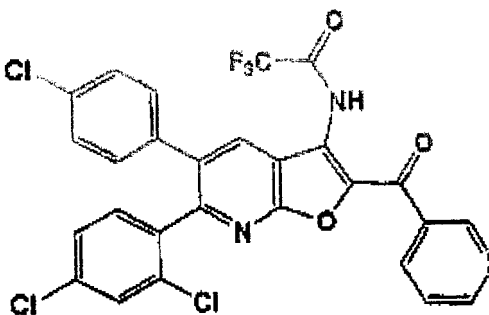
25

A una suspensión de hidruro de sodio (0,004 g; 60% dispersión; 0,111 mmol) en THF (0,5 ml) a 0°C se añadió una solución de 0,050 g 0,101 mmol del producto del Ejemplo 26 (en THF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de dimetilsulfamoilo (9  $\mu\text{l}$ ; 0,101 mmol) y la reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas adicionales. La reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 50% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 564,9 (M+1), 566,9 (M+3);  $R_t = 4,33$  min.

30

### Ejemplo 30

35



40

45

50

### *N'*-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonyl)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida

Una solución de 0,050 g (0,101 mmol) del producto del Ejemplo 26 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (14  $\mu\text{l}$ ; 0,101 mmol) seguido de trietilamina (15  $\mu\text{l}$ ; 0,111 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 30% de gradiente de acetato de etilo-hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 589,9 (M+1), 591,9 (M+3);  $R_t = 4,64$  min.

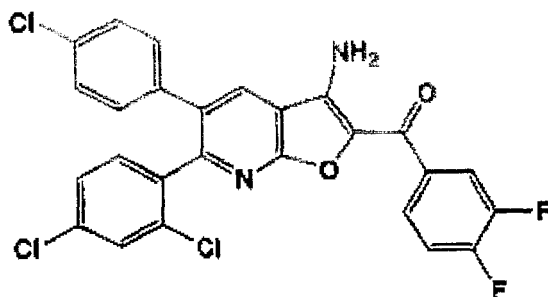
55

60

65

## ES 2 294 330 T3

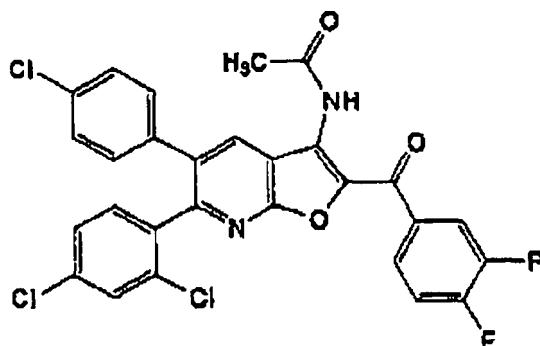
### Ejemplo 31



#### *[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il](3,4-difluorofenil)metanona*

Una solución de 0,500 g (1,33 mmol) del producto de la Etapa B del Ejemplo 1 en DMF (13 ml) se trató con carbonato de cesio (0,869 g; 2,67 mmol), 2-bromo-3',4'-difluoroacetofenona (0,312 g; 1,33 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 528,8 (M+1), 530,8 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,76 min.

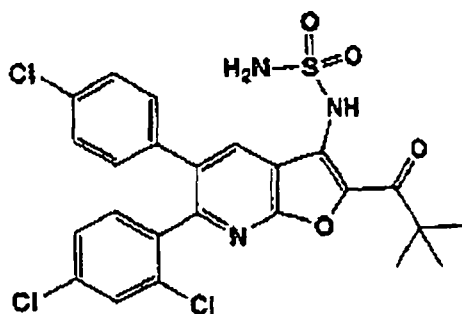
### Ejemplo 32



#### *[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il](3,4-difluorofenil)metanona*

Una solución de 0,050 g (0,0945 mmol) del producto del Ejemplo 31 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a 0°C se trató con cloruro de acetilo (7 μl; 0,0945 mmol) seguido de diisopropiletilamina (16 μl; 0,0945 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 570,9 (M+1), 572,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,90 min.

### Ejemplo 33

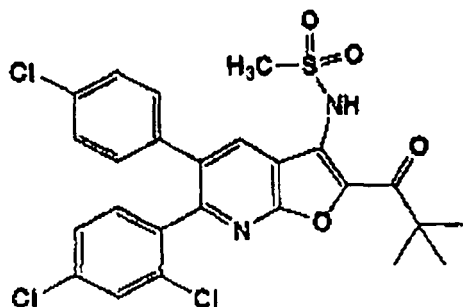


## ES 2 294 330 T3

### *N*-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]sulfamida

Una solución de 0,030 g (0,0634 mmol) del producto del Ejemplo 17 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6 ml) a 0°C se trató con cloruro de sulfamoilo (7 mg; 0,0634 mmol) seguido de diisopropiletilamina (11 μl; 0,0634 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *a vacío*. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 551,9 (M+1), 553,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,54 min.

### Ejemplo 34



### *N*-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]metanosulfonamida

#### Etapa A

### *N*-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-(metilsulfonyl)-metanosulfonimida

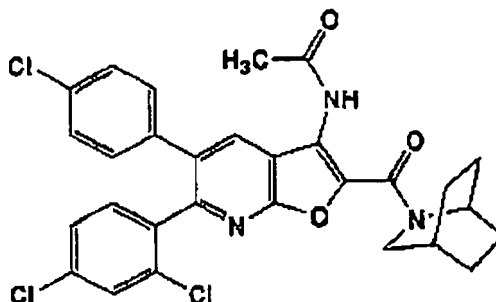
Una solución de 0,030 g (0,0634 mmol) del producto del Ejemplo 17 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6 ml) a temperatura ambiente se trató con cloruro de metanosulfonylo (15 μl; 0,190 mmol) seguido de diisopropiletilamina (33 μl; 0,190 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *a vacío*. No se realizó purificación adicional, y el producto se usó directamente en la siguiente etapa.

#### Etapa B

### *N*-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]metanosulfonamida

Una solución del producto bruto de la Etapa A (0,0634 mmol) en metanol (1 ml) se trató a temperatura ambiente con solución acuosa de NaOH 6 N (50 μl; 0,317 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH = 7 con solución de HCl 2 N y se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *a vacío*. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo-hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 551,0 (M+1), 553,0 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,88 min.

### Ejemplo 35



## ES 2 294 330 T3

*N*-[2-(2-Azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida

Etapa A

5 *Ácido 3-(Acetilamino)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo-[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico*

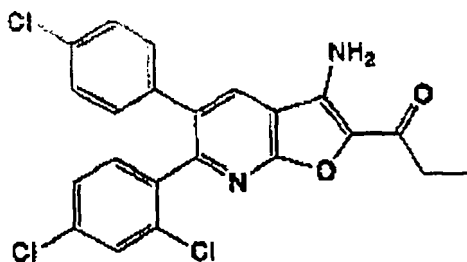
Una solución de 0,035 g (0,0695 mmol) del producto del Ejemplo 9 en metanol (0,6 ml) se trató con solución acuosa de NaOH 3 N (100  $\mu$ l; 0,345 mmol) y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de HCl 2 N y se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *a vacío*. No se realizó ninguna purificación adicional y el producto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa B

15 *N*-[2-(2-Azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida

Una solución de 0,027 g (0,0568 mmol) del producto de la Etapa A en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6 ml) se trató con clorhidrato de 2-azabicyclo[2.2.2]octano (0,009 g; 0,0625 mmol), EDC (0,016 g; 0,0852 mmol), DMAP (0,007 g; 0,0568 mmol), y 1-metilmorfolina (19  $\mu$ l; 0,170 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 568,0 (M+1), 570,0 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,68 min.

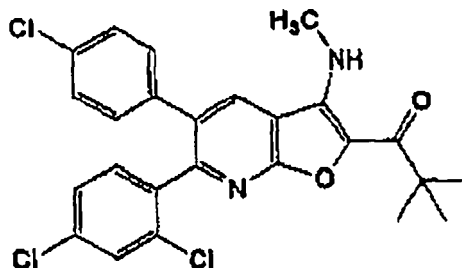
25 Ejemplo 36



30 *1*-[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]propan-1-ona

40 Una solución de 0,500 g (1,33 mmol) del producto de la Etapa B del ejemplo 1 en DMF (13 ml) se trató con carbonato de cesio (1,30 g; 3,99 mmol), 1-bromo-2-butanona (136  $\mu$ l; 1,33 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo-hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 444,9 (M+1), 446,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,65 min.

45 Ejemplo 37



50 *1*-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(metilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona

Etapa A

55 *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida

60 Una solución de 0,040 g (0,0703 mmol) del producto del Ejemplo 19 en DMF (1 ml) enfriada hasta 0°C se trató con hidruro de sodio (0,004 g; dispersión al 60%; 0,0967 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20

## ES 2 294 330 T3

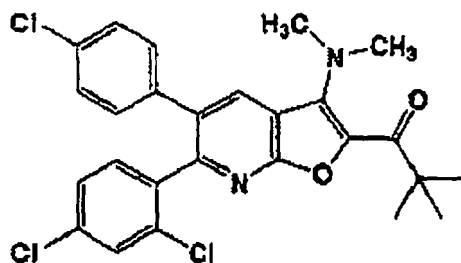
minutos y después se trató con yodometano (16  $\mu$ l; 0,263 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se filtró y se concentró a vacío. No se realizó ninguna purificación adicional, y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

### Etapa B

#### 1-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(metilamino)furo-[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona

Una solución del producto de la Etapa A (0,0703 mmol) en metanol (2 ml) y agua (0,1 ml) se trató con carbonato de potasio (0,049 g; 0,351 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se juzgó completa mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se repartió después entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 487,0 (M+1), 489,0 (M+3); R<sub>t</sub> = 5,03 min.

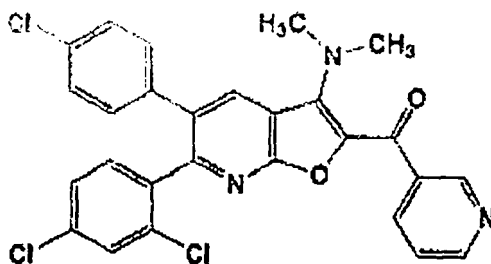
### Ejemplo 38



#### 1-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona

Una solución de 0,050 g (0,106 mmol) del producto del Ejemplo 17 en DMF (1 ml) a 0°C se trató con hidruro de sodio (0,010 g; dispersión al 60%; 0,232 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C, y después se trató con yodometano (26  $\mu$ l; 0,424 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 20% de gradiente de acetato de etilo : hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 501,0 (M+1), 503,0 (M+3); R<sub>t</sub> = 5,08 min.

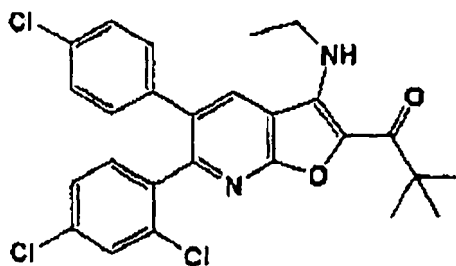
### Ejemplo 39



#### [5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)furo[2,3-b]piridin-2-il](piridin-3-il)metanona

Una solución de 0,050 g (0,101 mmol) del producto del Ejemplo 26 en DMF (1 ml) a 0°C se trató con hidruro de sodio (0,008 g; dispersión al 60%; 0,213 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C, y después se trató con yodometano (19  $\mu$ l; 0,303 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 50% de gradiente de acetato de etilo-hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 521,9 (M+1), 523,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 3,96 min.

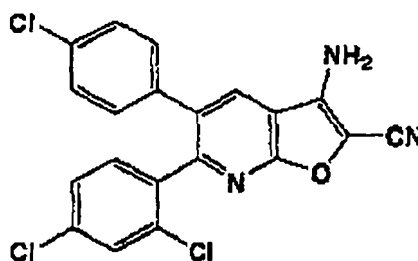
## Ejemplo 40



1-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(etilamino)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 39, el producto del ejemplo 17 se hizo reaccionar con un equivalente de bromuro de etilo produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 500,9 (M+1), 502,9 (M+3);  $R_t$  = 4,08 min.

## Ejemplo 41



3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridina-2-carbonitrilo

## Etapa A

5-(4-Clorofenil)-2-(cianometoxi)-6-(2,4-diclorofenil)-nicotinonitrilo

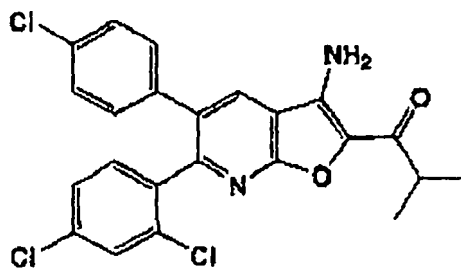
Una solución de 0,250 g (0,667 mmol) del producto de la Etapa B del ejemplo 1 en DMF (7 ml) se trató con carbonato de cesio (0,652 g; 2,00 mmol), y bromoacetonitrilo (50  $\mu$ l; 0,667; mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 30% de gradiente de acetato de etilo-hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 413,9 (M+1), 415,9 (M+3);  $R_t$  = 4,54 min.

## Etapa B

3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]-piridina-2-carbonitrilo

Una solución del producto de la Etapa A (0,132 g; 0,319 mmol) en THF (3 ml) enfriada hasta 0°C se trató con solución 1 M solución de bis(trimetilsilil)amido de litio en THF (701  $\mu$ l; 0,701 mmol) y se agitó a 0°C en nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 15 minutos adicionales. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y solución acuosa al 10% de  $\text{NaHSO}_4$ . La fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 30% de gradiente de acetato de etilo-hexano) proporcionó el compuesto del título. HPLC/MS: 413,9 (M+1), 415,9 (M+3);  $R_t$  = 4,50 min.

## Ejemplo 42



1-[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metilpropan-1-ona

## Etapa A

## 1-Diazo-3-metilbutan-2-ona

A una solución de 0,976 g (0,96 ml, 9,2 mmol) de cloruro de isobutilo en 18 ml de éter se añadieron 46 ml de una solución 0,5 M de diazometano en éter (23 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Después los compuestos volátiles se retiraron *a vacío* y el aceite de color amarillo residual se usó directamente en la siguiente etapa.

## Etapa B

## 1-Cloro-3-metilbutan-2-ona

A una solución de 0,040 g (0,36 mmol) del producto de la Etapa A en 2 ml de éter se añadieron 0,45 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano a 0°C. Se desprendió nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se retiraron a vacío y la clorocetona residual se usó directamente en la siguiente etapa.

## Etapa C

## 1-[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metilpropan-1-ona

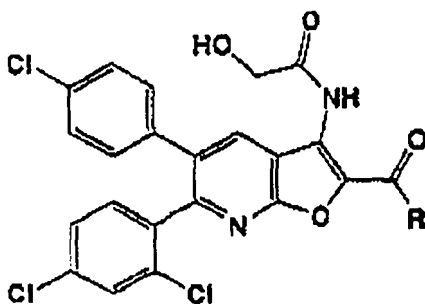
Al producto de la Etapa B disuelto en 2 ml de DMF anhidro se añadieron 0,134 g (0,36 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 1 seguido de 0,349 g (3 equivalentes) de carbonato de cesio, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se después añadieron 0,100 g adicionales de carbonato de cesio y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60°C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se separó, se lavo con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-20% de EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 459,1 (M+1), 461,1 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,51 min.

Usando los procedimientos descritos en las Etapas A y B del ejemplo 42, se homologaron cloruro de ciclopropilcarbonilo y cloruro de ciclobutilcarbonilo se homologaron a las  $\alpha$ -clorocetonas correspondientes. Éstas se usaron a su vez en el procedimiento descrito en la Etapa C del ejemplo 42 produciendo los compuestos siguientes respectivamente:

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS <i>m/z</i> ; R <sub>t</sub> :
43	[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il](ciclopropil)metanona	457,0 (M+1), 459,0 (M+3); 4,52 min
44	[3-Amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il](ciclobutil)metanona	471,1 (M+1), 473,1 (M+3); 4,66 min

ES 2 294 330 T3

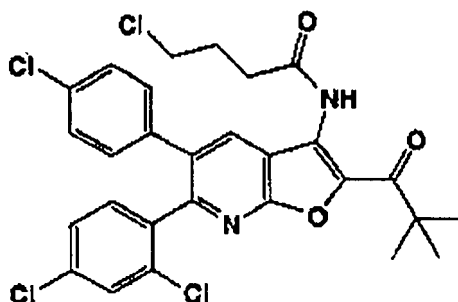
Ejemplos 45 y 46



Usando el procedimiento general de acilación descrito en el Ejemplo 18, los productos de los Ejemplos 43 y 44 se hicieron reaccionar con cloruro de acetoxiacetilo produciendo las acetoxiacetamidas correspondientes. Estos compuestos se sometieron a su vez al procedimiento general de hidrólisis descrito en el Ejemplo 25 produciendo los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS $m/z$ ; $R_t$ :
45	<i>N</i> -[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida	516,9 (M+1), 518,9 (M+3); 4,43 min
46	<i>N</i> -[5-(4-clorofenil)-2-(ciclobutilcarbonil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida	529,0 (M+1), 531,0 (M+3); 4,59 min

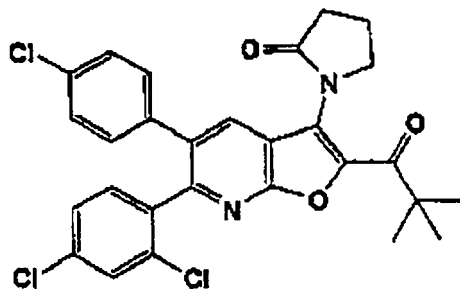
Ejemplo 47



4-Cloro-*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida

A una solución agitada con agitador magnético de 0,300 g (0,63 mmol) del producto del ejemplo 17 en 6 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  se añadieron  $70 \mu\text{l}$  (0,63 mmol) de cloruro de 4-clorobutirilo y 96 mg (0,95 mmol) de trietilamina. La reacción se agitó durante 1,5 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se repartió entre  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, salmuera, después se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-20% de EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 577,0 (M+1), 578,9 (M+3);  $R_t = 5,05$  min.

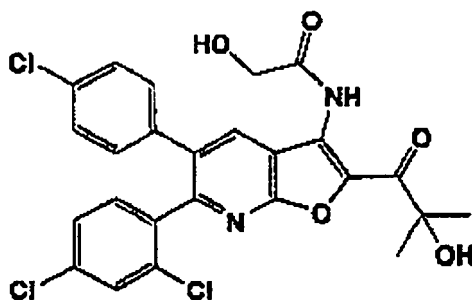
## Ejemplo 48



*1-[5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]pirrolidin-2-ona*

A una suspensión agitada con agitador magnético de 7 mg (0,173 mmol) de hidruro de sodio en 1 ml de THF se añadieron lentamente 0,100 g (0,173 mmol) del producto del ejemplo 47 disuelto en 1 ml de THF. Después de 15 min se completó la adición y la mezcla de reacción se agitó y se calentó hasta 60°C durante 3,5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc. El producto orgánico se extrajo en EtOAc, se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-20% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 541,0 (M+1), 542,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,60 min.

## Ejemplo 49



*N-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida*

## Etapa A

*1-Bromo-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona*

3-Hidroxi-3-metil-2-butanona (12,0 g), bromo (18,78 g) y etil éter (100 ml) se combinaron a temperatura ambiente. Después de unos pocos minutos comenzó una fuerte exotermia que necesitó enfriamiento en hielo/agua y el color de la reacción cambió de rojo oscuro a naranja claro. La mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en etil éter 4 veces proporcionando el compuesto del título.

## Etapa B

*1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona*

La bromocetona bruta (8,0 mmol) de la Etapa A y la piridona (1,0 g; 2,67 mmol) de la Etapa B del ejemplo 1, carbonato de cesio (1,74 g, 5,34 mmol) y DMF (15 ml) se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h después se añadieron 0,870 g adicionales de carbonato de cesio y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C. Después de 1 h a 60°C la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua, y salmuera. La solución se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre un sistema MPLA de gel de sílice eluido con un gradiente de disolvente de 0 a 60% acetato de etilo/hexanos. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS 476,8 (M+2); R<sub>t</sub> = 4,18 min.

## ES 2 294 330 T3

### Etapa C

2-[[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino]-2-oxoacetato de etilo

5

El producto de la Etapa B (0,120 g; 0,253 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (0,11 ml; 1,01 mmol) se añadieron a 2 ml de acetonitrilo y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 50 minutos la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio después se concentró. El residuo se trituró en 10 ml de metanol. El producto sólido se recogió y se enjuagó veces con metanol después se secó *a vacío*. HPLC/MS 576,8 (M+2);  $R_t = 4,32$  min.

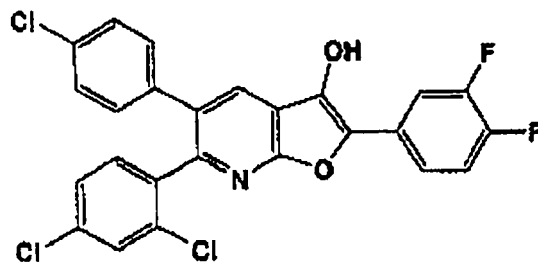
### Etapa D

15 *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida

Hidróxido de litio-H<sub>2</sub>O (0,004 g; 0,174 mmol), el producto de la Etapa C (0,100 g; 0,174 mmol), y metanol (0,3 ml) se combinaron en 2 ml de THF y se agitaron a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante TLC hasta la finalización punto en el que la reacción se inactivó mediante la adición de 0,50 ml de ácido acético. La reacción se diluyó con acetato de etilo y después se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía de MPLC sobre gel de sílice con una elución de gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo / hexanos. El producto se purificó adicionalmente mediante recrystalización en etanol produciendo el compuesto del título. HPLC/MS 534,8 (M+2);  $R_t = 4,09$  min.

### 25 Ejemplo 50

30



35

40 5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-ol

### Etapa A

45 [[5-(4-clorofenil)-3-ciano-6-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]oxi}(3,4-difluorofenil)acetato de metilo

A una solución agitada con agitador magnético de 1,78 g (4,7 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 1 disuelto en 10 ml de DMF se añadieron 1,25 g (4,7 mmol) de  $\alpha$ -bromo-3,4-difluorofenilacetato de metilo y 1,68 g (5,17 mmol) de carbonato de cesio, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se repartió entre EtOAc y agua y se separó el producto orgánico. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. Después el residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-20% EtOAc-hexano. Las fracciones purificadas se combinaron y se evaporaron *a vacío* produciendo el compuesto del título.

### Etapa B

55

5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metilo

A una solución agitada con agitador magnético de 1,20 g (2,14 mmol) el producto de la Etapa A disuelto en 12 ml de THF se añadieron lentamente 3,2 ml de una solución 1,0 N (3,2 mmol) de bis(trimetilsililamiduro) de litio en THF a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó después mediante la adición de un exceso de NaHSO<sub>4</sub> acuoso al 10% y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con cloroformo. La combinación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título.

65

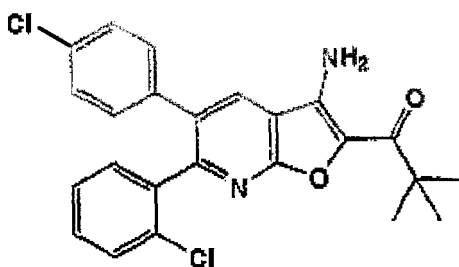
## ES 2 294 330 T3

### Etapa C

#### *5-(4-Clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-furo[2,3-b]piridin-3-ol*

5 A una solución de 80 mg (0,14 mmol) del producto de la Etapa B disuelto en 1 ml EtOH se añadieron 9 mg (0,20 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 min después se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo después se volvió a disolver en 10 ml de MeOH y se añadieron 2 ml de una solución 2,0 N de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 0,5 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y 10% NaHSO<sub>4</sub> acuoso. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-20% de EtOAc-hexano. La combinación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título.

### Ejemplo 51



#### *1-[3-Amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona*

### Etapa A

#### *1-(2-Clorofenil)-2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona*

35 A 13,2 g de 1-(2-clorofenil)-2-(4-clorofenil)etanona en 100 ml de DMF se añadieron 23,8 g de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal. La mezcla se agitó a 75°C durante 16 horas. La solución después se concentró y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

### Etapa B

#### *6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo*

45 Una solución del producto bruto de la Etapa A disuelto en 80 ml de DMF que contenía 4,4 ml de metanol y 4,61 g de cianoacetamida se transfirieron mediante cánula en un matraz que contenía una suspensión de NaH (4,98 g, dispersión al 60% en aceite mineral, se liberó del exceso de aceite mediante lavado con hexano justo antes de usar) en DMF (40 ml). La solución se calentó hasta 95°C durante 2,5 horas después se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó dos veces con NaHSO<sub>4</sub> al 10% acuoso, y dos veces con agua antes de concentrar hasta un sólido. El sólido se suspendió en etanol caliente y después se enfrió, y se aisló posteriormente el compuesto del título mediante filtración y se secó *a vacío*.

### Etapa C

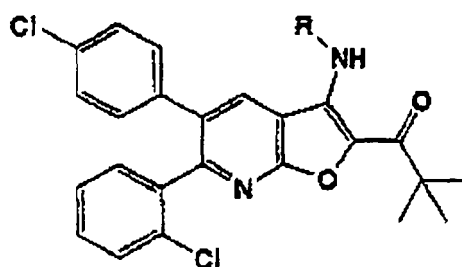
#### *1-[3-Amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona*

55 A una solución de 0,5 g (1,46 mmol) del producto de la Etapa B en 10 ml de DMF se añadieron 0,954 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0,197 ml de 1-bromopinacolona. La reacción se agitó 17 horas a temperatura ambiente punto en el que la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaCl/NaHCO<sub>3</sub> (1:1). El residuo de la solución concentrada se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 75% de acetato de etilo / hexano produciendo el compuesto del título. HPLC-MS: 439,1 (M+1), 441,1 (M+3); R<sub>t</sub> = 60 4,53 min.

65

# ES 2 294 330 T3

Ejemplos 52-73



Usando los procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 18, el producto del ejemplo 51 se hizo reaccionar con los reactivos indicados produciendo los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS $m/z$ ; $R_t$ :
52	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil) furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]acetamida (a partir de cloruro de acetilo)	481,0 (M+1), 483,0 (M+3); 4,66 min

ES 2 294 330 T3

53	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2-metoxiacetamida (a partir de cloruro de metoxiacetilo)	511,4 (M+1), 513,1 (M+3); 4,83 min
54	2-[[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]amino}-2-oxoacetato de etilo (a partir de cloruro de acetoxiacetilo)	539,2 (M+1), 541,2 (M+3); 4,80 min
55	<i>N'</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilurea (a partir de cloruro de dimetilcarbamoilo)	510,1 (M+1), 512,1 (M+3); 4,75 min
56	<i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]metanosulfonamida (a partir de cloruro de metanosulfonilo)	517,1 (M+1), 519,1 (M+3); 4,45 min
57	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]morfolina-4-carboxamida (a partir de cloruro de 4-morfolinacarbonilo)	552,2 (M+1), 554,2 (M+3); 4,97 min
58	2-Cloro- <i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]acetamida (a partir de cloruro de cloroacetilo)	515,1 (M+1), 517,1 (M+3); 4,70 min
59	(1 <i>S</i> )-2-[[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]amino]-1-metil-2-oxoacetato de etilo (a partir de cloruro de (S)-(-)- 2-acetoxipropionilo)	553,0 (M+1), 555,0 (M+3); 4,78 min
60	[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]carbamato de etilo (a partir de cloroformiato de etilo)	510,9 (M+1), 512,9 (M+3); 4,98 min
61	{[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-	538,9 (M+1), 540,8 (M+3); 4,74 min

ES 2 294 330 T3

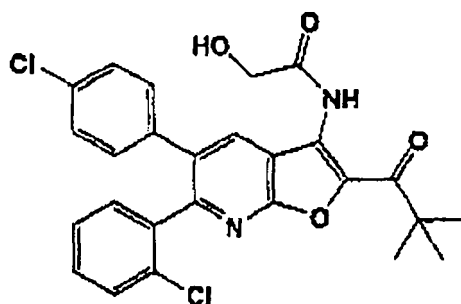
	il]amino}(oxo)acetato de etilo (a partir de cloruro de etil oxalilo)		
5	62	<i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-1-(trifluoroacetil)-(S)-prolinamida (a partir de cloruro de (S)-(-)- <i>N</i> -(trifluoroacetil)prolilo)	632,1 (M+1), 634,0 (M+3); 4,66 min
10			
15	63	3-cloro- <i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]propano-1-sulfonamida (a partir de cloruro de 3-cloropropanosulfonilo)	579,0 (M+1), 581,0 (M+3); 4,61 min
20	64	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (yoduro de metilo)	467,1 (M+1), 469,1 (M+3); 4,67 min
25			
30	65	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(etilamino)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (a partir de bromuro de etilo)	467,1 (M+1), 469,1 (M+3); 4,77 min
35	66	<i>N'</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilimidofornamida (a partir de dimetilformamida dimetilacetal)	494,0 (M+1), 495,8 (M+3); 3,42 min
40	67	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil) furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]acetamida (a partir de anhídrido acético 2 eq,)	522,9 (M+1), 524,8 (M+3); 4,37 min
45	68	[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]carbarnato de <i>Terc</i> -butilo (a partir de dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo)	539,0 (M+1), 540,9 (M+3); 5,25 min
50			

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS <i>m/z</i> ; <i>R<sub>t</sub></i> :
69	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil) furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]pirrolidina-	521,0 (M+1), 523,0 (M+3); 4,21 min

ES 2 294 330 T3

	2,5-diona (a partir de anhídrido succínico)	
5	70 4-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil) furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]morfolina-3,5-diona (a partir de anhídrido diglicólico)	537,0 (M+1), 539,0 (M+3); 4,28 min
10	71 3-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil) furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2,4-diona (a partir de 3-oxabicyclo [3,1,0]hexano-2,4-diona)	533,1 (M+1), 535,1 (M+3); 4,31 min
15	72 (3 <i>S</i> )-1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-3-hidroxi-pirrolidina-2,5-diona (a partir de anhídrido (S)-(-)-2-acetoxisuccínico seguido de hidrólisis)	537,1 (M+1), 539,1 (M+3); 4,01 min
20	73 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil) furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N</i> -metilacetamida (a partir de cloruro de acetilo y yoduro de metilo)	495,1 (M+1), 497,0 (M+3); 4,26 min
25		
30		

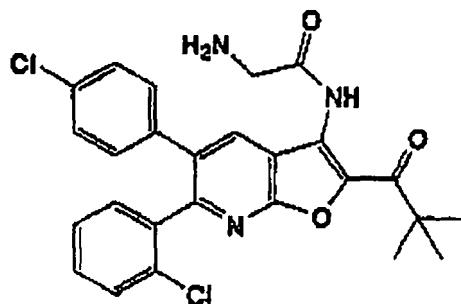
Ejemplo 74



*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida

Usando el procedimiento de hidrólisis descrito en el Ejemplo 25, el producto del ejemplo 54 se convirtió en el producto del título. HPLC-MS: 497,0 (M+1), 499,0 (M+3);  $R_t$  = 4,36 min.

Ejemplo 75

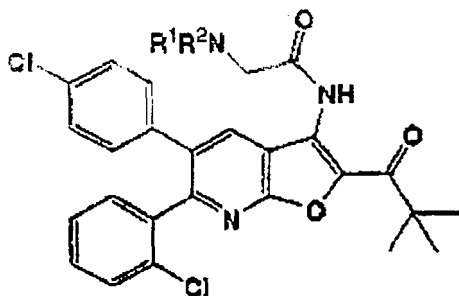


## ES 2 294 330 T3

*N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]glicinamida

Al producto del ejemplo 58 (0,065 g, 0,126 mmol) en 2 ml de DMF se añadieron 0,5 ml de una solución 7 M de NH<sub>3</sub> en metanol y 15 mg de KI. Después de 4 horas la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaCl/NaHCO<sub>3</sub> (1:1). El residuo de la solución concentrada se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 100% produciendo el compuesto del título. HPLC-MS: 496,1 (M+1), 498.1 (M+3); R<sub>t</sub> = 3,46 min.

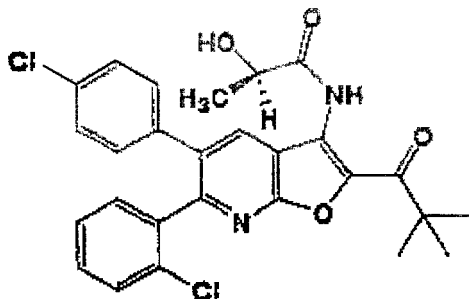
Ejemplos 76-77



Usando los procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 75, el producto del ejemplo 58 se hizo reaccionar con metilamina en THF y dimetilamina en THF produciendo los compuestos siguientes respectivamente:

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS <i>m/z</i> ; R <sub>t</sub> :
76	<i>N</i> <sup>1</sup> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N</i> <sup>2</sup> -metilglicinamida (R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =CH <sub>3</sub> )	510,2 (M+1), 512,2 (M+3); 3,49 min
77	<i>N</i> <sup>1</sup> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> <sup>2</sup> -dimetilglicinamida (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> )	524,0 (M+1), 526,0 (M+3); 3,39 min

Ejemplo 78

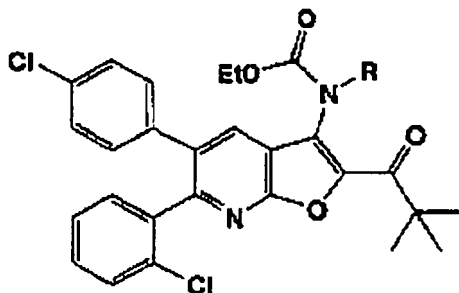


(2*S*)-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiopropanamida

Usando el procedimiento de hidrólisis descrito en el Ejemplo 25, el producto del ejemplo 59 se convirtió en el compuesto del título. HPLC-MS: 511,0 (M+1), 513,0 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,47 min.

## ES 2 294 330 T3

### Ejemplos 79-80



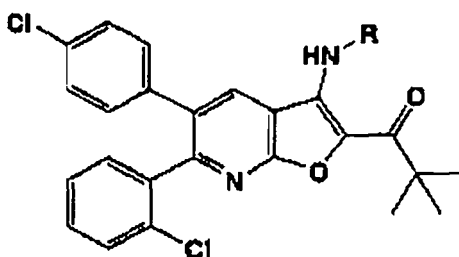
*Alil[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]carbamato de etilo (R = alilo)*

A una solución agitada con agitador magnético de 52 mg (0,125 mmol) del producto del ejemplo 60, 7,3 mg (0,125 mmol) alcohol arílico y 33,2 mg (0,125 mmol) trifetilfosfina en 1,0 ml de THF se añadieron 26  $\mu$ l (0,125 mmol) de diisopropilazodicarboxilato a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. La mezcla de reacción después se concentró a vacío y se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 5% EtOAc en hexano. La evaporación de las fracciones purificadas produjo el compuesto del título. HPLC-MS: 551,0 (M+1), 552,9 (M+3);  $R_t$  = 4,71 min.

*[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il][2-(dimetilamino)etil]carbamato de etilo (R = N,N-dimetilaminoetil)*

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo precedente, el producto del ejemplo 60 se sometió a la alquilación de Mitsunobu usando *N,N*-dimetilaminoetanol produciendo el compuesto del título. HPLC-MS: 582,0 (M+1), 584,0 (M+3);  $R_t$  = 3,59 min.

### Ejemplos 80-81



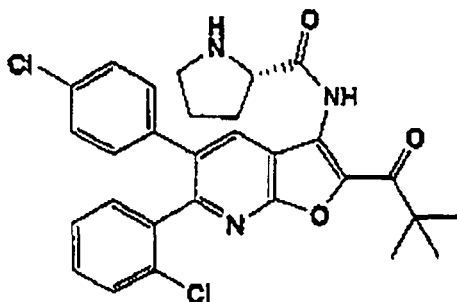
*1-[3-(Alilamino)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (R = alilo)*

A una solución agitada de 60 mg del producto del ejemplo 79 en 0,5 ml de metanol y se añadieron 0,22 ml de una solución acuosa 1,0 N de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de THF, después se agitó a 80°C durante toda una noche. La reacción después se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, después se secó ( $MgSO_4$ ) se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-10% de EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas produjo el compuesto del título. HPLC-MS: 479,0 (M+1), 481,0 (M+3);  $R_t$  = 4,78 min.

*1-(6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-furo[2,3-b]piridin-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (R = N,N-dimetilaminoetil)*

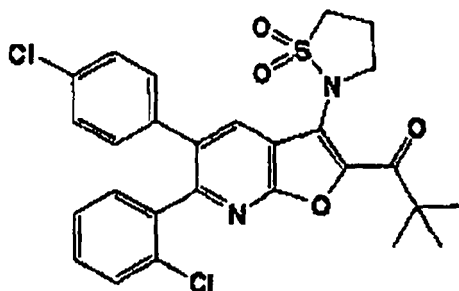
Usando el procedimiento descrito en el ejemplo precedente, el producto del ejemplo 80 se hidrolizó produciendo el compuesto del título. HPLC-MS: 510,0 (M+1), 511,9 (M+3);  $R_t$  = 3,46 min.

## Ejemplo 82

*N*-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*L*-prolinamida

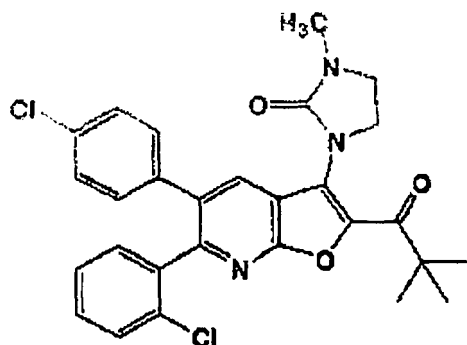
A una solución de 26 mg (0,04 mmol) del producto del ejemplo 62 disuelto en 1,0 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió una suspensión de 1 mg de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 0,1 ml de MeOH. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró, se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró. El filtrado se evaporó y se secó *a vacio* produciendo el compuesto del título. HPLC-MS: 536,1 (M+1), 538,0 (M+3); R<sub>t</sub> = 3,46 min.

## Ejemplo 83

*1*-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona

A una solución de 88 mg (0,15 mmol) del producto del ejemplo 63 disuelto en 2 ml de DMF se añadieron 6 mg de una dispersión en aceite al 60% de hidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y NaHSO<sub>4</sub> acuosa al 10%. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-20% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secadas a vacio produjo el compuesto del título. HPLC-MS: 543,2 (M+1), 545,1 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,29 min.

## Ejemplo 84



## ES 2 294 330 T3

*1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-3-metilimidazolidin-2-ona*

Etapa A

5 *N'*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)-furo[2,3-b]piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxitil)-*N*-metilurea

A una solución de 0,220 g (0,5 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 disuelto en 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 0,5 ml (1,0 mmol) de solución al 20% en peso de fosgeno en tolueno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadieron 246 μl (3,0 mmol) de 2-(metilamino)etanol. La agitación se continuó durante 1 h y después la mezcla de reacción se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-40% de EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título.

15

Etapa B

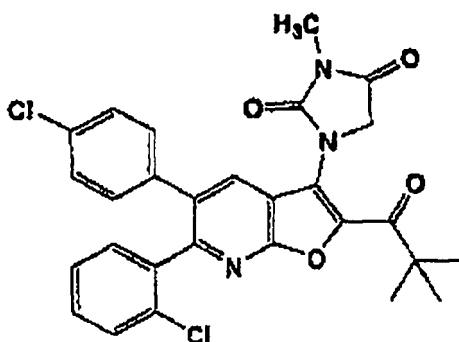
*1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)-furo[2,3-b]piridin-3-il]-3-metilimidazolidin-2-ona*

20 A una solución de 55 mg (0,1 mmol) del producto de la Etapa A disuelto en 1,0 ml de THF se añadieron 39,3 mg (0,15 mol) de trifetilfosfina seguido de 25 ml (0,15 mmol) de dietilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche después se evaporó *a vacío*. Después el residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-40% de EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secadas *a vacío* produjo el compuesto del título. HPLC-MS: 522,0 (M+1), 523,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,32 min.

25

Ejemplo 85

30



35

40

*1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-3-metilimidazolidina-2,4-diona*

45

Etapa A

50 *2-Cloro-N*-([6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]amino)carbonil acetamida

50

Al producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 (0,250 g, 0,57 mmol) en 4 ml de THF se añadieron 0,051 ml de isocianato de cloroacetilo. Después de 2,5 horas la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con 0-25% de acetato de etilo-hexano produciendo el compuesto del título. HPLC-MS: 557,9 (M+1), 559,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,45 min.

55

Etapa B

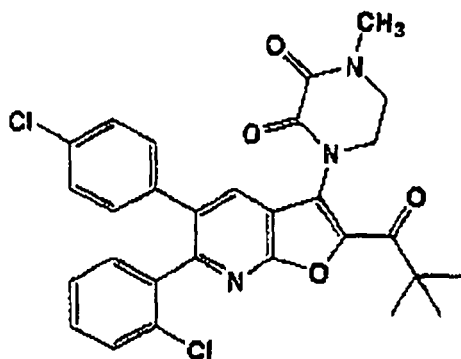
60 *1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metil-propanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-3-metilimidazolidina-2,4-diona*

60

Al producto de la Etapa A (0,260 g, 0,465 mmol) en 4 ml de DMSO se añadieron 42 mg de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral). Después de 1 h la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 10% solución acuosa al 10% de NaHSO<sub>4</sub> y después NaCl acuoso saturado. La solución se concentró la hidantoína intermedia que después se metilo mediante tratamiento con 460 mg de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF (4 ml) y MeI (0,296 ml). Después de aproximadamente 30 min la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después NaCl saturado acuoso. El residuo de la solución concentrada se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con 0-25% de acetato de etilo-hexano produciendo el producto. HPLC-MS: 536,0 (M+1), 538,0 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,26 min.

65

## Ejemplo 86



20 *1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-4-metilpiperazina-2,3-diona*

## Etapa A

25 *N'-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)-furo[2,3-b]piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metiletanodiamida*

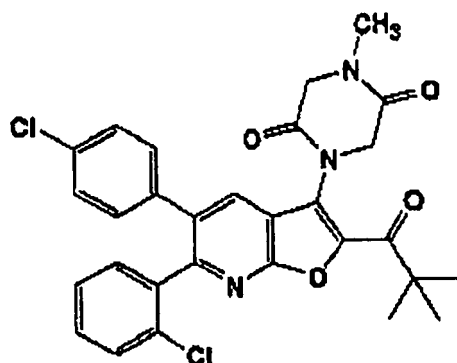
Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con una solución de 0,136 g (0,31 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 disuelto en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 34  $\mu$ l (0,39 mmol) de cloruro de oxalilo se añadieron *mediante* jeringa. Después de agitación durante 20 min a temperatura ambiente, aproximadamente 70 mg (exceso de tres veces) de 2-(metilamino)etanol se añadieron *mediante* jeringa y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h adicionales. En este momento se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre EtOAc y 0,5 N HCl. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con 0,5 N HCl, agua y salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-50% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 568,0 (M+1), 569,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,28 min.

## Etapa B

40 *1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)-furo[2,3-b]piridin-3-il]-4-metilpiperazina-2,3-diona*

Un matraz rb de 10 ml se cargó con una solución de 0,075 g (0,13 mmol) del producto de la Etapa A y 0,052 g (0,2 mmol) trifetilfosfina en 2 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadieron gota a gota 39  $\mu$ l de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente, después se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó sobre una cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-75% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 550,0 (M+1), 551,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 3,95 min.

## Ejemplo 87



## ES 2 294 330 T3

*1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-4-metilpiperazina-2,5-diona*

### Etapa A

5 *N<sup>2</sup>-(Cloroacetil)-N<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-N<sup>2</sup>-metilglicinamida*

Una solución de 0,127 g (0,25 mmol) del producto del Ejemplo 76 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a temperatura ambiente se trató con cloruro de acetilo (29 μl; 0,375 mmol). Después de 15 minutos se añadió una alícuota adicional de cloruro de acetilo (29 μl; 0,375 mmol), y después de 30 min se añadió trietilamina (10 μl; 0,0718 mmol). Después de agitación durante 35 minutos la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de metileno y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se concentró *a vacío* y se purificó mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 70% de gradiente de acetato de etilo : hexano) produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 586,0 (M+1), 588,0 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,35 min.

15

### Etapa B

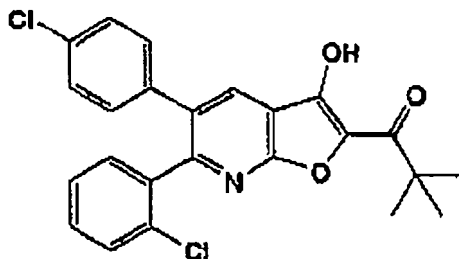
*1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)-furo[2,3-b]piridin-3-il]-4-metilpiperazina-2,5-diona*

20 El producto obtenido de la Etapa A (0,140 g, 0,24 mmol) se disolvió en DMSO (4 ml) y se añadieron 12 mg (0,28 mmol) de a dispersión en aceite al 60% de hidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con NaHSO<sub>4</sub> saturado 10%, se repartió con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó, se concentró *a vacío* y se purificó mediante MPLC (gel de sílice; 0% a 100% de gradiente de acetato de etilo-hexano) produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 550,2 (M+1), 552,2 (M+3); R<sub>t</sub> = 3,93 min.

25

### Ejemplo 88

30



35

*1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxifuro[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona*

40

### Etapa A

*Ácido 6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico*

45 Un matraz de 500 ml rb se cargó con 10,08 g (29,0 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 y se añadieron 100 ml de H<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> acuoso al 50%. La suspensión se agitó con agitador magnético en un baño de aceite y se calentó a 140°C durante 16 h. La mezcla de reacción después se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 300 ml de agua y se filtró. Los sólidos filtrados se lavaron con agua y se secaron *a vacío* produciendo el compuesto del título que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

### Etapa B

*6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo*

55 Un matraz rb de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética cargado con 6,68 g (19,0 mmol) del producto de la Etapa A, 100 ml de metanol, 3 ml de ácido sulfúrico concentrado y la suspensión se calentaron a reflujo durante toda una noche. La solución transparente resultante después se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 5% y se separó. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó produciendo el compuesto del título.

60

### Etapa C

*6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)nicotinate de metilo*

65 Un matraz rb de 25 ml rb se cargó con 1,111 g (2,97 mmol) del producto de la Etapa B, 1,451 g (4,45 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 ml de DMF y finalmente 0,5 ml (3,71 mmol) de bromopinacolona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h después se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera,

## ES 2 294 330 T3

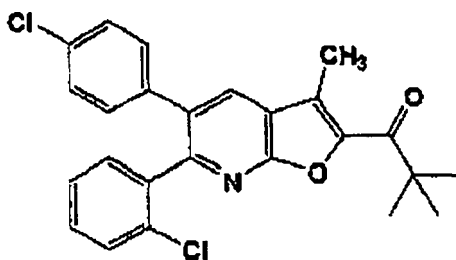
después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-20% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título.

### 5 Etapa D

#### *1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxifuro[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona*

10 A un matraz de 25 ml rb secado al horno con una solución de 1,249 g (2,31 mmol) del producto de la Etapa C en 10 ml de THF se añadieron lentamente 2,64 ml de una solución 1,0 N de bis(trimetilsililamido) de litio en THF a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 1 h a 0°C después se inactivó con un exceso de  $\text{NaHSO}_4$  acuoso al 10% acuoso. La mezcla de reacción se extrajo en EtOAc y se separó. La fase orgánica se con agua, salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 440,0 (M+1), 442,0 (M+3);  $R_t = 4,80$  min.

### 15 Ejemplo 89



#### *1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-metilfuro[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona*

### 30 Etapa A

#### *3-Acetil-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)piridin-2(1H)-ona*

35 Un matraz de 500 ml rb secado al horno se cargó con una suspensión de 15,02 g (44,0 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 en 100 ml de THF. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y 70 ml de una solución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en tolueno/THF se añadió lentamente durante 30 min mediante jeringa. La mezcla de reacción se calentó, hasta que se hizo de un color amarillo-naranja homogéneo, y la adición se mantuvo a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de del punto de ebullición de THF. Después de que se completó la adición, la reacción se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó después  
40 con HCl 1,0 N y la fase orgánica se separó y se evaporó. El residuo se volvió a disolver en EtOAc caliente y después se lavó con agua, salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

### 45 Etapa B

#### *1-[[3-Acetil-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)piridin-2-il]oxi]-3,3-dimetilbutan-2-ona*

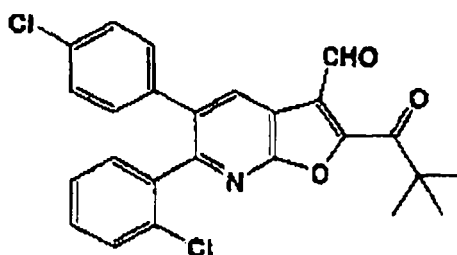
50 A un matraz de 25 ml rb equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 0,309 g (0,86 mmol) del producto de la Etapa A, 0,422 g (1,29 mmol) de carbonato de cesio, 3 ml de DMF y finalmente se añadieron 145  $\mu\text{l}$  de 1-bromopinacolona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h después se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con  $\text{NaHSO}_4$  acuoso al 10%, agua, salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-10% de EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título.

### 55 Etapa C

#### *1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-metilfuro[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona*

60 Una mezcla de 0,432 g (0,95 mmol) del producto de la Etapa B, 250  $\mu\text{l}$  (1,67 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en 2 ml de DMF se colocó en un tubo de reacción de 10 ml de un reactor de microondas CEM Corporation Discover 300 Watios. Se selló el recipiente de reacción, se colocó en el reactor microondas y se calentó a 150°C durante 10 min. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc y  $\text{NaHSO}_4$  acuoso al 10% y se extrajo. La fase orgánica se lavó con 10% aq.  $\text{NaHSO}_4$ , agua, salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-10% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 438,1 (M+1), 440,1 (M+3);  $R_t = 4,72$  min.

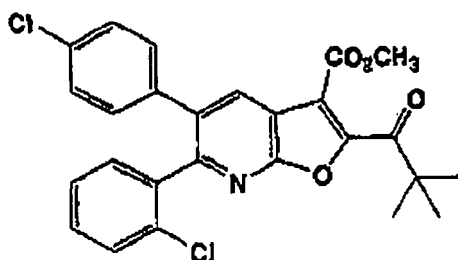
## Ejemplo 90



## 6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído

Un matraz de 10 ml rb equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 0,227 g (0,52 mmol) del producto del ejemplo 89, 0,101 g (0,57 mmol) de *N*-bromosuccinimida, 3 ml de  $\text{CCl}_4$  y aproximadamente 5 mg de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó *a vacío*, y el residuo después se volvió a disolver en 2 ml de DMSO. La solución que contenía el producto de brotación bruto se transfirió a un tubo de reacción de 10 ml de un reactor microondas CEM Corporation Discover 300 Watios y se añadieron 73 mg (0,62 mmol) de *N*-metilmorfolina-*N*-óxido. Se selló el recipiente de reacción, se colocó en el reactor de microondas y se calentó a 150°C durante 2-3 min. Después de la mezcla de reacción se haya enfriado hasta temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc y  $\text{NaHSO}_4$  acuoso al 10% y se extrajo. La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHSO}_4$  acuoso al 10%, agua, salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-10% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. BPLC/MS: 452,1 (M+1), 454,0 (M+3);  $R_t$  = 4,63 min.

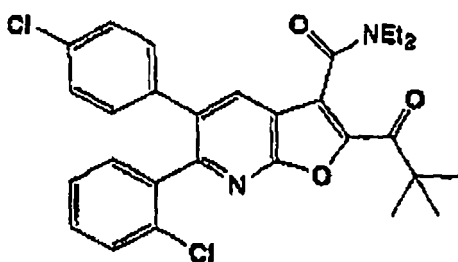
## Ejemplo 91



## 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo

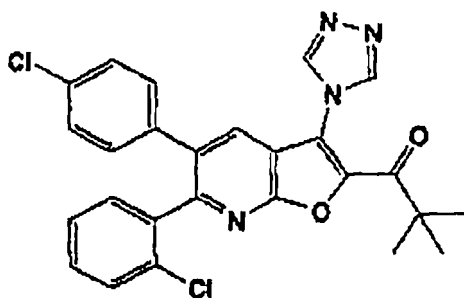
Un matraz de 10 ml rb equipado con una barra de agitación magnética y un tabique se cargó con una solución de 50 mg (0,11 mmol) del producto del ejemplo 90, en 2 ml de MeOH, 24 mg (0,27 mmol) de dióxido de manganeso y se añadieron aproximadamente 5 mg de cianuro de sodio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se filtró y se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-10% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 482,2 (M+1), 484,0 (M+3);  $R_t$  = 4,57 min.

## Ejemplo 92

6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)-*N,N*-ilamino-[2,3-b]piridina-3-carboxamida

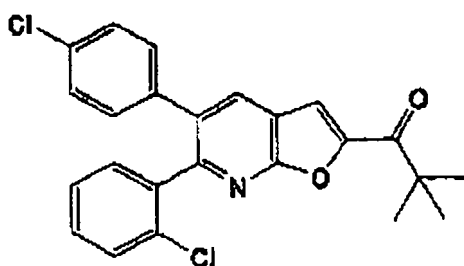
La reacción de trimetilaluminio con dietilamina de acuerdo con el procedimiento de Weinreb (Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. Tetrahedron Lett, 1977, 48, 4171-4174), produce *N,N*-dietil-aluminio que a su vez se puede hacer reaccionar con el producto del ejemplo 91 produciendo el compuesto del título.

## Ejemplo 93

15 *1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona*

20 A una solución de 110 mg (0,25 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 disuelto en 1 ml de tolueno, 80 mg (0,56 mmol) de *N*-(dimetilamino)metileno-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida y se añadieron 5 mg (0,026 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico. El vial se tapó de manera ajustada y se calentó en un baño de aceite a 105°C durante 4 días. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa usando 50% de EtOAc/hexano para aislar el compuesto del título. HPLC/MS: 491 (M+1), 493 (M+3);  $R_t = 3,94$  min.

## Ejemplo 94

25 *1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona*

## Etapa A

30 *6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-formil-2-piridona*

35 Una solución de 0,34 g (1 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 disuelto en 4 ml de THF seco se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo seco-acetona y se añadieron 1,5 ml de 1,5 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) en tolueno. Después de 15 min se retiró el baño frío y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, mientras se disolvían todos los sólidos. Después de 5 h, la reacción se inactivó con 1,2 N de HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró produciendo 0,38 g del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

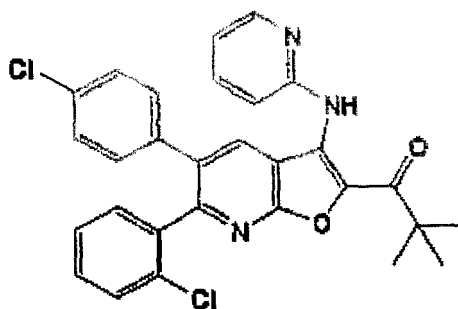
## Etapa B

40 *1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona*

45 A una solución de 0,38 g del producto de la Etapa A disuelto en 3 ml de DMF, se añadieron 0,14 ml (1,07 mmol) de 1-cloropinacolona y 0,65 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Después de agitar durante 2 h, se añadieron otros 0,05 ml (0,38 mmol) de 1-cloropinacolona, y se continuó la agitación durante otra 1 h. Se añadieron 0,325 g (1 mmol) adicionales de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la solución se calentó en un baño a 60°C durante 3 h. La solución se enfrió, se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó en una placa de TLC preparativa usando 20% de EtOAc/hexano como eluyente produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 424 (M+1), 426 (M+3);  $R_t = 4,49$  min.

ES 2 294 330 T3

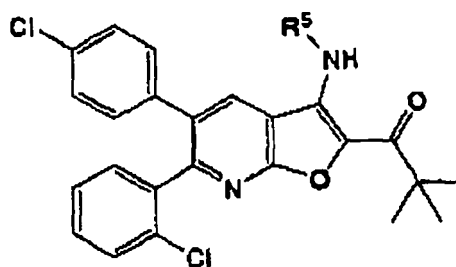
Ejemplo 95



1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(piridin-2-ilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona

Un matraz que contenía 80 mg (0,51 mmol) de 2-bromopiridina, 2,3 mg (0,01 mmol) de Pd(OAc)<sub>2</sub>, y 9,5 mg (0,015 mmol) de BINAP se purgó con N<sub>2</sub> y se añadió una solución de 267 mg (0,61 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 disuelto en 2 ml de tolueno. Después de 5 min, se añadieron 231 mg (0,71 mmol) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla se calentó en un baño a 105°C durante 3 días. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró y el residuo se purificó sobre una placa de TLC preparativa usando 10% de EtOAc/hexano como eluyente produciendo 235 mg del compuesto del título. HPLC/MS: 516 (M+1), 518 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,67 min.

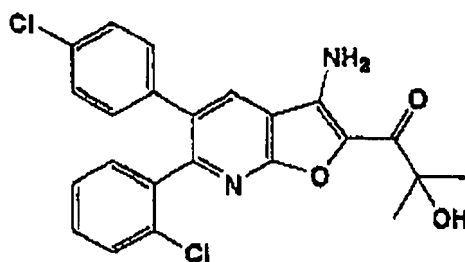
Ejemplos 96-99



Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, el producto del ejemplo 51 se hizo reaccionar con el compuesto heterocíclico halo-sustituido produciendo los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS <i>m/z</i> ; R <sub>t</sub> :
96	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(pirimidin-2-ilamino)-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	517 (M+1), 519 (M+3); 4,80 min
97	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(pirimidin-5-ilamino)- furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	517 (M+1), 519 (M+3); 4,29 min
98	1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(piridin-3-ilamino)-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	516 (M+1), 518 (M+3); 3,46 min
99	1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(piridin-4-ilamino)-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	516 (M+1), 518 (M+3); 3,25 min

## Ejemplo 100



1-[3-Amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona

## Etapa A

1-Bromo-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona

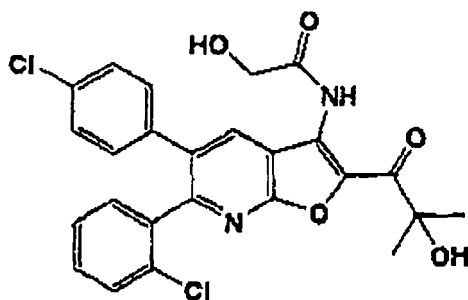
A una solución de 12,0 g de 3-hidroxi-3-metil-2-butanona en 100 ml de dietiléter se añadieron 18,78 g de bromo a temperatura ambiente. Después de unos pocos minutos comenzó una fuerte reacción exotérmica que necesitó enfriamiento en hielo/agua y el color de reacción cambió de color rojo oscuro a naranja claro. La mezcla de reacción después se concentró y se disolvió de manera repetida en dietil éter y se volvió a evaporar 4 veces produciendo el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa B

1-[3-Amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona

A una solución de 8,82 g del producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 en 85 ml de DMF se añadieron 14,0 g (3 eq.) del producto de la Etapa A y 19,6 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min después se calentó hasta 60°C. Después de 65 minutos a 60°C la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. LC/MS mostró una ciclación incompleta de forma que se añadieron 5,8 g adicionales de carbonato de potasio y la mezcla se calentó durante 40 minutos a 65°C hasta completar la ciclación. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y se lavó con salmuera. La solución lavada se concentró hasta entre 100 y 150 ml después se pasó hasta 80 ml de sílice en un embudo de filtro de material sinterizado, lavando con acetato de etilo. Se purificó el material sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-60% de acetato de etilo en hexanos. La evaporación de las fracciones purificadas produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 441,0 (M+1), 442,9 (M+3);  $R_t = 3,89$  min.

## Ejemplo 101



*N*-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida

## Etapa A

2-[[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-b]piridin-3-il]amino]-2-oxoacetato de etilo

A una solución de 4,0 g del producto del ejemplo 100 en 25 ml de acetonitrilo se añadieron 7,5 ml de acetoxi acetylcloruro y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 50 min la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio después se concentró. El residuo se suspendió en 150 ml de metanol a 60-65°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se separó por decantación el metanol y se enjuagó el sólido tres veces con metanol reciente. Después los sólidos se secaron *a vacío* produciendo el compuesto del título HPLC/MS: 540,9 (M+1), 542,8 (M+3);  $R_t = 4,07$  min.

## ES 2 294 330 T3

### Etapa B

#### *N*-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida

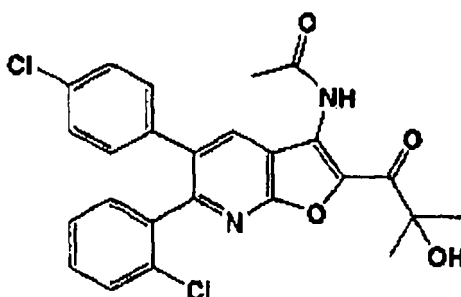
5 Hidróxido de litio-H<sub>2</sub>O (0.293 g), el producto de la Etapa A (3.78 g), y metanol (8.4 ml) se combinaron en 245 ml de THF y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 5 min se añadieron 0,50 ml de ácido acético y se concentró la solución. El residuo se diluyó con acetato de etilo y esta solución se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de 0 a 55% de acetato de etilo en cloruro de metileno. El producto después se purificó adicionalmente mediante  
10 recristalización en etanol produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 499,0 (M+1), 500,8 (M+3); R<sub>t</sub> = 3,77 min.

### Ejemplo 102

15

20

25



#### *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida

30

35

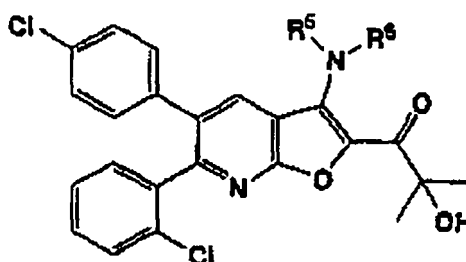
El producto del ejemplo 100 (0,200 g), anhídrido acético (1,25 ml) y ácido acético (0,25 ml) se combinaron y después se calentó hasta 85°C. Después de 3 h la reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso. La solución después se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con elución de gradiente de 0-60% de acetato de etilo en hexanos produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 483,0 (M+1), 484,8 (M+3); R<sub>t</sub> = 3,95 min.

### Ejemplos 103-139

40

45

50



55

60

65

Comenzando con el producto del ejemplo 100 y usando los procedimientos descritos en los esquemas de reacción 6-8 y en los Ejemplos precedentes, se prepararon los siguientes compuestos adicionales:

ES 2 294 330 T3

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS <i>m/z</i> ; <i>R<sub>t</sub></i> :
103	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]ciclopropanocarboxamida	509,0 (M+1), 511,0 (M+3); 4,30 min
104	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2-metilpropanamida	510,9 (M+1), 512,9 (M+3); 4,40 min
105	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-3-metilbutanamida	525,0 (M+1), 527,0 (M+3); 4,55 min
106	<i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]butanamida	510,9 (M+1), 512,8 (M+3); 4,40 min
107	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-	496,9 (M+1), 498,9 (M+3);

ES 2 294 330 T3

	metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]propanamida	4,22 min
5	108 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2-metoxiacetamida	512,9 (M+1), 514,8 (M+3); 4,13 min
10	109 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida	527,0 (M+1), 529,0 (M+3); 4,05 min
15	110 4-Cloro- <i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]butanamida	544,8 (M+1), 546,8 (M+3); 4,29 min
20	111 1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]pirrolidin-2-ona	508,9 (M+1), 510,9 (M+3); 3,79 min
25	112 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]sulfamida	519,8 (M+1), 521,8 (M+3); 3,75 min
30	113 2-Cloro- <i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]acetamida	516,9 (M+1), 518,8 (M+3); 4,19 min
35	114 <i>N</i> <sup>1</sup> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N</i> <sup>2</sup> -metilglicinamida	512,0 (M+1), 514,0 (M+3); 2,98 min
40	115 <i>N</i> <sup>2</sup> -Acetil- <i>N</i> <sup>1</sup> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N</i> <sup>2</sup> -metilglicinamida	554,0 (M+1), 556,0 (M+3); 3,67 min
45	116 2-Azetidin-1-il- <i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]acetamida	538,0 (M+1), 540,0 (M+3); 3,02 min
50	117 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il) acetamida	548,9 (M+1), 550,9 (M+3); 3,06 min
55	118 1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-	523,1 (M+1), 525,0 (M+3);

65

ES 2 294 330 T3

	metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-diona	3,75 min
5	119 3-[[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]amino]-3-oxopropanoato de metilo	541,0 (M+1), 542,9 (M+3); 4,00 min
10	120 <i>N</i> <sup>2</sup> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>1</sup> -dimetilglicinamida	526,0 (M+1), 527,9 (M+3); 3,84 min
15	121 [6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]carbamato de etilo	513,0 (M+1), 514,8 (M+3); 4,43 min
20	122 <i>N'</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N,N'</i> -dimetiletanodiamida	540,8 (M+1), 541,9 (M+3); 4,09 min
25	123 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N'</i> -metiletanodiamida	526,0 (M+1), 528,0 (M+3); 3,93 min
30	124 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N'</i> -(2-hidroxi-etil) etanodiamida	556,0 (M+1), 558,0 (M+3); 3,65 min
35	125 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N'</i> -etiletanodiamida	540,0 (M+1), 541,9 (M+3); 4,11 min
40	126 <i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2-oxo-2-pirrolidin-1-ilacetamida	566,0 (M+1), 568,0 (M+3); 4,32 min
45	127 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N</i> -etilurea	512,0 (M+1), 514,0 (M+3); 4,05 min
50	128 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]morfolina-4-carboxamida	554,0 (M+1), 556,0 (M+3); 4,01 min
55		
60		

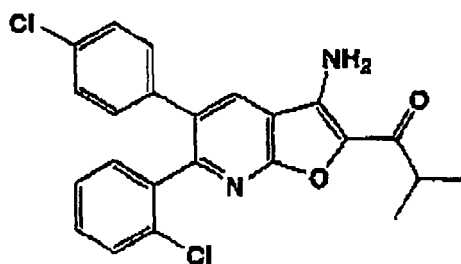
ES 2 294 330 T3

5	129	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]pirrolidina-1-carboxamida	538,1 (M+1), 540,1 (M+3); 4,29 min
10	130	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(metilamino)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona	455,0 (M+1), 457,0 (M+3); 4,10 min
15	131	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona	524,0 (M+1), 525,9 (M+3); 3,54 min
20	132	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-3-metilimidazolidin-2-ona	524,0 (M+1), 525,9 (M+3); 3,78 min
25	133	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-3-metilimidazolidina-2,4-diona	538,0 (M+1), 539,9 (M+3); 3,75 min
30	134	3-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-1,3-oxazolidin-2-ona	511,0 (M+1), 512,9 (M+3); 3,70 min
35	135	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N</i> ',2,2-trimetilmalonamida	568,2 (M+1), 570,1 (M+3); 3,91 min
40	136	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-( <i>S</i> )-prolinamida	538,1 (M+1), 540,1 (M+3); 3,07 min
45	137	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona	545,1 (M+1), 547,0 (M+3); 3,83 min
50	138	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2,2-dimetilmalonamida	554,2 (M+1), 556,2 (M+3); 3,78 min
55	139	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-metilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona	440,1 (M+1), 442,1 (M+3); 4,14 min
60			

65

ES 2 294 330 T3

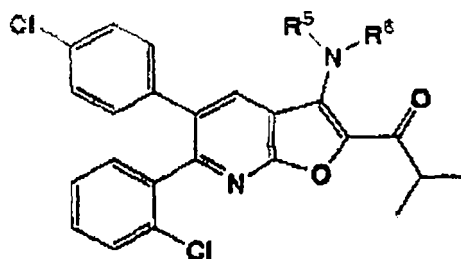
Ejemplo 140



*1-[3-Amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metilpropan-1-ona*

A una solución de 2,39 g (7,0 mmol) del producto de la Etapa A en el Ejemplo 51 en 25 ml de DMF se añadieron 7 g (21,5 mmol) de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  y 1,2 g (7.3 mmol) de 1-bromo-3-metilbutan-2-ona. La reacción se agitó 1,5 h a temperatura ambiente y después 1 h a 60°C. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaCl. El residuo de la solución concentrada se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-43% de acetato de etilo/hexano produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 425,1 (M+1), 427,2 (M+3);  $R_t = 4,30$  min.

Ejemplos 141-156



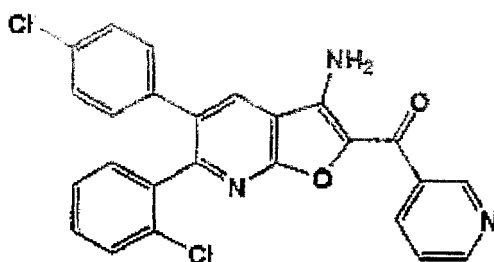
Comenzando con el producto del ejemplo 140 y usando los procedimientos descritos en los esquemas de reacción 6-8 y en los Ejemplos precedentes, se prepararon los siguientes ejemplos adicionales:

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS $m/z$ ; $R_t$ :
141	2-[[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-b]piridin-3-il]amino]-2-oxoacetato de etilo	525,0 (M+1), 526,8 (M+3); 4,53 min
142	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-b]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida	483,2 (M+1), 485,2 (M+3); 4,24 min
143	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-b]piridin-3-il]-2-hidroxi- <i>N</i> -metilacetamida	497,0 (M+1), 498,9 (M+3); 3,94 min
144	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-b]piridin-3-il]acetamida	467,0 (M+1), 468,9 (M+3); 4,47 min
145	4-Cloro- <i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-b]piridin-3-il]butanamida	528,9 (M+1), 530,9 (M+3); 4,73 min
146	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-b]piridin-3-il]pirrolidin-2-ona	493,1 (M+1), 495,1 (M+3); 4,11 min
147	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-b]piridin-3-il]- <i>N</i> -metilacetamida	481,0 (M+1), 482,9 (M+3); 4,14 min
148	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-	507,2 (M+1), 509,2 (M+3);

ES 2 294 330 T3

	isobutirilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-diona	4,07 min
5	149 4-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]morfolina-3,5-diona	523,1 (M+1), 525,1 (M+3); 4,17 min
10	150 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]metanosulfonamida	503,0 (M+1), 505,0 (M+3); 4,28 min
15	151 1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona	508,0 (M+1), 509,9 (M+3); 3,93 min
20	152 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]urea	468,1 (M+1), 470,1 (M+3); 4,06 min
25	153 1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]pipetidina-2,6-diona	521,1 (M+1), 523,1 (M+3); 4,12 min
30	154 3-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona	519,1 (M+1), 521,0 (M+3); 4,19 min
35	155 1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-2-il]-2-metilpropan-1-ona	529,2 (M+1), 531,1 (M+3); 4,18 min
40	156 <i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N</i> -metilmetanosulfonamida	517,1 (M+1), 519,0 (M+3); 4,28 min

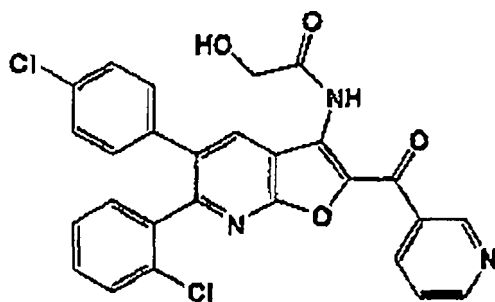
Ejemplo 157



[3-Amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](piridin-3-il)metanona

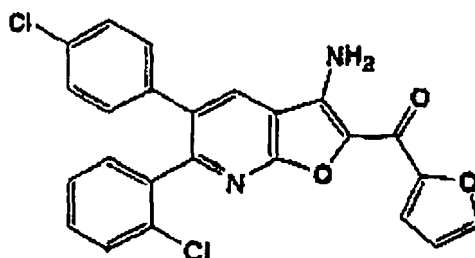
Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, el producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 se hizo reaccionar con bromhidrato de 3-(bromoacetil)piridina produciendo el compuesto del título. BPLC/MS: 460,0 (M+1), 462,0 (M+3); *Rt* = 3,28 min.

## Ejemplo 158

15 *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida

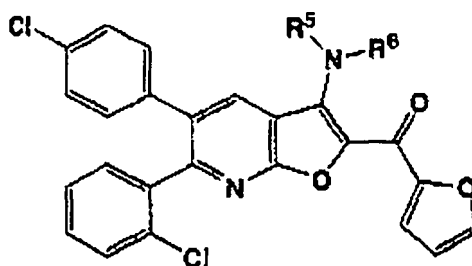
Usando el procedimiento general de acilación descrito en el Ejemplo 18, el producto del ejemplo 157 se hizo reaccionar con cloruro de acetoxiacetilo y después se sometió al procedimiento de hidrólisis de éster descrito en el Ejemplo 25 produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 518,0 (M+1), 520,0 (M+3);  $R_t$  = 3,52 min.

## Ejemplo 159

35 *[3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](2-furil)-metanona*

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, el producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 se hizo reaccionar con 2-bromo-1-(2-furil)etanona produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 448,9 (M+1), 450,7 (M+3);  $R_t$  = 4,03 min.

## Ejemplos 160 y 161

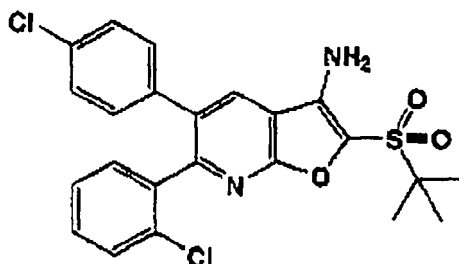


Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, el producto del ejemplo 159 se hizo reaccionar con cloruro de acetilo produciendo Ejemplo 160. La hidrólisis alcalina del producto del ejemplo 160 después produjo el compuesto del título en el Ejemplo 161:

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS $m/z$ ; $R_t$ :
160	<i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-furoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]acetamida ( $R^5$ , $R^6$ = acetil)	490,8 (M+1), 492,8 (M+3); 4,26 min
161	<i>N</i> -[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-furoil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]acetamida ( $R^5$ = acetil, $R^6$ = H)	532,9 (M+1), 534,9(M+3); 4,07 min

## ES 2 294 330 T3

### Ejemplo 162



### 2-(*Terc-butilsulfonyl*)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina

#### Etapa A

#### 2-[(*Terc-butiltio*)metoxi]-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-nicotinonitrilo

A una solución de 3,0 g (8,80 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 en 15 ml de DMF se añadieron 3,44 g (10,6 mmol) de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  y una solución que contenía aproximadamente 1,34 g (9,7 mmol) de *tert*-butil(clorometil)sulfuro en 4,3 g de tolueno. La reacción se agitó 17 h a temperatura ambiente, después se concentró a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se evaporó de nuevo y después se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-30% de acetato de etilo/hexano produciendo el compuesto del título.

#### Etapa B

#### 2-[(*Terc-butilsulfonyl*)metoxi]-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-nicotinonitrilo

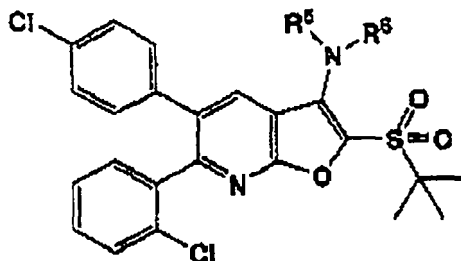
A una solución del producto de la Etapa A en 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió una solución de 2,6 g de (85% en peso) ácido 3-cloroperoxibenzoico en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante 25 min después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El residuo de la solución concentrada se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 40% acetato de etilo/hexano produciendo el compuesto del título.

#### Etapa C

#### 2-(*Terc-butilsulfonyl*)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina

A una solución agitada de 1,87 g (3,9 mmol) del producto de la Etapa B en 24 ml de DMF a  $0^\circ\text{C}$  se añadieron 7,9 ml de una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil) amiduro de litio en THF. La mezcla de reacción se agitó 5 min adicionales después se inactivó con 0,45 ml de ácido acético y después se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Después el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 40% de acetato de etilo/hexano produciendo el compuesto del título. HPLC/MS: 475,1 (M+1), 477,0 (M+3);  $R_t = 3,99$  min.

### Ejemplos 163-171

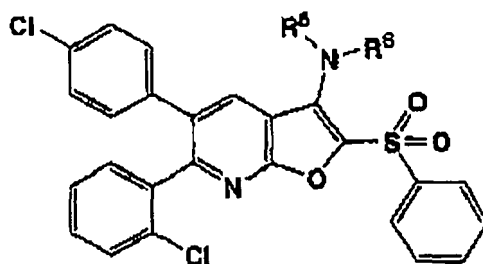


Comenzando con el producto del ejemplo 162 y usando los procedimientos descritos en los esquemas de reacción 6-8 y en los Ejemplos precedentes, se prepararon los siguientes ejemplos adicionales:

ES 2 294 330 T3

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS <i>m/z</i> ; <i>R<sub>t</sub></i> :
163	<i>N</i> -[2-( <i>Terc</i> -butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-cloro-fenil)-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]metanosulfonamida	553,1 (M+1), 555,0 (M+3); 4,06 min
164	<i>N</i> -[2-( <i>Terc</i> -butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)- furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]acetimida	559,2 (M+1), 561,2 (M+3); 4,10 min
165	<i>N</i> -[2-( <i>Terc</i> -butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]acetamida	517,1 (M+1), 519,0 (M+3); 4,05, min
166	2-{{2-( <i>Terc</i> -butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-cloro-fenil)-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]amino}-2-oxoacetato de etilo	575,2 (M+1), 577,1 (M+3); 4,15 min
167	<i>N</i> -[2-( <i>Terc</i> -butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida	533,1 (M+1), 535,0 (M+3); 3,91 min
168	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(metil-sulfonil)-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-diona	515,1 (M+1), 517,1 (M+3); 3,74 min
169	<i>N</i> -[2-( <i>Terc</i> -butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N</i> metilmetanosulfonamida	566,9 (M+1), 568,9 (M+3); 4,08 min
170	<i>N</i> -[2-( <i>Terc</i> -butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]- <i>N</i> -metilacetamida	531,0 (M+1), 533,0 (M+3); 3,92 min
171	1-[2-( <i>Terc</i> -butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona	558,2 (M+1), 560,1 (M+3); 3,77 min

Ejemplos 172-176

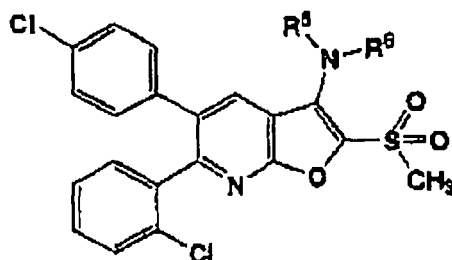


## ES 2 294 330 T3

Comenzando con el producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 y clorometilfenilsulfuro y usando los procedimientos descritos durante la preparación de las furo[2,3-*b*]piridinas 2-*tert*-butilsulfonilo sustituidas de los Ejemplos 162-171, se prepararon los siguientes compuestos 2-fenilsulfonil sustituidos:

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS <i>m/z</i> ; <i>R<sub>t</sub></i> :
172	6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil) furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-amina	495,0 (M+1), 497,0 (M+3); 4,11 min
173	2-{{6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]amino}-2-oxoacetato de etilo	595,1 (M+1), 597,0 (M+3); 4,23 min
174	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida	553,0 (M+1), 555,0 (M+3); 4,02 min
175	2-Cloro- <i>N</i> -({[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]amino}carbonil)acetamida	614,0 (M+1), 616,0 (M+3); 4,16 min
176	1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil) furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona	578,1 (M+1), 580,1 (M+3); 3,87 min

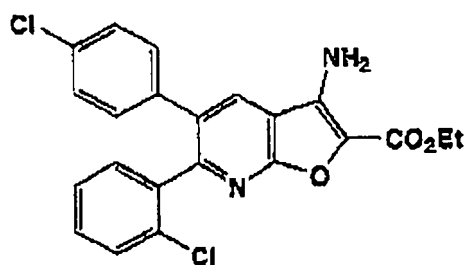
Ejemplos 177-179



Comenzando con el producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 y clorometilfenilsulfuro y usando los procedimientos descritos durante la preparación de las furo[2,3-*b*]piridinas 2-*tert*-butilsulfonil sustituidas de los Ejemplos 162-171, se prepararon los siguientes compuestos 2-metilsulfonil sustituidos:

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS <i>m/z</i> ; <i>R<sub>t</sub></i> :
177	6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonil) furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-amina	433,0 (M+1), 435,0 (M+3); 3,74 min
178	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonil)- furo[2,3- <i>b</i> ] iridina-3-il]acetamida	475,0 (M+1), 477,0 (M+3); 3,72 min
179	<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonil)- furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]butanamida	503,1 (M+1), 505,1 (M+3); 4,05 min

## Ejemplo 180

*3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de etilo*

## Etapa A

*[[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-cianopiridin-2-il]loxi]acetato de etilo*

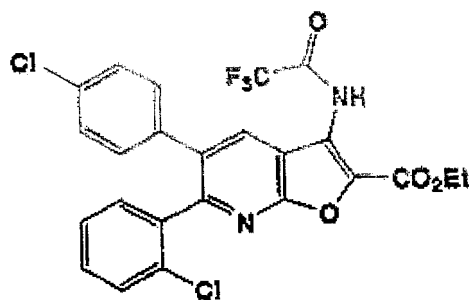
A una solución de 3,0 g (8,80 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 disuelto en 45 ml de DMF se añadieron 0,98 ml (8,80 mmol) de bromoacetato de etilo y 5,73 g (17,6 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después se repartió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con agua, NaHSO<sub>4</sub> acuoso al 10%, salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-20% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título.

## Etapa B

*3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de etilo*

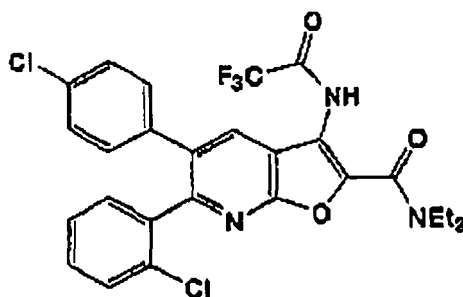
A una solución agitada con agitador magnético de 2,69 g (6,30 mmol) del producto de la Etapa A disuelto en 60 ml de DMF se añadieron lentamente 12,6 ml de una solución 1 M de bis(trimetilsililamiduro) de litio en THF a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min después se repartió entre EtOAc y NaHSO<sub>4</sub> acuoso al 10%. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con NaHSO<sub>4</sub> acuoso al 10%, salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-20% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado *a vacio* produjo el compuesto del título. BPLC/MS: 427,0 (M+1), 428,9 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,03 min.

## Ejemplo 181

*6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de etilo*

A una solución agitada con agitador magnético de 0,70 g (1,64 mmol) del producto del ejemplo 180 en 16 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron secuencialmente 0,23 ml (1,64 mmol) de trietilamina y 0,23 ml (1,64 mmol) de anhídrido trifluoroacético a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se repartió entre EtOAc y NaHSO<sub>4</sub> acuoso al 10% y la fase orgánica se separó. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-20% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 523,0 (M+1), 524,8 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,49 min.

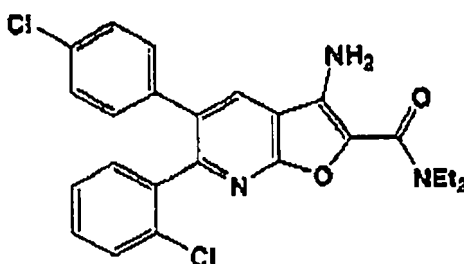
## Ejemplo 182



## 6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-N,N-dietil-3-[(trifluoroacetil)amino]-furo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

A una solución agitada con agitador magnético de 0,119 ml (1,15 mmol) de trietilamina en 5 ml tolueno se añadieron 0,575 ml (1,15 mmol) de una solución 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Una solución de 0,300 g (0,57 mmol) del producto del ejemplo 181 en 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron to la mezcla de reacción y cuando la adición se completó la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar de nuevo hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y NaHSO<sub>4</sub> acuoso al 10%. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-30% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 550,0 (M+1), 551,8 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,74 min.

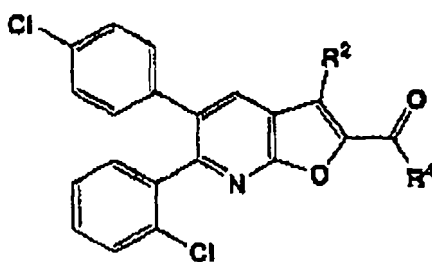
## Ejemplo 183



## 3-Amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-N,N-dietilamino[2,3-b]piridina-2-carboxamida



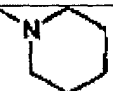


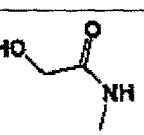
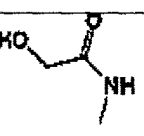


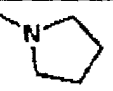
A una solución agitada con agitador magnético de 0,273 g (0,50 mmol) del producto del ejemplo 182 en 5 ml de MeOH se añadieron 0,343 g (0,248 mmol) de carbonato de potasio y 0,5 ml agua. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 h después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y NaHSO<sub>4</sub> acuoso al 10%. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-20% de EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 453,9 (M+1), 455,8 (M+3); R<sub>t</sub> = 4,15 min.

## Ejemplos 184-195

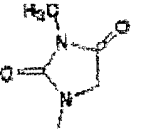

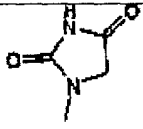
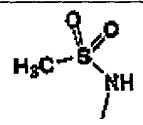
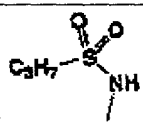
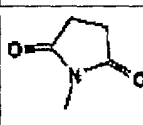


Usando la secuencia de síntesis de amida de dos etapas e hidrólisis de trifluoroacetamida descrita en los Ejemplos 182 y 183, el producto del ejemplo 181 se convirtió en los Ejemplos del compuesto del título de general fórmula I en la que R<sup>1</sup> = CONdR<sup>e</sup> y R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>. Estos compuestos se modificaron adicionalmente usando los procedimientos descritos en los esquemas de reacción 6-8 y los Ejemplos precedentes produciendo los siguientes compuestos:

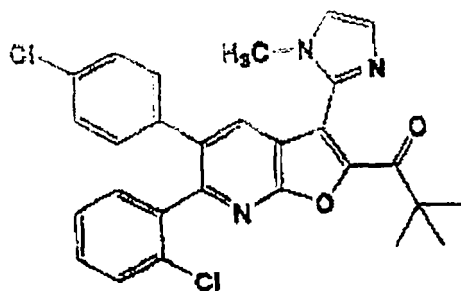
ES 2 294 330 T3

Ex.	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Nombre	HPLC/MS <i>m/z</i> ; R <sub>t</sub> :
184		NEt <sub>2</sub>	3-(Acetilamino)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)- <i>N,N</i> -ilamino[2,3- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida	496,0 (M+1), 498,0 (M+3); 4,19 min
185		NMeEt	3-(Acetilamino)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)- <i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida	482,0 (M+1), 483,9 (M+3); 4,00 min
186	NH <sub>2</sub>		6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-amina	466,1 (M+1), 467,9 (M+3); 4,21 min
187			<i>N</i> -[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]acetamida	508,1 (M+1), 509,9 (M+3); 4,12 min
187		NEt <sub>2</sub>	6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)- <i>N,N</i> -dietil-3-(glicoloilamino)furo[2,3- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida	512,0 (M+1), 513,8 (M+3); 3,98 min
188		NMe <sub>2</sub>	6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(glicoloilamino)- <i>N,N</i> -dimetilfuro[2,3- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida	484,1 (M+1), 486,1 (M+3); 3,81 min
189	NH <sub>2</sub>		6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(pyrrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-amina	452,0 (M+1), 454,0 (M+3); 4,00 min
190			1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-diona	534,0 (M+1), 536,0 (M+3); 3,77 min

ES 2 294 330 T3

5	191			1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3- <i>b</i> ]piridin-3-il]-3-metilimidazolidina-2,4-diona	549,1 (M+1), 551,1 (M+3); 3,83 min
10	192		NEt <sub>2</sub>	6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,4-dioxoimidazolidin-1-il)- <i>N,N</i> -ilamino[2,3- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida	537,0 (M+1), 539,0 (M+3); 3,73 min
15	193		NEt <sub>2</sub>	6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)- <i>N,N</i> -dietil-3-[(metilsulfonyl)amino]furo[2,3- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida	532,1 (M+1), 534,1 (M+3); 4,18 min
20	194		NEt <sub>2</sub>	6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)- <i>N,N</i> -dietil-3-[(propylsulfonyl)amino]furo[2,3- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida	560,2 (M+1), 562,2 (M+3); 4,42 min
25	195		NEt <sub>2</sub>	6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)- <i>N,N</i> -ilamino[2,3- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida	536,1 (M+1), 538,1 (M+3); 3,88 min
30					
35					
40					
45					

Ejemplo 196



## ES 2 294 330 T3

1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona

### Etapa A

5 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]piridin-2(1H)-ona

A una solución agitada con agitador magnético de 0,233 ml (2,93 mmol) de 2-metilimidazol en 6 ml de THF a -78° se añadieron 1,17 ml (2,93 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil litio en hexano. La reacción se agitó a -60°C durante 1 h después se añadió una solución de 0,5 g (1,47 mmol) del producto de la Etapa B en el Ejemplo 51 disuelto en 6 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se inactivó mediante la adición de un exceso de 2 N HCl. La mezcla se ajustó hasta pH = 7-8 con solución 1 N de NaOH y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa B

1-([6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]piridin-2-il]oxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona

20 A una solución del producto de la Etapa A en 4 ml de DMF se añadieron 0,125 g (0,698 mmol) de 1-bromopinacolona y 0,455 g (1,39 mmol) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-75% EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título.

### Etapa C

1-[6-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)furo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona

30 Una mezcla de 0,094 g (0,18 mmol) del producto de la Etapa B y 0,027 g (0,18 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en 2 ml de DMF se colocó en un tubo de reacción de 10 ml de un reactor de microondas CEM Corporation Discover 300 Watos. Se selló el recipiente de reacción, se colocó en el reactor de microondas y se calentó a 150°C durante 5 min. Después de que el recipiente de reacción se enfriara de nuevo hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluida con 0-75% de EtOAc-hexano. La evaporación de las fracciones purificadas y secado a vacío produjo el compuesto del título. HPLC/MS: 504,2 (M+1), 506,0 (M+3); R<sub>t</sub> = 3,39 min.

40 Ejemplo biológico 1

#### *Ensayo de unión del receptor-1 Cannabinoide (CB1)*

45 La determinación de la afinidad de unión se basa en el receptor CB1 humano expresado en células de ovario de hámster chino (CHO) (Felder *et al.*, Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995). El volumen de ensayo total es 250 µl (240 µl de solución de membrana del receptor CB1 más 5 µl de solución de compuesto de ensayo más 5 µl de solución de [3H]CP-55940). La concentración final de [3H]CP-55940 es 0,6 nM. El tampón de unión contiene 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 2,5 mM EDTA, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,5 mg/ml de albúmina sérica bovina sin ácidos grasos e inhibidores de proteasa (nº de Cat P8340, de Sigma). Para iniciar la reacción de unión, se añaden 5 µl de solución de radioligando, la mezcla se incuba con agitación suave en un agitador durante 1,5 horas a 30°C. La unión se termina usando un recolector de 96 pocillos y filtrando a través de un filtro GF/C prehumedecido en polietilénimina al 0,05%. La radiomarca unida se cuantifica usando un contador de centelleo. Las afinidades de unión aparentes para los diversos se calculan a partir de los valores de la CI<sub>50</sub> (Deblasi *et al.*, Trens Pharmacol Sci 10: 227-229, 1989).

55 El ensayo de unión para el receptor CB2 se realiza de manera similar con el receptor CB2 humano expresado en células CHO.

60 Los compuestos antagonistas/agonistas inversos de CB 1 de la presente invención tienen CI<sub>50</sub> de menos de 1 micromolar en el ensayo de unión de CB1. Los compuestos antagonistas/agonistas inversos selectivos de CB 1 tienen las CI<sub>50</sub> 100 veces mayor en el ensayo de unión de CB2 que en el ensayo de unión de CB1, y generalmente tienen las CI<sub>50</sub> mayores de un micromolar en el ensayo de unión de CB2.

#### Ejemplo biológico 2

65 *Ensayo de actividad funcional del receptor-1 cannabinoide (CB1)*

La activación funcional del receptor CB 1 se basa en el receptor CB 1 humano expresado en células CHO (Felder *et al.*, Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995). Para determinar la actividad agonista o la actividad agonista inversa de

## ES 2 294 330 T3

cualquier compuesto de ensayo, 50  $\mu$ l de suspensión de células CB 1-CHO se mezclan con el compuesto de ensayo y 70  $\mu$ l de tampón de ensayo que contiene 0,34 mM de 3-isobutil-1-metilxantina y 5,1  $\mu$ M de forskolin en placas de 96 pocillos. El tampón de ensayo se comprende de solución salina equilibrada de Earle complementada con 5 mM de  $MgCl_2$ , 1 mM de glutamina, 10 mM de HEPES, y 1 mg/ml de albúmina sérica bovina. La mezcla se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se termina mediante la adición de 30  $\mu$ l/pocillo de HCl 0,5 M. El nivel de AMPc intracelular se cuantifica usando el kit de radioinmunoensayo New England Nuclear Flashplate y AMPc.

Para determinar la actividad del compuesto de ensayo, la mezcla de reacción también contiene 0,5 nM del agonista CP55940, y se cuantifica el efecto inverso del CP55940. Como alternativa, una serie de curvas dosis respuesta para CP55940 se realiza con una concentración creciente del compuesto de ensayo en cada una de las curvas dosis respuesta.

El ensayo funcional para el receptor CB2 se hace de manera similar tonel receptor CB2 humano recombinante expresado en células CHO.

Los compuestos antagonistas / agonistas inversas de CB1 de la presente invención en general tienen las CE50 de menos de 1 micromolar en el ensayo funcional de CB y los antagonistas / agonistas inversos selectivos de CB1 tienen generalmente las CE50 de mayor que 1 micromolar en el ensayo funcional de CB2.

### Ejemplo biológico 3

#### *Estudios de ingesta de alimento aguda en ratas o ratones: procedimiento general*

Se usan ratas o ratones adultos en estos estudios. Después de al menos 2 días de aclimatación a las condiciones del vivarium (humedad y temperatura controladas, luces conectadas durante 12 horas de 24 horas) se retira el alimento de las jaulas de los roedores. Los compuestos experimentales o sus vehículos se administran por vía oral, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa antes de regresar a una cantidad conocida de alimento a la jaula. El intervalo óptimo entre dosificación y presentación de alimentos se basa en la semivida del compuesto basándose en cuándo la concentración en el cerebro del compuesto es la más alta. El alimento remanente se mide a varios intervalos. La ingesta de alimento se calcula como gramos de alimento comido por gramo de peso corporal en cada intervalo de tiempo y el efecto supresor de apetito de los compuestos se comparan con el efecto del vehículo. En estos experimentos se pueden usar muchas razas de ratón o rata, y varios pienso de roedores convencionales.

### Ejemplo biológico 4

#### *Estudios de reducción de peso crónico en ratas o ratones: Procedimiento general*

Se usan ratas o ratones adultos en estos estudios. Tras o después del destete, ratas o ratones se hacen obesos debido al acceso exclusivo a dietas que contienen grasa y sacarosa en proporciones mayores que la dieta de control. Las razas de ratas usadas comúnmente incluían crías de Sprague Dawley de Charles River Laboratories. Aunque se pueden usar varias razas de ratones, los ratones c57B1/6 son más propensos a la obesidad e hiperinsulinemia que otras razas. Las dietas comunes usadas para inducir obesidad incluyen: dietas de investigación D12266B (32% de grasa) o D12451 (45% de grasa) y BioServ S3282 (60% de grasa). Los roedores ingieren pienso hasta que son más pesados significativamente y tienen una proporción mayor de grasa corporal que las ratas de dieta control, a menudo 9 semanas. Los roedores reciben inyecciones (1 a 4 al día) o infusiones continuas de compuestos experimentales o sus vehículos o bien por vía oral, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa. La ingesta de alimento y pesos corporales se miden diariamente o más frecuentemente. La ingesta de alimentos se calcula como gramos de alimento comido por gramo de peso corporal en cada intervalo de tiempo y los efectos supresores de apetito y pérdida de peso de los compuestos se comparan con los efectos del vehículo.

### Ejemplo biológico 5

#### *Ensayo de suspensión de cola*

El ensayo de suspensión de cola se ha usado de manera amplia para la selección de los efectos de tipo antidepresivo de los compuestos en ratones (Steru *et al.*, 1987), ratas (Izumi *et al.*, 1997) y jerbos (Varty *et al.*, 2003). Se basa en el principio de la incapacidad tiene lugar cuando el animal se expone a una situación repugnante. En resumen, cuando el animal se suspende por su cola muestra varias conductas orientadas a escaparse intercaladas con momentos de inmovilidad que evolucionan con el tiempo a inmovilidad completa. El pretratamiento con un amplio intervalo de antidepresivo, tales como compuestos tricíclicos, bloqueadores de la captación de monoamina, o inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs), disminuyen significativamente la duración de inmovilidad a lo largo del ensayo, mientras que los ansiolíticos o antipsicóticos no lo hacen (Wong *et al.*, 2000; Oxenkrug 1999).

### *Sujetos*

Se alojan ratones machos en una habitación de colonias mantenida a temperatura (22°C) y humedad (30-70%) constantes, con alimento (Harlan Teklad Diet n° 7012, 5% de grasa; 3,75 kcal/gm) y agua disponible *ad libitum*. durante los experimentos de comportamiento, se alojan los ratones en grupo (10/jaula) en un ciclo inverso de luz/oscuridad (luces encendidas a las 21:00 h, desconectadas a las 09:00 h) y los ensayos se producen entre las 10:00 h y 14:00 h.

## ES 2 294 330 T3

### *Fármacos*

Los compuestos de fórmula (I) se solubilizan en solución de 1% de Tween 80 - solución salina, adición de DMSO se puede emplear para incrementar la solubilidad. Los compuestos se dosifican por vía intraperitoneal en un volumen de 0,1 ml.

### *Ensayo de suspensión de cola*

Se usa un aparato de suspensión de cola automático (TSE Systems, Bad Homburg, Alemania) con un colgador de cola conectado a una célula de carga lineal de precisión. Se inserta un centímetro de la cola del ratón en el colgador de cola y se asegura con una cinta adhesiva no irritante. Los ratones se suspenden por la cola, a una altura de 35 cm de la parte superior de la mesa durante 6 minutos. Durante este tiempo la célula de carga registra los movimientos del ratón y transmite la información al ordenador central, que después registra la tasa de inmovilidad a lo largo de la sesión, y calcula la duración total de inmovilidad. Se usa la duración total de inmovilidad como la variable dependiente en un análisis de varianza de una vía (ANOVA) en el tratamiento.

20

25

30

35

40

45

50

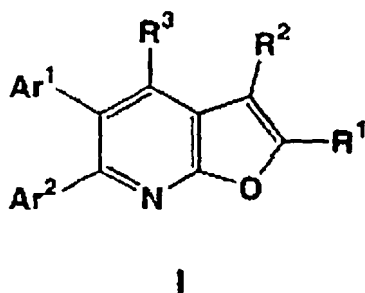
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



en la que;

20  $R^1$  se selecciona entre:

- 25 (1) alquilo  $C_{1-10}$ ,
- (2) alquenilo  $C_{2-10}$ ,
- (3) alquinilo  $C_{2-10}$ ,
- (4) -CN,
- 30 (5) -COR<sup>4</sup>,
- (6) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>,
- 35 (7) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO)<sub>n</sub>NR<sup>e</sup>,
- (8) cicloheteroalquilo,
- (9) arilo, y
- 40 (10) heteroarilo,

en la que alquilo, alquenilo, y alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$  y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^b$ ;

45

$R^2$  se selecciona entre:

- 50 (1) hidrógeno,
- (2) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,
- (3) -COR<sup>4</sup>,
- 55 (4) alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (5) alquenilo  $C_{2-6}$ ,
- 60 (6) alquinilo  $C_{2-6}$ ,
- (7) arilo,
- (8) aril alquilo  $C_{1-6}$ ,
- 65 (9) aril alquenilo  $C_{2-6}$ ,
- (10) heteroarilo,

## ES 2 294 330 T3

(11) heteroaril alquilo C<sub>1-6</sub>,

(12) heteroaril alqueno C<sub>2-6</sub>,

5 (13) cicloheteroalquilo,

(14) hidroxilo, y

(15) OR<sup>g</sup>,

10 en la que alquilo, alqueno, y alquino están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>; y arilo, y heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup> y cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup> y oxo;

15

R<sup>3</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

20 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>,

(3) alquil C<sub>1-6</sub> oxi,

25 (4) trifluorometilo,

(5) trifluorometoxi,

(6) halo, y

30 (7) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

en la que alquilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>;

35

R<sup>4</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

40 (2) alquilo C<sub>1-10</sub>,

(3) alqueno C<sub>2-10</sub>,

45 (4) alquino C<sub>2-10</sub>,

(5) cicloalquilo,

(6) cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub>,

50 (7) cicloheteroalquilo,

(8) cicloheteroalquil-alquilo C<sub>1-10</sub>,

(9) arilo,

55 (10) heteroarilo,

(11) aril-alquilo C<sub>1-10</sub>,

60 (12) heteroaril-alquilo C<sub>1-10</sub>,

(13) -OR<sup>e</sup>,

(14) -NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,

65 (15) NH(CO)OR<sup>e</sup>, y

(16) -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,

## ES 2 294 330 T3

en la que alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ , y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^b$ ;

5

$R^5$  y  $R^6$  están cada uno de ellos seleccionados independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
- 10 (2) alquilo  $C_{1-10}$ ,
- (3) alqueno  $C_{2-10}$ ,
- 15 (4) alquino  $C_{2-10}$ ,
- (5) arilo,
- (6) heteroarilo,
- 20 (7) heteroarilo
- (8) trifluorometilo,
- (9)  $-C(O)-R^c$ ,
- 25 (10)  $-CO_2R^c$ ,
- (11)  $-C(O)C(O)OR^c$ ,
- 30 (12)  $-C(O)C(O)NR^eR^f$ ,
- (13)  $-S(O)_mR^c$ , y
- 35 (14)  $-C(O)N(R^d)S(O)_mR^c$ ,

en la que alquilo, alqueno, alquino, y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^a$ , y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^b$ ,

40 o  $R^5$  y  $R^6$  juntos forman  $=CH-N(R^e)(R^f)$ ;

$Ar^1$  y  $Ar^2$  están seleccionados independientemente entre:

- 45 (1) arilo,
- (2) heteroarilo,

en la que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^b$ ;

50

cada  $R^a$  está seleccionado independientemente entre:

- 55 (1)  $-OR^c$ ,
- (2)  $-NR^dS(O)_mR^c$ ,
- (3)  $-NO_2$ ,
- 60 (4) halógeno,
- (5)  $-S(O)_mR^c$ ,
- (6)  $-SR^c$ ,
- 65 (7)  $-S(O)_2OR^c$ ,
- (8)  $-S(O)_mNR^eR^f$ ,

## ES 2 294 330 T3

(9)  $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

(10)  $-\text{O}(\text{CR}^e\text{R}^f)_n\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

5 (11)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,

(12)  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ ,

(13)  $-\text{CO}_2(\text{CR}^e\text{R}^f)_n\text{CONR}^e\text{R}^f$ ,

10 (14)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,

(15)  $-\text{CN}$ ,

15 (16)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

(17)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,

(18)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ ,

20 (19)  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ ,

(20)  $-\text{CR}^d(\text{N}-\text{OR}^e)$ ,

25 (21)  $\text{CF}_3$ ,

(22)  $-\text{OCF}_3$ ,

(23) cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , y

30 (24) cicloheteroalquilo;

cada  $\text{R}^b$  está seleccionado independientemente entre:

35 (1)  $\text{R}^a$ ,

(2) alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,

40 (3) arilo,

(4) aril alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,

(5) heteroarilo, y

45 (6) heteroaril alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,

en la que arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $\text{R}^h$ ;

50

cada  $\text{R}^c$  está seleccionado independientemente entre:

(1) hidrógeno,

55 (2) alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,

(3) alqueno  $\text{C}_{2-10}$ ,

60 (4) alquino  $\text{C}_{2-10}$ ,

(5) perfluoroalquilo  $\text{C}_{1-8}$ ,

(6) cicloalquilo,

65 (7) cicloalquil-alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,

(8) cicloheteroalquilo,

## ES 2 294 330 T3

(9) cicloheteroalquil-alquilo  $C_{1-10}$ ,

(10) arilo,

5 (11) heteroarilo,

(12) aril-alquilo  $C_{1-10}$ ,

10 (13) heteroaril-alquilo  $C_{1-10}$ , y

(14)  $-NR^dR^d$ ,

15 en la que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, fenilo, y heteroarilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^h$ ,

y alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo puede estar sustituido sobre un átomo de carbono o azufre con uno o dos sustituyentes oxo;

20 cada  $R^d$  está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-10}$ , arilsulfonilo y alquilcarbonilo  $C_{1-10}$ , en la que los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^h$  en el que alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^h$ ;

25  $R^e$  y  $R^f$  están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alqueno  $C_{2-10}$ , alquino  $C_{2-10}$ , trifluorometilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo  $C_{1-10}$ , cicloheteroalquilo, cicloheteroalquil-alquilo  $C_{1-10}$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $C_{1-10}$ , y heteroaril-alquilo  $C_{1-10}$  en cada caso; o

30 cuando está unido al mismo átomo,  $R^e$  y  $R^f$  junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contienen 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y

cada  $R^e$  y  $R^f$  puede estar no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre  $R^h$ ;

35  $R^g$  se selecciona entre:

(1) alquilo  $C_{1-10}$ ,

40 (2) alquilcarbonilo  $C_{1-10}$ ,

(3) arilo,

(4) arilcarbonilo,

45 (5) alquilsulfonilo  $C_{1-10}$ , y

(6) arilsulfonilo,

50 en la que cada alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes  $R^a$ , y cada arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes  $R^b$ ;

cada  $R^h$  está seleccionado independientemente entre:

55 (1) halógeno,

(2) alquilo  $C_{1-10}$ ,

60 (3) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,

(4) cicloheteroalquilo,

(5) arilo,

65 (6) aril alquilo  $C_{1-4}$ ,

(7) heteroarilo,

## ES 2 294 330 T3

(8) heteroaril alquilo C<sub>1-4</sub>,

(9) -OR<sup>e</sup>,

5 (10) -NR<sup>d</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>,

(11) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>,

(12) -SR<sup>e</sup>,

10 (13) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>,

(14) -NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>,

15 (15) -O(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,

(16) -C(O)R<sup>e</sup>,

(17) -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,

20 (18) -CO<sub>2</sub>(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,

(19) -OC(O)R<sup>e</sup>,

25 (20) -CN,

(21) -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,

(22) -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>e</sup>,

30 (23) -OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,

(24) -NR<sup>d</sup>C(O)OR<sup>e</sup>,

35 (25) -NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,

(26) CF<sub>3</sub>, y

(27) -OCF<sub>3</sub>,

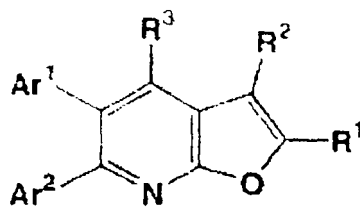
40 m se selecciona entre 1 y 2; y

n se selecciona entre 1, 2, y 3;

45 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de fórmula estructural

50



60

I

en la que:

65 R<sup>1</sup> se selecciona entre:

(1) alquilo C<sub>1-10</sub>,

## ES 2 294 330 T3

(2) alqueno  $C_{2-10}$ ,

(3) alquino  $C_{2-10}$

5 (4) -CN,

(5) -COR<sup>4</sup>,

10 (6) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>,

(7) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO)<sub>n</sub>NR<sup>e</sup>,

(8) arilo, y

15 (9) heteroarilo,

en la que alquilo, alqueno, y alquino están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, y arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>;

20

R<sup>2</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

25

(2) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

(3) -COR<sup>4</sup>,

30

(4) alquilo  $C_{1-6}$ ,

(5) alqueno  $C_{2-6}$ ,

35

(6) alquino  $C_{2-6}$ ,

(7) arilo,

(8) heteroarilo,

40

(9) cicloheteroalquilo,

(10) hidroxilo, y

(11) OR<sup>g</sup>,

45

en la que alquilo, alqueno, y alquino están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>; y arilo, heteroarilo, y cicloheteroalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>;

50

R<sup>3</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

55

(2) alquilo  $C_{1-6}$ ,

(3) alquil  $C_{1-6}$  oxi,

60

(4) trifluorometilo,

(5) trifluorometoxi,

(6) halo, y

65

(7) cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,

en la que alquilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>;

## ES 2 294 330 T3

R<sup>4</sup> se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,
- 5 (2) alquilo C<sub>1-10</sub>,
- (3) alqueno C<sub>2-10</sub>,
- 10 (4) alquino C<sub>2-10</sub>,
- (5) cicloalquilo,
- (6) cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub>;
- 15 (7) cicloheteroalquilo,
- (8) cicloheteroalquil-alquilo C<sub>1-10</sub>;
- (9) arilo,
- 20 (10) heteroarilo,
- (11) aril-alquilo C<sub>1-10</sub>,
- 25 (12) heteroaril-alquilo C<sub>1-10</sub>,
- (13) -OR<sup>e</sup>,
- (14) -NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,
- 30 (15) --NH(CO)OR<sup>e</sup>, y
- (16) -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,

35 en la que alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>;

40 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> están cada uno de ellos seleccionados independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
- 45 (2) alquilo C<sub>1-10</sub>,
- (3) alqueno C<sub>2-10</sub>,
- (4) alquino C<sub>2-10</sub>,
- 50 (5) arilo,
- (6) cicloalquilo,
- (7) trifluorometilo,
- 55 (8) -C(O)-R<sup>c</sup>,
- (9) -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, y
- 60 (10) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>c</sup>,

en la que alquilo, alqueno, alquino, y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>a</sup> sustituyentes, y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>b</sup>; Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> están seleccionados independientemente entre:

- 65 (1) arilo,
- (2) heteroarilo,

## ES 2 294 330 T3

en la que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>;

5 cada R<sup>a</sup> está seleccionado independientemente entre:

- (1) -OR<sup>e</sup>,
- (2) -NR<sup>d</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>c</sup>,
- 10 (3) -NO<sub>2</sub>,
- (4) halógeno,
- 15 (5) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>c</sup>,
- (6) -SR<sup>e</sup>,
- (7) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>,
- 20 (8) -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,
- (9) -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,
- 25 (10) -O(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,
- (11) -C(O)R<sup>c</sup>,
- (12) -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,
- 30 (13) -CO<sub>2</sub>(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,
- (14) -OC(O)R<sup>c</sup>,
- 35 (15) -CN,
- (16) -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,
- (17) -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>,
- 40 (18) -NR<sup>d</sup>C(O)OR<sup>e</sup>,
- (19) -NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,
- 45 (20) -CR<sup>d</sup>(N-OR<sup>e</sup>),
- (21) CF<sub>3</sub>,
- (22) -OCF<sub>3</sub>,
- 50 (23) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, y
- (24) cicloheteroalquilo;

55 cada R<sup>b</sup> está seleccionado independientemente entre:

- (1) R<sup>a</sup>,
- 60 (2) alquilo C<sub>1-10</sub>,
- (3) arilo,
- (4) aril alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 65 (5) heteroarilo, y
- (6) heteroaril alquilo C<sub>1-4</sub>;

## ES 2 294 330 T3

cada  $R^c$  está seleccionado independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
- 5 (2) alquilo  $C_{1-10}$ ,
- (3) alqueno  $C_{2-10}$ ,
- (4) alquino  $C_{2-10}$ ,
- 10 (5) trifluorometilo,
- (6) cicloalquilo,
- 15 (7) cicloalquil-alquilo  $C_{1-10}$ ,
- (8) cicloheteroalquilo,
- (9) cicloheteroalquilo-alquilo  $C_{1-10}$ ,
- 20 (10) arilo,
- (11) heteroarilo,
- 25 (12) aril-alquilo  $C_{1-10}$ ,
- (13) heteroaril-alquilo  $C_{1-10}$ , y
- (14)  $-NR^dR^d$ ,

30 en la que cicloalquilo, cicloheteroalquilo, fenilo, y heteroarilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^h$ ;

cada  $R^d$  está seleccionado independientemente entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-10}$ ;

35  $R^e$  y  $R^f$  están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alqueno  $C_{2-10}$ , alquino  $C_{2-10}$ , trifluorometilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo  $C_{1-10}$ , cicloheteroalquilo, cicloheteroalquil-alquilo  $C_{1-10}$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $C_{1-10}$ , y heteroaril-alquilo  $C_{1-10}$  en cada caso; o

40 cuando están unidos al mismo átomo,  $R^e$  y  $R^f$  junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y

cada  $R^e$  y  $R^f$  puede estar no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre  $R^h$ ;

45  $R^g$  se selecciona entre:

- (1) alquilo  $C_{1-10}$ ,
- 50 (2) alquilcarbonilo  $C_{1-10}$ ,
- (3) arilo,
- 55 (4) arilcarbonilo,
- (5) alquilsulfonilo  $C_{1-10}$ , y
- (6) arilsulfonilo,

60 en la que cada alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres  $R^a$  sustituyentes, y cada arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes  $R^b$ ;

65 cada  $R^h$  está seleccionado independientemente entre:

- (1) halógeno,

## ES 2 294 330 T3

- (2) alquilo C<sub>1-10</sub>,  
(3) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
5 (4) cicloheteroalquilo,  
(5) arilo,  
(6) aril-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
10 (7) heteroarilo,  
(8) heteroaril alquilo C<sub>1-4</sub>,  
15 (9) -OR<sup>e</sup>,  
(10) -NR<sup>d</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>,  
(11) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>,  
20 (12) -SR<sup>e</sup>,  
(13) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>,  
25 (14) -NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>,  
(15) -O(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
(16) -C(O)R<sup>e</sup>,  
30 (17) -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,  
(18) -CO<sub>2</sub>(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
35 (19) -OC(O)R<sup>e</sup>,  
(20) -CN,  
(21) -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
40 (22) -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>e</sup>,  
(23) -OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
45 (24) -NR<sup>d</sup>C(O)OR<sup>e</sup>,  
(25) -NR<sup>d</sup>(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
50 (26) CF<sub>3</sub>, y  
(27) -OCF<sub>3</sub>,

m se selecciona entre 1 y 2; y

55 n se selecciona entre 1, 2, y 3;

o una de sus sales sal farmacéuticamente aceptable.

60 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,  
(2) metilo,  
65 (3) etilo,  
(4) propilo,

## ES 2 294 330 T3

(5) t-butilo,

(6) metoxi,

5 (7) etiloxi,

(8) propiloxi,

(9) t-butiloxi,

10 (10) trifluorometiloxi,

(11) trifluorometilo,

15 (12) halo, y

(13) ciclopropilo,

20 en la que los restos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, trifluorometilo, metoxi, etiloxi, metoxicarbonilo, y carboxilo,

y una de sus sales sal farmacéuticamente aceptable.

25 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> cada uno de ellos se selecciona independientemente entre:

a. fenilo, y

30 b. piridilo,

en el que fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R<sup>b</sup>; y las sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> cada uno de ellos se selecciona independientemente entre:

a. fenilo, y

40 b. piridilo,

en el que fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes halógeno, metilo, trifluorometilo o ciano; y las sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre:

(1) alquilo C<sub>1-6</sub>,

(2) ciano,

50 (3) alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo,

(4) cicloalquilcarbonilo,

55 (5) cicloheteroalquilcarbonilo,

(6) fenilcarbonilo,

(7) heteroarilcarbonilo,

60 (8) alquil C<sub>1-6</sub> oxicarbonilo,

(9) trifluorometiloxicarbonilo,

65 (10) cicloalquiloxicarbonilo,

(11) -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

- (12) -CONH(CH<sub>3</sub>),  
 (13) -CONH(CF<sub>3</sub>),  
 5 (14) -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 (15) -CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 (16) -CONH(ciclopropilo),  
 10 (17) -CON(ciclopropilo)<sub>2</sub>,  
 (18) alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo,  
 15 (19) cicloalquilsulfonilo,  
 (20) cicloheteroalquilsulfonilo,  
 (21) fenilsulfonilo,  
 20 (22) heteroarilsulfonilo,  
 (23) alquil C<sub>1-6</sub> oxisulfonilo,  
 25 (24) trifluorometiloxisulfonilo,  
 (25) cicloalquiloxisulfonilo,  
 (26) cicloheteroalquiloxisulfonilo,  
 30 (27) feniloxisulfonilo,  
 (28) heteroaryloxisulfonilo,  
 35 (29) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,  
 (30) -S(O)<sub>2</sub>NH(CO) alquilo C<sub>1-6</sub>, y  
 (31) -S(O)<sub>2</sub>NH arilo (CO);  
 40

en la que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, y cicloheteroalquilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>;

45 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente entre:

- (1) -OR<sup>e</sup>,  
 50 (2) halógeno,  
 (3) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,  
 (4) -SR<sup>e</sup>,  
 55 (5) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>,  
 (6) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
 60 (7) -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
 (8) -C(O)R<sup>e</sup>,  
 (9) -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,  
 65 (10) -CN,  
 (11) -CH(N-OR<sup>e</sup>),

## ES 2 294 330 T3

(12)  $\text{CF}_3$ ,

(13)  $-\text{OCF}_3$ ,

5 (14) cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , y

(15) cicloheteroalquilo;

10 cada  $\text{R}^b$  está seleccionado independientemente entre:

(1)  $-\text{OR}^e$ ,

(2) halógeno,

15

(3)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ ,

(4)  $-\text{SH}$ ,

20

(5)  $-\text{SCH}_3$ ,

(6)  $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ,

(7)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,

25

(8)  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ ,

(9)  $-\text{CN}$ ,

30

(10)  $\text{CF}_3$ ,

(11)  $-\text{OCF}_3$ ,

(12) cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ ,

35

(13) cicloheteroalquilo;

(14) alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,

40

(15) fenilo,

(16) bencilo,

(17) heteroarilo, y

45

(18) heteroarilmetilo;

50 cada  $\text{R}^c$  se selecciona independientemente entre:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,

55

(3) trifluorometilo,

(4) cicloalquilo,

(5) cicloheteroalquilo,

60

(6) fenilo,

(7) heteroarilo, y

65

(8)  $-\text{NR}^d\text{R}^d$ ;

en la que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, fenilo, y heteroarilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes  $\text{R}^h$ ,

## ES 2 294 330 T3

cada R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre:

(1) hidrógeno, y

5 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>e</sup> está seleccionado independientemente entre: hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, bencilo, y piridilmetilo, pirazinilmetilo, y piridazinilmetilo en cada caso, o bien no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno o dos sustituyentes seleccionados entre R<sup>h</sup>.

cada R<sup>f</sup> está seleccionado independientemente entre: hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheteroalquilo, fenilo, piridilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, bencilo, piridilmetilo, piri-dinilmetilo, pirazinilmetilo, y piridazinilmetilo en cada caso, o bien no sustituido o sustituido sobre un carbono o un átomo de nitrógeno en el cicloheteroalquilo con uno o dos sustituyentes seleccionados entre R<sup>h</sup>;

o R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup>, junto con el átomo al que están unidos forman un anillo seleccionado entre: pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 1-tia-4-azaciclohexilo, azacicloheptilo, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre R<sup>h</sup>.

R<sup>g</sup> se selecciona entre:

(1) alquilo C<sub>1-6</sub>,

25 (2) metilcarbonilo-,

(3) fenilo,

30 (4) fenilcarbonilo,

(5) metilsulfonilo, y

35 (6) fenilsulfonilo,

en la que cada alquilo puede estar no sustituido o sustituido con un sustituyente R<sup>a</sup>, y cada fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>b</sup>.

40 cada R<sup>h</sup> está seleccionado independientemente entre:

halógeno,

(2) hidroxilo,

45 (3) metilo,

(4) metoxi,

50 (5) metiltio-,

(6) -CN,

(7) -CF<sub>3</sub>, y

55 (8) -OCF<sub>3</sub>.

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

65 (2) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

(3) -COR<sup>4</sup>,

## ES 2 294 330 T3

(4) alquilo C<sub>1-6</sub>, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>a</sup>,

(5) fenilo, no sustituido o sustituido con uno o dos R<sup>b</sup> sustituyentes,

5 (6) heteroarilo seleccionado entre: piridinilo, benzoimidazolilo, imidazolilo, oxazolidinilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo, y benzotriazolilo, en la que el heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono con R<sup>b</sup>,

10 (7) un anillo de 5 a 7 miembros unido a nitrógeno, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno, no sustituido o sustituido sobre nitrógeno o carbono con un sustituyente R<sup>b</sup>,

(8) hidroxilo, y

(9) OR<sup>g</sup>;

15 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que:

20 R<sup>4</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

25 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>,

(3) cicloalquilo,

(4) cicloheteroalquilo,

30 (5) fenilo,

(6) heteroarilo,

35 (7) aril-alquilo C<sub>1-3</sub>,

(8) heteroaril-alquilo C<sub>1-3</sub>,

(9) -OR<sup>e</sup>,

40 (10) -NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,

(11) -NH(CO)OR<sup>e</sup>, y

45 (12) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,

en la que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>b</sup>.

50

R<sup>5</sup> se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

55 (2) alquilo C<sub>1-4</sub>,

(3) fenilo,

60 (4) ciclopropilo,

(5) ciclopentilo,

(6) ciclohexilo,

65 (7) trifluorometilo,

(8) metilcarbonilo-,

## ES 2 294 330 T3

- (9) metoxicarbonilo-,
- (10) hidroxicarbonilo-, y

5 (11)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$

$\text{R}^6$  se selecciona entre:

- 10 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,
- (3) trifluorometilo,
- 15 (4) fenilo
- (5) cicloalquilo,
- 20 (6)  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ ,
- (7)  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ , y
- (8)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$  y

25 en la que fenilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes  $\text{R}^b$ ;  
y una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

30 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

$\text{R}^1$  se selecciona entre:

- 35 (1) alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,
- (2)  $-\text{CN}$ ,
- (3)  $-\text{COR}^4$ ,
- 40 (4)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ ,
- (5) cicloheteroalquilo,
- 45 (8) arilo, y
- (7) heteroarilo,

50 en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $\text{R}^a$ , y cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $\text{R}^b$ ;

$\text{R}^2$  se selecciona entre:

- 55 (1) hidrógeno,
- (2)  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,
- 60 (3)  $-\text{COR}^4$ ,
- (4) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes  $\text{R}^a$ ,
- (5) fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes  $\text{R}^b$ ,
- 65 (6) fenil alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ,
- (7) heteroarilo,

## ES 2 294 330 T3

(8) heteroaril alquilo  $C_{1-3}$ ,

(9) un anillo de 5 a 7 miembros unido a nitrógeno, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno, no sustituido o sustituido sobre nitrógeno o carbono con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados entre  $R^b$  y oxo,

(10) hidroxilo, y

(11)  $OR^g$ ;

10

en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^a$ ; y fenilo está opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre  $R^b$ , y heteroarilo se selecciona entre piridinilo, benzimidazolilo, imidazolilo, oxazolidinilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo, y benzotriazolilo, en la que el heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono con  $R^b$ ;

15

$R^3$  es hidrógeno;

20

$R^4$  se selecciona entre:

(1) metilo,

25

(2) etilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo,  $OR^e$ , y  $-OC(O)R^c$ ,

(3) isopropilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes entre halo,  $OR^e$ , y  $-OC(O)R^c$ ,

(4) n-propilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo,  $OR^e$ , y  $-OC(O)R^c$ ,

30

(5) t-butilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo,  $OR^e$ , y  $-OC(O)R^c$ ,

(6) cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,

35

(7) fenilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, metilo, trifluorometilo, metoxi, metoxicarbonilo,  $-NHC(O)R^c$ , y carboxilo,

40

(8) fenil-alquilo  $C_{1-3}$ , en la que el resto alquilo está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre: halo, metilo, trifluorometilo, metoxi, metoxi carbonilo, carboxilo, y  $-NHC(O)R^c$ ,

(9) heteroarilo seleccionado entre furanilo, piridilo e imidazolilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, metilo, trifluorometilo, metoxi, metoxicarbonilo, y carboxilo,

45

(10) cicloheteroalquilo, seleccionado entre morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, azetidino, azabicyclo[3.1.0]hexilo, y isotiazolidinilo, no sustituido o sustituido con metilo o  $-CO_2R^c$ ,

(11) metoxi,

(12) etiloxi,

50

(13) t-butiloxi,

(14) isopropiloxi, y

(15)  $-NR^dR^e$ ;

55

$R^5$  se selecciona entre:

(1) hidrógeno,

60

(2) alquilo  $C_{1-4}$ ,

(3) alqueno  $C_{2-4}$ ,

65

(4) fenilo,

(5) cicloalquilo,

## ES 2 294 330 T3

- (6) trifluorometilo,  
(7) metilcarbonilo-,  
5 (8) metoxycarbonilo-,  
(9) t-butiloxycarbonilo,  
(10) hidroxycarbonilo-,  
10 (11)  $-C(O)C(O)OR^c$ ,  
(12)  $-C(O)C(O)NR^eR^f$ ,  
15 (13)  $-S(O)_2R^c$ , y  
(14)  $-C(O)N(R^d)S(O)_mR^c$ ,

20 en la que alquilo, alqueno, y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^a$  sustituyentes, y fenilo puede estar sustituido con uno o dos  $R^b$  sustituyentes.

$R^6$  se selecciona entre:

- 25 (1) hidrógeno,  
(2) alquilo  $C_{1-6}$ ,  
(3) alqueno  $C_{2-6}$ ,  
30 (4) trifluorometilo,  
(5) fenilo,  
35 (6) heteroarilo,  
(7) cicloalquilo,  
(8)  $-C(O)-R^c$ ,  
40 (9)  $-CO_2R^c$ ,  
(10)  $-C(O)C(O)OR^c$ ,  
45 (11)  $-C(O)C(O)NR^eR^f$ ,  
(12)  $-S(O)_2R^c$ , y  
(13)  $-C(O)N(R^d)S(O)_mR^c$ ,

50 en la que alquilo, alqueno, alquino, y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^a$ , y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes  $R^b$ ;

55 o  $R^5$  y  $R^6$  juntos forman  $=CH-N(R^e)(R^f)$ ;

$Ar^1$  es 4-clorofenilo;

$Ar^2$  es 2,4-diclorofenilo o 2-clorofenilo;

60 cada  $R^a$  está seleccionado independientemente entre:

- (1)  $-OR^c$ ,  
65 (2)  $-NR^dS(O)_mR^c$ ,  
(3)  $-NO_2$ ,

## ES 2 294 330 T3

(4) halógeno,

(5)  $-S(O)_mR^c$ ,

5 (6)  $-SR^e$ ,

(7)  $-S(O)_2OR^e$ ,

(8)  $-S(O)_mNR^eR^f$ ,

10 (9)  $-NR^eR^f$ ,

(10)  $-O(CR^eR^f)_nNR^eR^f$ ,

15 (11)  $-C(O)R^c$ ,

(12)  $-CO_2R^c$ ,

(13)  $-CO_2(CR^eR^f)_nCONR^eR^f$ ,

20 (14)  $-OC(O)R^c$ ,

(15)  $-CN$ ,

25 (16)  $-C(O)NR^eR^f$ ,

(17)  $-NR^dC(O)R^c$ ,

(18)  $-NR^dC(O)OR^e$ ,

30 (19)  $-NR^dC(O)NR^dR^e$ ,

(20)  $-CR^d(N-OR^e)$ ,

35 (21)  $CF_3$ ,

(22)  $-OCF_3$ ,

(23) cicloalquilo  $C_{3-8}$ , y

40 (24) cicloheteroalquilo;

cada  $R^b$  está seleccionado independientemente entre:

45 (1)  $R^a$ ,

(2) alquilo  $C_{1-10}$ ,

50 (3) arilo,

(4) aril alquilo  $C_{1-4}$ ,

(5) heteroarilo, y

55 (6) heteroaril alquilo  $C_{1-4}$ ,

en la que arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^h$ ;

60 cada  $R^c$  está seleccionado independientemente entre:

(1) hidrógeno,

65 (2) alquilo  $C_{1-6}$ ,

(3) perfluorometilo  $C_{1-7}$ ,

## ES 2 294 330 T3

- (4) cicloalquilo,  
(5) cicloheteroalquilo,  
5 (6) ciclohetero alquil-alquilo  $C_{1-3}$ ,  
(7) fenilo  
(8) fenil-alquilo  $C_{1-3}$ ,  
10 (9) heteroarilo,  
(10) hetero aril-alquilo  $C_{1-3}$ ,  
15 y  
(11)  $-NR^dR^d$ ,

20 en la que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, fenilo, y heteroarilo puede estar sustituido con un sustituyente  $R^h$ , y alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo puede estar sustituido sobre un átomo de carbono o azufre con uno o dos sustituyentes oxo;

25 cada  $R^d$  está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-10}$ , arilsulfonilo y alquilcarbonilo  $C_{1-10}$ , en la que el alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^h$ ;

30  $R^e$  y  $R^f$  están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alqueno  $C_{2-10}$ , alquino  $C_{2-10}$ , trifluorometilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo  $C_{1-10}$ , cicloheteroalquilo, cicloheteroalquil-alquilo  $C_{1-10}$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $C_{1-10}$ , y heteroaril-alquilo  $C_{1-10}$  en cada caso; o

cuando está unido al mismo átomo,  $R^e$  y  $R^f$  junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contienen 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;  
y

35 cada  $R^e$  y  $R^f$  puede estar no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre  $R^h$ ;

40  $R^g$  se selecciona entre:

- (1) alquilo  $C_{1-10}$ ,  
(2) alquilcarbonilo  $C_{1-10}$ ,  
45 (3) arilo,  
(4) arilcarbonilo,  
50 (5) alquilsulfonilo  $C_{1-10}$ , y  
(6) arilsulfonilo,

55 en la que cada alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes  $R^a$ , y cada arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes  $R^b$ ;

cada  $R^h$  está seleccionado independientemente entre:

- 60 (1) halógeno,  
(2) alquilo  $C_{1-10}$ ,  
(3) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,  
65 (4) cicloheteroalquilo,  
(5) arilo,

## ES 2 294 330 T3

- (6) aril alquilo C<sub>1-4</sub>,  
(7) heteroarilo,  
5 (8) heteroaril alquilo C<sub>1-4</sub>,  
(9) -OR<sup>e</sup>,  
(10) -NR<sup>d</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>e</sup>,  
10 (11) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>c</sup>,  
(12) -SR<sup>e</sup>,  
15 (13) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>,  
(14) -NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>,  
(15) -O(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
20 (16) -C(O)R<sup>c</sup>,  
(17) -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,  
25 (18) -CO<sub>2</sub>(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
(19) -OC(O)R<sup>e</sup>,  
(20) -CN,  
30 (21) -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
(22) -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>e</sup>,  
35 (23) -OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
(24) -NR<sup>d</sup>C(O)OR<sup>e</sup>,  
(25) -NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, y  
40 (26) CF<sub>3</sub>,

y las sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionado entre:  
(1) [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](fenil)metanona,  
50 (2) *N*-[2-benzoil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
(3) 1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]etanona,  
(4) *N*-[2-acetil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
55 (5) *N*-[2-acetil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-(metilsulfonyl)metanosulfonamida,  
(6) 3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo,  
60 (7) 3-(acetilamino)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo,  
(8) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
(9) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
65 (10) 3-(acetilamino)-5-(4-clorofenil)-*N*-ciclopropil-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
(11) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,

## ES 2 294 330 T3

(12) 1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,

(13) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,

5 (14) [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](piridin-3-il)metanona,

(15) [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](3,4-difluorofenil)metanona,

10 (16) [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](3,4-difluorofenil)metanona,

(17) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida,

15 (18) 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-ilcarbamato de metilo,

(19) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]sulfamida,

(20) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]metanosulfonamida,

20 (21) *N*-[2-(2-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,

(22) *N*'-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetilurea,

25 (23) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida,

(24) 1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]propan-1-ona,

30 (25) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida,

(26) 1-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(metilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,

35 (27) 1-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,

(28) [5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](piridin-3-il)metanona,

40 (29) 3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carbonitrilo,

(30) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,

45 (31) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,

(32) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionado entre:

55 (1) [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](fenil)metanona,

(2) *N*-[2-benzoil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,

(3) 1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]etana,

60 (4) *N*-[2-acetil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,

(5) *N*-[2-acetil-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-(metilsulfonyl)metanosulfonamida,

65 (6) 3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo,

(7) 3-(acetilamino)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo,

(8) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,

## ES 2 294 330 T3

- (9) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
(10) 3-(acetilamino)-5-(4-clorofenil)-*N*-ciclopropil-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
5 (11) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
(12) 1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
(13) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
10 (14) [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](piridin-3-il)metanona,  
(15) [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](3,4-difluorofenil)metanona,  
15 (16) [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](3,4-difluorofenil)metanona,  
(17) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida,  
20 (18) 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-ilcarbamato de metilo,  
(19) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]sulfamida,  
(20) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]metanosulfonamida,  
25 (21) *N*-[2-(2-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
(22) *N*'-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetilurea,  
30 (23) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida,  
(24) 1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]propan-1-ona,  
35 (25) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida,  
(26) 1-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(metilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
40 (27) 1-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
(28) [5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](piridin-3-il)metanona,  
45 (29) 3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carbonitrilo,  
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

- (1) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida,  
(2) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pentanamida,  
55 (3) 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo,  
(4) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida,  
60 (5) 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,  
(6) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-methoxiacetamida,  
65 (7) *N*'-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetilurea,  
(8) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]morfolina-4-carboxamida,

## ES 2 294 330 T3

- (9) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N'*-etilurea,
- (10) Acetato de 2-{{[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino}-2-oxoetil},
- 5 (11) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,4-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,
- (12) 1-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-3-(etilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- 10 (13) 1-[3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-metilpropan-1-ona,
- (14) [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](ciclopropil)metanona,
- (15) [3-amino-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](ciclobutil)metanona,
- 15 (16) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,
- (17) *N*-[5-(4-clorofenil)-2-(ciclobutilcarbonil)-6-(2,4-diclorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,
- 20 (18) 4-cloro-*N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida,
- (19) 1-[5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidin-2-ona,
- (20) 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-ol,
- 25 (21) 1-[3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- (22) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,
- 30 (23) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-metoxiacetamida,
- (24) acetato de 2-{{[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino}-2-oxoetil},
- 35 (25) *N'*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetilurea,
- (26) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]metanosulfonamida,
- (27) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]morfolina-4-carboxamida,
- 40 da,
- (28) 2-cloro-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil) furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,
- (29) (1*S*)-2-{{[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino}-1-metil-2-oxoethyl acetate},
- 45 (30) [6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]carbamato de etilo,
- (31) {[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino}(oxo)acetato de etilo,
- 50 lo,
- (32) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1-(trifluoroacetil)-(*S*)-prolinamida,
- 55 (33) 3-cloro-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil) furo[2,3-*b*]piridin-3-il]propano-1-sulfonamida,
- (34) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- 60 (35) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(etilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- (36) *N'*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetilimidofor-  
mamida,
- 65 (37) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,
- (38) [6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]carbamato de *terc*-butilo,

## ES 2 294 330 T3

- (39) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-diona,
- (40) 4-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]morfolina-3,5-diona,
- 5 (41) 3-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona,
- (42) (3*S*)-1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil) furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-hidroxi-pirrolidina-2,5-diona,
- 10 (43) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-metilacetamida,
- (44) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,
- 15 (45) *N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]glicinamida,
- (46) *N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metilglicinamida,
- (47) *N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetilglicinamida,
- 20 da,
- (48) (2*S*)-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil) furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxi-propanamida,
- 25 (49) ail[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]carbamato de etilo,
- (50) [6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il][2-(dimetilamino)etil]carbamato de etilo,
- 30 (51) 1-[3-(alilamino)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- (52) 1-(6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[2-(dimetilamino)etil]amino) furo[2,3-*b*]piridin-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- 35 (53) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*L*-prolinamida,
- (54) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- 40 (55) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilimidazolidin-2-ona,
- (56) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilimidazolidina-2,4-diona,
- 45 (57) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-4-metilpiperazina-2,3-diona,
- (58) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-4-metilpiperazina-2,5-diona,
- 50 (59) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- (60) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-metil-furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- 55 (61) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridina-3-carbaldehído,
- (62) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo,
- 60 (63) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)-*N,N*-ilamino[2,3-*b*]piridina-3-carboxamida,
- (64) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- (65) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- 65 (66) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(piridin-2-ilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- (67) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(pirimidin-2-ilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,

## ES 2 294 330 T3

- (68) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(pirimidin-5-ilamino)-furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- (69) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(piridin-3-ilamino)-furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- 5 (70) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(piridin-4-ilamino)-furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- (71) 1-[3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona,
- (72) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]ciclopropanecarbo-
- 10 xamida,
- (73) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-metilpropana-
- mida,
- 15 (74) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilbutanami-
- da,
- (75) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida,
- 20 (76) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]propanamida,
- (77) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-metoxiacetami-
- da,
- 25 (78) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxi-2-metil-
- propanamida,
- (79) 4-cloro-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]butanami-
- da,
- 30 (80) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidin-2-ona,
- (81) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]sulfamida,
- 35 (82) 2-cloro-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,
- (83) *N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metilglicina-
- mida,
- 40 (84) *N*<sup>2</sup>-acetil-*N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*<sup>2</sup>-me-
- tilglicinamida,
- (85) 2-azetidín-1-il-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]ace-
- tamida,
- 45 (86) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-(1*H*-imidazol-1-
- il)acetamida,
- (87) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-dio-
- 50 na,
- (88) 3-[[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino]-3-oxopro-
- panoato de metilo,
- 55 (89) *N*<sup>2</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetilgli-
- cinamida,
- (90) [6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]carbamato de etilo,
- 60 (91) *N*<sup>1</sup>-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N,N*-dimetiletan-
- nodiamida,
- (92) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*<sup>1</sup>-metiletanodia-
- mida,
- 65 (93) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi)etil
- etanodiamida,

## ES 2 294 330 T3

- (94) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N'*-etiletanodiamida,
- (95) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-oxo-2-pirrolidin-1-ilacetamida,
- (96) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N'*-etilurea,
- (97) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]morfolina-4-carboxamida,
- (98) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidina-1-carboxamida,
- (99) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(metilamino)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona,
- (100) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona,
- (101) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilimidazolin-2-ona,
- (102) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil) (95) furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilimidazolidina-2,4-diona,
- (103) 3-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1,3-oxazolidin-2-ona,
- (104) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N'*,2,2-trimetilmalonamida,
- (105) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-(*S*)-prolinamida,
- (106) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona,
- (107) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2,2-dimetilmalonamida,
- (108) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-metilfuro[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona,
- (109) 1-[3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-metilpropan-1-ona,
- (110) acetato de 2-[[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]amino]-2-oxoetilo,
- (111) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,
- (112) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxi-*N*-metilacetamida,
- (113) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,
- (114) 4-cloro-*N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida,
- (115) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidin-2-ona,
- (116) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-metilacetamida,
- (117) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-diona,
- (118) 4-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]morfolina-3,5-diona,
- (119) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]metanosulfonamida,
- (120) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona,
- (121) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]urea,
- (122) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]piperidine-2,6-diona,

## ES 2 294 330 T3

- (123) 3-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona,
- (124) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2-metilpropan-1-ona,
- 5 (125) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-isobutirilfuro[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-metilmetanosulfonamida,
- (126) [3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](piridin-3-il)metanona,
- 10 (127) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,
- (128) [3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il](2-furil)-metanona,
- (129) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-furoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,
- 15 (130) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-furoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,
- (131) 2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,
- 20 (132) *N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]metanosulfonamida,
- (133) *N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetimida,
- (134) *N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,
- 25 (135) Acetato de 2-{{[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino}-2-oxoetilo,
- (136) *N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,
- 30 (137) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)2-(metilsulfonil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirrolidina-2,5-diona,
- (138) *N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-metilmetanosulfonamida,
- 35 (139) *N*-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-*N*-metilacetamida,
- (140) 1-[2-(*terc*-butilsulfonil)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona,
- 40 (141) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,
- (142) acetato de 2-{{[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino}-2-oxoetilo,
- (143) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,
- 45 (144) 2-cloro-*N*-({[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]amino}carbonil)acetamida,
- (145) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]imidazolidina-2,4-diona,
- 50 (146) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,
- (147) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonil)-furo[2,3-*b*]piridina-3-il]acetamida,
- 55 (148) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonil)-furo[2,3-*b*]piridin-3-il]butanamida,
- (149) 3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de 2-carboxilato de etilo,
- (150) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo,
- 60 (151) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N,N*-dietil-3-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,
- (152) 3-amino-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N*,*N*-ilamino[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,
- 65 (153) 3-(acetilamino)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N,N*-ilamino[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,
- (154) 3-(acetilamino)-6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N*-etil-*N*-metilfuro[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,

## ES 2 294 330 T3

- (155) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,  
(156) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
5 (157) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N,N*dietil-3-(glicoloilamino)furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
(158) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(glicoloilamino)-*N,N*-dimetilfuro[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
(159) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-amina,  
10 (160) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]pisolidina-2,5-diona,  
(161) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-3-metilimidazolidina-  
2,4-diona,  
15 (162) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,4-dioximidazolidin-1-il)-*N,N*-diethylfuro[2,3-*b*]piridina-2-carboxami-  
da,  
(163) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N,N*-diethyl-3-[(metilsulfonil)amino] furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
20 (164) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-*N,N*-diethyl-3-[(propilsulfonil)amino] furo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
(165) 6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N,N*-ilamino[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida,  
25 (166) 1-[6-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-(1-metil-1*H*imidazol-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-  
1-ona,  
(167) 4-[3-amino-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-6-il]-3-clorobenzonitrilo,  
30 (168) *N*-[6-(2-cloro-4-cianofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetami-  
da,  
(169) 3-[3-amino-6-(2,4-diclorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-5-il]benzonitrilo,  
35 (170) 4-[3-amino-6-(2-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-5-il]benzonitrilo,  
(171) *N*-[6-(2-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
(172) 1-[3-amino-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
40 (173) 1-[3-amino-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-clorofenil)furo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona,  
(174) *N*-[6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil) furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-metoxiace-  
tamida,  
45 (175) *N*-[6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidro-  
xiacetamida,  
(176) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
50 (177) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
(178) *N*-[5-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-hidroxiacetamida,  
55 (179) *N*-[6-(4-cloro-2-cianofenil)-5-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetami-  
da,  
(180) *N*-[6-(2-clorofenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida,  
60 (181) *N*-[6-(2-clorofenil)-2-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*b*]piridin-3-il]acetamida, y sus sales  
farmacéuticamente aceptables.

13. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

## ES 2 294 330 T3

15. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de psicosis, déficit de memoria, trastornos cognitivos, migraña, neuropatía, trastornos neuroinflamatorios, accidentes cerebrovasculares, trauma encefálico, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, estreñimiento, pseudoobstrucción intestinal crónica, cirrosis hepática, asma, obesidad, y otros trastornos de alimentación asociados al exceso de la ingesta de alimentos.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el trastorno de alimentación asociado al exceso de ingesta de alimentos se selecciona entre obesidad, bulimia nerviosa, y trastornos de alimentación compulsivos.

17. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15-16 en el que se usa aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65