

AS: 111.549

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y  
DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD II  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 09-117983- -00002-0000**

Fecha: 2009-10-29 16:33:51

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 330 COMUNICACIÓN

Folios: 1

REF: Expediente No. 09 - 117983 - Solicitud de Patente Fase Nacional

**FECHA LÍMITE 31 MESES: 21 de octubre de 2010**

Solicitud Internacional PCT/US2008/057814 a nombre de **COLGATE -  
PALMOLIVE COMPANY.**

**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492, obrando como apoderado de **COLGATE - PALMOLIVE COMPANY**, según lo acredita el documento de poder presentado en esa división, dando alcance al memorial Petitorio radicado el 21 de octubre de 2009, me permito aclarar que el solicitante desea entrar a fase nacional anticipadamente.

De esta manera solicito respetuosamente proseguir con el trámite de la presente solicitud.

De la señora Jefe atentamente,

**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

Cra 7 No. 71-21 TORRE B - Piso 4

Bogotá, 28 de octubre de 2009  
MXB/ame

# PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-122476- -00000-0000

Fecha: 2009-10-29 16:33:51 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 208

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

### SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

### SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

### IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

### REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 39.690.713 TP 53.215

④

### INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **BESIDSKI, Yevgeni; KERS, Inger; NYLÖF, Martin; SANDBERG, Lars y SKOGHOLM, Karin.**

Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2008/050459

Fecha: 22/04/08

Publicación Internacional No. WO 2008/130320 A3

Fecha: 30/10/08

⑥

TÍTULO (54) "NUEVOS DERIVADOS DE N-(8-HETEROARILTETRAHIDRONAFTALEN-2IL) O N-(5-HETEROARILCROMAN-3-IL) CARBOXAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 405/14

AGK 31/415 AGK 31/455  
A61 P29/00 C07D 413/12

⑧

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

23/04/07

60/913,312

⑨

Comprobante de Pago No. 09-66,380

Fecha: Septiembre 7 de 2009

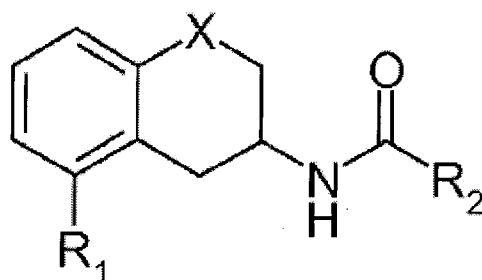
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional , Publicación. y Opinión Escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE AUCIALLOREDARICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 66,380  
FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-122476- -00000-0000

Fecha: 2009-10-29 16:33:51 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 208

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 79463554 | 07/09/2009 | 19,204,360.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                         |                |
|       |             | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 540,000.00     |
|       |             | TOTAL :                             | \$ 540,000.00  |

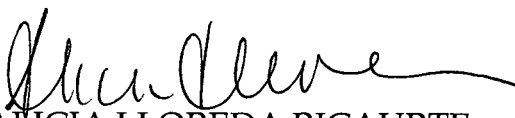
SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

## ANEXO

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

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

---

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

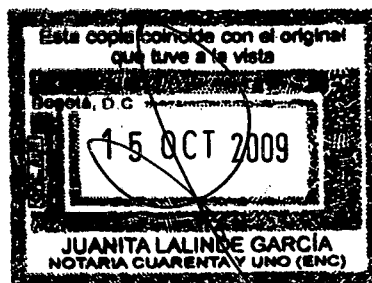
#### Certificación Notarial

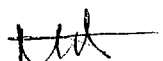
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,  
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



  
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

## APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte  
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

### Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello  
Aparece el Sello de la Oficina  
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma  
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

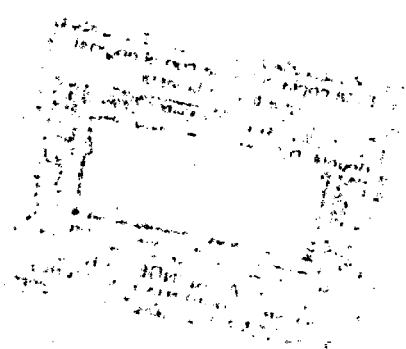
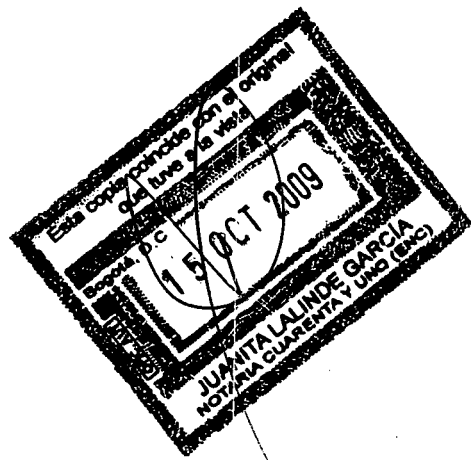


COPIA AUTENTICA

12:06

NOTARIAS  
MEXICO

250168  
Marta Araníez  
COPIA AUTENTICA DEL  
DOCUMENTO DESEMPESADO  
LAS FUNCIONES INDICADAS



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje  
Sweden

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

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and or any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

  
RICHARD REEVES  
Authorized Signatory



46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

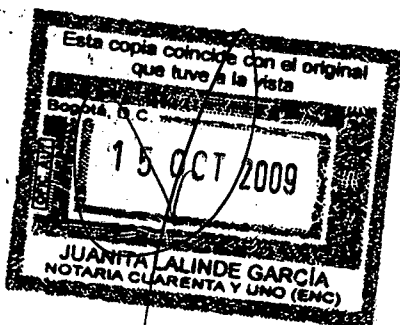
Hoy 26 de Julio de 2004, compareció  
Simon Richard Reeves, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que  
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,  
la compañía nombrada en el documento que  
antecede, una sociedad debidamente organizada y  
existente conforme a las leyes de Suecia  
, domiciliada en la  
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151  
85 Sodertalje, Suecia,  
legalmente constituida para un período de duración  
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social  
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha  
Compañía para conferir este poder; que el sello  
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en  
representación de la expresada Compañía, es el  
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se  
confiere este instrumento está comprendido dentro  
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de  
incorporación firmados en Stockholm  
, con fecha Oct. 31/1913  
y certifica que de conformidad con la legislación de  
dicho Estado la anterior declaración juramentada es  
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella  
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



On this 26<sup>th</sup> day of July 2004,  
personally Simon Richard Reeves  
came

to me known, and known to me to be the person who  
signed the foregoing instrument, who being by me  
duly sworn did depose and say that he is the a  
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,  
the company named within, a Corporation organized  
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at  
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,  
Sweden  
legally constituted for a period of tenure not yet  
expired, which exercises its corporate purposes  
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to  
confer this power of attorney; that the seal affixed  
hereunto by the deponent in the name and on behalf  
of said Corporation is the corporate seal thereof; and  
that the purpose for which this instrument is granted  
is included within the corporate purposes of the  
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles  
of Incorporation of said Corporation executed at  
STOCKHOLM  
under date of 31 October 1913  
and hereby certifies that under the laws of said State  
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that  
the facts therein contained are true, which he attests.

*J. H. Hsiao*  
Notary Public  
Wilkesbarre  
Peshawar  
England



**APOSTILLE**

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**  
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**  
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**  
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp:  
timbre:

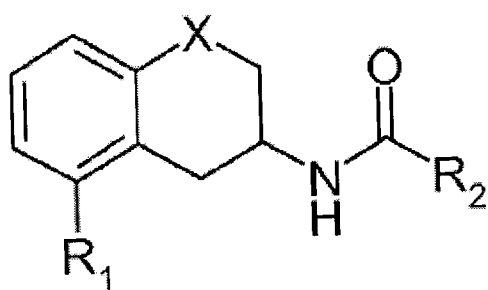
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



*For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat*

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





①

E-33276

respecto de los cuales el uso de la marca pueda causar un riesgo de confusión o de asociación".

## 1.2. Concepto.

En palabras del Honorable Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina de Naciones, el objetivo de la causal de irregistrabilidad enunciada "es evitar que se vulnere el derecho de un tercero al registrar signos idénticos o semejantes a los suyos; y de esta manera garantizar la función principal de la marca, cual es la de distinguir los productos o servicios de un comerciante de los de similares características del competidor con el propósito de que no se genere confusión o riesgo de asociación entre ellos.

La confusión en materia marcaria puede obedecer a la incapacidad de un signo para distinguir los productos o servicios que ampara, de otros que puedan inducir al consumidor a error"<sup>1</sup>.

El Tribunal ha indicado los supuestos que pueden dar lugar al riesgo de confusión de los signos entre sí y entre los productos o servicios que cada una de ellas ampara, identificando los siguientes: "...que exista identidad entre los signos en disputa y también entre los productos o servicios distinguidos por ellos; o identidad entre los signos y semejanza entre los productos o servicios; o semejanza entre los signos e identidad entre los productos y servicios; o semejanza entre aquellos y también semejanza entre éstos"<sup>2</sup>.

Así, para determinar el riesgo de confusión, hay que realizar el estudio de los signos y de los productos o servicios a distinguir. Para establecer si existe o no semejanza entre los signos en conflicto, es necesario realizar una comparación del conjunto, sin fraccionar sus elementos, desde una perspectiva fonética, gráfica y conceptual. Por su parte, el análisis de la protección estará encaminado a determinar si existe una conexión competitiva.

## 2. Caso concreto.

En uso de sus facultades legales, la administración de manera oficiosa verifica los antecedentes que reposan en la entidad y en ese sentido aparece el registro marcario del signo E-LOGISTIC, certificado No. 295365

En el caso sub-exámene, compete a esta Oficina analizar el riesgo de confusión que pudiere presentarse entre el signo solicitado a registro y la marca base de la oposición, así como el signo reconocido de oficio:

| Signo           | Titulares                                       | Expediente | Clase | Tipo | Certificado | Vigencia   |
|-----------------|-------------------------------------------------|------------|-------|------|-------------|------------|
| I-LOG           | INTERAMERICANA<br>TRANSPORT<br>INDUSTRIES, INC. | 08 090217  | 9 39  | NO   | 380598      | 11/06/2019 |
| E-LOGISTICS CCL | CORPORACION<br>COLOMBIANA DE<br>LOGISTICA S.A.  | 04 087608  | 8 39  | MI   | 295365      | 20/04/2015 |

<sup>1</sup> Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina de Naciones. Interpretación Prejudicial, Proceso N° 154-IP-2005.

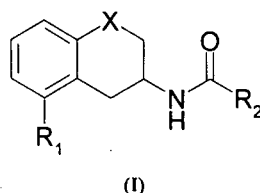
<sup>2</sup> Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina de Naciones. Interpretación Prejudicial, Proceso N° 68-IP-2002.

|                                                                                                                                                   |                    |            |           |                   |                                                                                  |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                             |                    |            |           |                   | (51) Int Cl:                                                                     | C07D 405/14    |
| (22) Fecha de solicitud: 29-10-09                                                                                                                 |                    |            |           |                   | (71) Solicitante(s)                                                              | ASTRAZENECA AB |
| (30) Prioridad                                                                                                                                    | (31) No. Prioridad | (32) Fecha | (33) País | (72) Inventor(es) | BESIDSKI, Yevgeni; KERS, Inger; NYLÖF, Martin; SANDBERG, Lars y SKOGHOLM, Karin. |                |
|                                                                                                                                                   | 60/913,312         | 23-04-07   | US        | (74) Apoderado:   | ALICIA LLOREDA RICAURTE                                                          |                |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 23-11-09                                                                                                  |                    |            |           |                   | (87) Publicación internacional                                                   |                |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                                                                        |                    |            |           |                   | Fecha: 30/10/08                                                                  |                |
| Fecha de presentación de la solicitud: 22/04/08                                                                                                   |                    |            |           |                   | N° publicación: WO 2008/130320 A3                                                |                |
| No. de solicitud PCT/SE2008/050459                                                                                                                |                    |            |           |                   |                                                                                  |                |
| (54) Titulo: "NUEVOS DERIVADOS DE N-(8-HETEROARILTETRAHIDRONAFTALEN-2IL) O N-(5-HETEROARILCROMAN-3-IL) CARBOXAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR" |                    |            |           |                   |                                                                                  |                |

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula I,



en la que:

X es O o CH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> es piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazopiridinilo o pirazinilo, que puede estar mono-, di- o trisustituido independientemente con R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y/o R<sub>13</sub>;

donde R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, ciano, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>haloalcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, ácido C<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, fenilo, fenilC<sub>1-6</sub>alquil-, fenoxi, C<sub>1-6</sub>alquilfenil-, C<sub>1-6</sub>alcoxifenil-, C<sub>1-6</sub>alquilamina, C<sub>1-6</sub>haloalquilamina, -C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, -C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub> y -C(O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> es pirazinilo, fenilo, piridinilo, quinoxalinilo, triazolilo, piridonilo, naftiridinilo, pirimidinilo o quinolinilo, que puede estar mono-, di- o trisustituido independientemente con R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y/o R<sub>16</sub>;

donde R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>3-6</sub>alquino, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>2-6</sub>alquenoiloxi, C<sub>3-6</sub>alquinoiloxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloxi, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquiloxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>haloalcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, hidroxilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, ácido C<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>1-</sub>

<sub>6</sub>haloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquil-C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, fenilo, fenilC<sub>1-6</sub>alquil-, fenoxi, C<sub>1-6</sub>alquilfenil-, C<sub>1-6</sub>alcoxifenil-, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquil, -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo y -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilo, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo y C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

**SUPERINTENDENCIA**

**PATENTE DE INVENCION** \_\_\_\_ **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** \_\_\_\_ **DISEÑO INDUSTRIAL** \_\_\_\_

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 29-10-09

(51) Clasificación Internacional : C07D 405/14

(71) Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es) **BESIDSKI, Yevgeni; KERS, Inger; NYLÖF, Martin; SANDBERG, Lars y SKOGHOLM, Karin.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

**Fecha**

(33)

**País**

**60/913,312**

**23-04-07**

**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-11-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **22-04-08**

No. De solicitud **PCT/SE2008/050459**

(87) Publicación internacional

Fecha: **30-10-08**

N° publicación: **WO 2008/130320 A3**

(54) Título: **"NUEVOS DERIVADOS DE N-(8-HETEROARILTETRAHIDRONAFTALEN-2IL) O N-(5-HETEROARILCROMAN-3-IL) CARBOXAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR"**

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-10-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 405/14

(71) Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es) BESIDSKI, Yevgeni; KERS, Inger; NYLÖF, Martin; SANDBERG, Lars y SKOGHOLM, Karin.

(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad  
60/913,312

(32) Fecha  
23-04-07

(33) País  
US

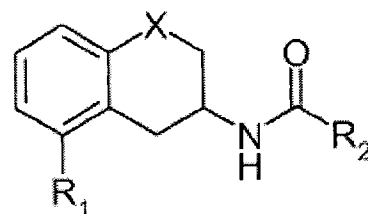
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 23-11-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT  
Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-08  
No. de solicitud **PCT/SE2008/050459**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 30-10-08

No. Publicación: **WO 2008/130320 A3**



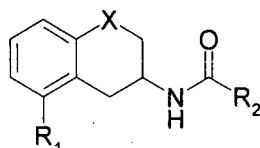
(I)

(54) Título: **"NUEVOS DERIVADOS DE N-(8-HETEROARILTETRAHIDRONAFTALEN-2IL) O N-(5-HETEROARILCROMAN-3-IL) CARBOXAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR"**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula I,



(I)

en la que:

X es O o CH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> es piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazopiridinilo o pirazinilo, que puede estar mono-, di- o trisustituido independientemente con R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y/o R<sub>13</sub>;

donde R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, ciano, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>haloalcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, ácido C<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, fenilo, fenilC<sub>1-6</sub>alquil-, fenoxi, C<sub>1-6</sub>alquilfenil-, C<sub>1-6</sub>alcoxifenil-, C<sub>1-6</sub>alquilamina, C<sub>1-6</sub>haloalquilamina, -C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, -C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub> y -C(O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> es pirazinilo, fenilo, piridinilo, quinoxalinilo, triazolilo, piridonilo, naftiridinilo, pirimidinilo o quinolinilo, que puede estar mono-, di- o trisustituido independientemente con R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y/o R<sub>16</sub>;

donde R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>3-6</sub>alquino, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>3-6</sub>alquino, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>haloalcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, hidroxilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, ácido C<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, fenilo, fenilC<sub>1-6</sub>alquil-, fenoxi, C<sub>1-6</sub>alquilfenil-, C<sub>1-6</sub>alcoxifenil-, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquil-, -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo y -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilo, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo y C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2008/050459

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                         | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 9734883 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 25 Sept 1997<br>(25.09.1997), claims 1,23,29, examples 99,100,101<br>--  | 1-15                  |
| X         | WO 9914212 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 25 March 1999<br>(25.03.1999), claims 1,22,26, examples 21,27<br>--      | 1-15                  |
| X         | WO 9914213 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 25 March 1999<br>(25.03.1999), claims 1,24,29,33, example 11<br>--       | 1-15                  |
| X         | WO 9905134 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 4 February 1999<br>(04.02.1999), claims 1,18,21,26, examples 38,47<br>-- | 1-15                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

Date of the actual completion of the international search  
3 Sept 2008

Date of mailing of the international search report  
10-10-2008

Name and mailing address of the ISA/  
Swedish Patent Office  
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM  
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer  
Solveig Gustavsson /LR  
Telephone No. +46 8 782 25 00

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2008/050459

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-4  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
See extra sheet
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-14 and 15 (partly)

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2008/050459

Box II.1

Claim 14 relates to a method for treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for this claim. The search has been directed to the technical content of the claim.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2008/050459

Box III

- 1) Claims 1-14 and 15 partly; Compounds of formula I and the intermediates of claims 15-16 containing the structural element of a chroman substituted in 5-position with heterocyclyl or heteroaromate, or a tetrahydronaphtalen substituted in 8-position with heterocyclyl or heteroaromate.
- 2) Claim 15 partly; The intermediate (3S)-3-(Dibenzylamino)-3,4-dihydro-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate.
- 3) Claim 15 partly; Four intermediates where the chroman or tetrahydronaphtalene is substituted with a substituent containing boron.
- 4) Claim 15 partly; Two intermediates which are nicotinic amides substituted in position 2 and 5.
- 5) Claim 15 partly; Two intermediates which are pyrazines.
- 6) Claim 15 partly; Two intermediates which are triazoles.
- 7) Claim 15 partly; Three intermediates which are pyridines substituted with alkoxy or oxo in position 2 and with -COOH in position 4.
- 8) Claim 15 partly; Four intermediates which are pyrimidines substituted in position 2 and 5.
- 9) Claim 15 partly; Thirtynine intermediates which are nicotinic acid or esters thereof substituted in position 6.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2008/050459

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                  |                       |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                               | Relevant to claim No. |
| A                                                     | WO 2005013914 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 17 February 2005 (17.02.2005), claims 1,19,110-114<br>-- | 1-15                  |
| A                                                     | US 20050137190 A1 (GONZALEZ, J.E., III ET AL), 23 June 2005 (23.06.2005), claims 1,18,110-114<br>--              | 1-15                  |
| A                                                     | US 20060025415 A1 (CONZALEZ J.E., III ET AL), 2 February 2006 (02.02.2006), claims 1,18,110-114<br>--<br>-----   | 1-15                  |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2008/050459

International patent classification (IPC)

C07D 405/14 (2006.01)  
A61K 31/415 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01)  
A61K 31/42 (2006.01)  
A61K 31/4418 (2006.01)  
A61K 31/4433 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/455 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
C07D 213/75 (2006.01)  
C07D 231/12 (2006.01)  
C07D 261/08 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 405/04 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)

Download your patent documents at [www.prv.se](http://www.prv.se)

The cited patent documents can be downloaded at [www.prv.se](http://www.prv.se) by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **FZJHFVHSJC**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

30/08/2008

International application No.  
PCT/SE2008/050459

|    |         |    |            |    |            |     |            |
|----|---------|----|------------|----|------------|-----|------------|
| WO | 9734883 | A1 | 25/09/1997 | AT | 231847     | T   | 15/02/2003 |
|    |         |    |            | AT | 255481     | T   | 15/12/2003 |
|    |         |    |            | AU | 705964     | B   | 03/06/1999 |
|    |         |    |            | AU | 709856     | B   | 09/09/1999 |
|    |         |    |            | AU | 2186597    | A   | 10/10/1997 |
|    |         |    |            | AU | 6949796    | A   | 27/03/1997 |
|    |         |    |            | BR | 9708093    | A   | 27/07/1999 |
|    |         |    |            | CA | 2247940    | A   | 25/09/1997 |
|    |         |    |            | CN | 1073101    | B,C | 17/10/2001 |
|    |         |    |            | CN | 1219170    | A   | 09/06/1999 |
|    |         |    |            | CZ | 9803019    | A   | 12/05/1999 |
|    |         |    |            | DE | 69630979   | D   | 00/00/0000 |
|    |         |    |            | DE | 69718771   | D,T | 23/10/2003 |
|    |         |    |            | EE | 9800300    | A   | 15/02/1999 |
|    |         |    |            | EP | 0888319    | A,B | 07/01/1999 |
|    |         |    |            | SE | 0888319    | T3  |            |
|    |         |    |            | EP | 0969946    | A,B | 12/01/2000 |
|    |         |    |            | HR | 970166     | A   | 30/04/1998 |
|    |         |    |            | HU | 9902454    | A   | 29/11/1999 |
|    |         |    |            | ID | 16298      | A   | 18/09/1997 |
|    |         |    |            | IL | 126070     | D   | 00/00/0000 |
|    |         |    |            | IL | 145681     | D   | 00/00/0000 |
|    |         |    |            | IS | 4844       | A   | 09/09/1998 |
|    |         |    |            | JP | 3937183    | B   | 27/06/2007 |
|    |         |    |            | JP | 11511387   | T   | 05/10/1999 |
|    |         |    |            | JP | 2000506883 | T   | 06/06/2000 |
|    |         |    |            | NO | 311803     | B   | 28/01/2002 |
|    |         |    |            | NO | 984385     | A   | 23/11/1998 |
|    |         |    |            | NZ | 331613     | A   | 27/03/2000 |
|    |         |    |            | PL | 329121     | A   | 15/03/1999 |
|    |         |    |            | SE | 9601110    | D   | 00/00/0000 |
|    |         |    |            | SK | 118898     | A   | 10/03/1999 |
|    |         |    |            | SK | 282359     | B   | 07/01/2002 |
|    |         |    |            | TR | 9801868    | T   | 21/12/1998 |
|    |         |    |            | US | 6036077    | A   | 14/03/2000 |
|    |         |    |            | US | 6124283    | A   | 26/09/2000 |
|    |         |    |            | US | 6410530    | B   | 25/06/2002 |
|    |         |    |            | ZA | 9702056    | A   | 22/09/1997 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

30/08/2008

International application No.  
PCT/SE2008/050459

|    |         |    |            |    |             |     |            |
|----|---------|----|------------|----|-------------|-----|------------|
| WO | 9914212 | A1 | 25/03/1999 | AT | 255098      | T   | 15/12/2003 |
|    |         |    |            | AU | 734580      | B   | 14/06/2001 |
|    |         |    |            | AU | 9193298     | A   | 05/04/1999 |
|    |         |    |            | BR | 9812238     | A   | 18/07/2000 |
|    |         |    |            | CA | 2304037     | A   | 25/03/1999 |
|    |         |    |            | CN | 1278810     | A,T | 03/01/2001 |
|    |         |    |            | DE | 69820102    | D,T | 15/07/2004 |
|    |         |    |            | EE | 200000140   | A   | 15/02/2001 |
|    |         |    |            | EP | 1025095     | A,B | 09/08/2000 |
|    |         |    |            | SE | 1025095     | T3  |            |
|    |         |    |            | HR | 20000132    | A   | 31/12/2001 |
|    |         |    |            | HU | 0100684     | A   | 29/05/2002 |
|    |         |    |            | IL | 135073      | D   | 00/00/0000 |
|    |         |    |            | IS | 5402        | A   | 14/03/2000 |
|    |         |    |            | JP | 2001516754  | T   | 02/10/2001 |
|    |         |    |            | NO | 20001402    | A   | 09/05/2000 |
|    |         |    |            | PL | 339664      | A   | 02/01/2001 |
|    |         |    |            | SE | 9703377     | D   | 00/00/0000 |
|    |         |    |            | SK | 2862000     | A   | 07/11/2000 |
|    |         |    |            | TR | 200000736   | T   | 21/07/2000 |
|    |         |    |            | US | 6479497     | B   | 12/11/2002 |
|    |         |    |            | US | 6670359     | B   | 30/12/2003 |
|    |         |    |            | US | 7056921     | B   | 06/06/2006 |
|    |         |    |            | US | 7384943     | B   | 10/06/2008 |
|    |         |    |            | US | 20030100556 | A   | 29/05/2003 |
|    |         |    |            | US | 20040157857 | A   | 12/08/2004 |
|    |         |    |            | US | 20060223828 | A   | 05/10/2006 |
|    |         |    |            | ZA | 9807813     | A   | 18/03/1999 |

|    |         |    |            |    |            |     |            |
|----|---------|----|------------|----|------------|-----|------------|
| WO | 9914213 | A1 | 25/03/1999 | AT | 255099     | T   | 15/12/2003 |
|    |         |    |            | AU | 9193398    | A   | 05/04/1999 |
|    |         |    |            | BR | 9812239    | A   | 18/07/2000 |
|    |         |    |            | CA | 2303926    | A   | 25/03/1999 |
|    |         |    |            | CN | 1278809    | A,T | 03/01/2001 |
|    |         |    |            | DE | 69820103   | D,T | 02/09/2004 |
|    |         |    |            | EE | 200000144  | A   | 15/02/2001 |
|    |         |    |            | EP | 1025096    | A,B | 09/08/2000 |
|    |         |    |            | SE | 1025096    | T3  |            |
|    |         |    |            | HR | 20000133   | A   | 31/12/2001 |
|    |         |    |            | HU | 0100276    | A   | 29/05/2002 |
|    |         |    |            | IL | 135074     | D   | 00/00/0000 |
|    |         |    |            | IS | 5403       | A   | 14/03/2000 |
|    |         |    |            | JP | 4002392    | B   | 31/10/2007 |
|    |         |    |            | JP | 2001516755 | T   | 02/10/2001 |
|    |         |    |            | NO | 20001403   | A   | 18/05/2000 |
|    |         |    |            | PL | 339661     | A   | 02/01/2001 |
|    |         |    |            | SE | 9703378    | D   | 00/00/0000 |
|    |         |    |            | SK | 2872000    | A   | 07/11/2000 |
|    |         |    |            | TR | 200000737  | T   | 21/09/2000 |
|    |         |    |            | US | 6384225    | B   | 07/05/2002 |
|    |         |    |            | US | 6387899    | B   | 14/05/2002 |
|    |         |    |            | ZA | 9807806    | A   | 18/03/1999 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

30/08/2008

International application No.  
PCT/SE2008/050459

|    |         |    |            |    |             |     |            |
|----|---------|----|------------|----|-------------|-----|------------|
| WO | 9905134 | A1 | 04/02/1999 | AT | 228510      | T   | 15/12/2002 |
|    |         |    |            | AU | 739569      | B   | 18/10/2001 |
|    |         |    |            | AU | 8370398     | A   | 16/02/1999 |
|    |         |    |            | BR | 9811042     | A   | 15/08/2000 |
|    |         |    |            | CA | 2296518     | A   | 04/02/1999 |
|    |         |    |            | CN | 1270585     | A,T | 18/10/2000 |
|    |         |    |            | DE | 69809755    | D,T | 17/07/2003 |
|    |         |    |            | DK | 1000048     | T   | 03/03/2003 |
|    |         |    |            | DZ | 2569        | A   | 15/02/2003 |
|    |         |    |            | EE | 4238        | B   | 16/02/2004 |
|    |         |    |            | EE | 200000041   | A   | 16/10/2000 |
|    |         |    |            | EP | 1000048     | A,B | 17/05/2000 |
|    |         |    |            | SE | 1000048     | T3  |            |
|    |         |    |            | ES | 2187983     | T   | 16/06/2003 |
|    |         |    |            | HK | 1025963     | A   | 23/05/2003 |
|    |         |    |            | HR | 980404      | A,B | 30/04/1999 |
|    |         |    |            | HU | 0004334     | A   | 28/03/2001 |
|    |         |    |            | ID | 24583       | A   | 27/07/2000 |
|    |         |    |            | IL | 134108      | D   | 00/00/0000 |
|    |         |    |            | IS | 5358        | A   | 24/01/2000 |
|    |         |    |            | JP | 3895923     | B   | 22/03/2007 |
|    |         |    |            | JP | 2001510837  | T   | 07/08/2001 |
|    |         |    |            | MA | 26521       | A   | 20/12/2004 |
|    |         |    |            | NO | 315609      | B   | 29/09/2003 |
|    |         |    |            | NO | 20000356    | A   | 27/03/2000 |
|    |         |    |            | NZ | 502384      | A   | 25/05/2001 |
|    |         |    |            | PL | 338563      | A   | 06/11/2000 |
|    |         |    |            | PT | 1000048     | T   | 31/03/2003 |
|    |         |    |            | RU | 2194696     | C   | 20/12/2002 |
|    |         |    |            | SE | 9702799     | D   | 00/00/0000 |
|    |         |    |            | SI | 1000048     | T   | 30/04/2003 |
|    |         |    |            | SK | 188399      | A   | 11/07/2000 |
|    |         |    |            | SK | 283918      | B   | 04/05/2004 |
|    |         |    |            | TR | 200000229   | T   | 21/06/2000 |
|    |         |    |            | TW | 438781      | B   | 07/06/2001 |
|    |         |    |            | UA | 69389       | C   | 16/10/2000 |
|    |         |    |            | US | 6313118     | B   | 06/11/2001 |
|    |         |    |            | US | 6410532     | B   | 25/06/2002 |
|    |         |    |            | US | 6534652     | B   | 18/03/2003 |
|    |         |    |            | US | 20010051623 | A   | 13/12/2001 |
|    |         |    |            | US | 20010051626 | A   | 13/12/2001 |
|    |         |    |            | ZA | 9806588     | A   | 25/01/1999 |

|    |            |    |            |    |             |   |            |
|----|------------|----|------------|----|-------------|---|------------|
| WO | 2005013914 | A2 | 17/02/2005 | AU | 2004263179  | A | 17/02/2005 |
|    |            |    |            | CA | 2539227     | A | 17/02/2005 |
|    |            |    |            | CN | 1863785     | A | 15/11/2006 |
|    |            |    |            | EP | 1673357     | A | 28/06/2006 |
|    |            |    |            | JP | 2007501804  | T | 01/02/2007 |
|    |            |    |            | KR | 20060073930 | A | 29/06/2006 |
|    |            |    |            | NO | 20061092    | A | 27/04/2006 |
|    |            |    |            | US | 20050137190 | A | 23/06/2005 |
|    |            |    |            | US | 20060025415 | A | 02/02/2006 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

30/08/2008

International application No.  
PCT/SE2008/050459

|       |             |    |            |    |             |   |            |
|-------|-------------|----|------------|----|-------------|---|------------|
| US    | 20050137190 | A1 | 23/06/2005 | AU | 2004263179  | A | 17/02/2005 |
|       |             |    |            | CA | 2539227     | A | 17/02/2005 |
|       |             |    |            | CN | 1863785     | A | 15/11/2006 |
|       |             |    |            | EP | 1673357     | A | 28/06/2006 |
|       |             |    |            | JP | 2007501804  | T | 01/02/2007 |
|       |             |    |            | KR | 20060073930 | A | 29/06/2006 |
|       |             |    |            | NO | 20061092    | A | 27/04/2006 |
|       |             |    |            | US | 20060025415 | A | 02/02/2006 |
|       |             |    |            | WO | 2005013914  | A | 17/02/2005 |
| <hr/> |             |    |            |    |             |   |            |
| US    | 20060025415 | A1 | 02/02/2006 | AU | 2004263179  | A | 17/02/2005 |
|       |             |    |            | CA | 2539227     | A | 17/02/2005 |
|       |             |    |            | CN | 1863785     | A | 15/11/2006 |
|       |             |    |            | EP | 1673357     | A | 28/06/2006 |
|       |             |    |            | JP | 2007501804  | T | 01/02/2007 |
|       |             |    |            | KR | 20060073930 | A | 29/06/2006 |
|       |             |    |            | NO | 20061092    | A | 27/04/2006 |
|       |             |    |            | US | 20050137190 | A | 23/06/2005 |
|       |             |    |            | WO | 2005013914  | A | 17/02/2005 |

---

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
30 October 2008 (30.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2008/130320 A3**

(51) International Patent Classification:

C07D 405/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 31/415 (2006.01) C07D 213/75 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01) C07D 231/12 (2006.01)  
A61K 31/42 (2006.01) C07D 261/08 (2006.01)  
A61K 31/4418 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 31/4433 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)  
A61K 31/455 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)

SKOGHOLM, Karin [SE/SE]; AstraZeneca R & D  
Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; AstraZeneca Intellectual  
Property, S-151 85 Södertälje (SE).

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

(21) International Application Number:

PCT/SE2008/050459

(22) International Filing Date: 22 April 2008 (22.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/913,312 23 April 2007 (23.04.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-  
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

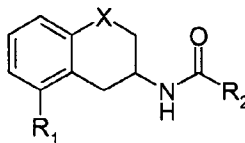
(75) Inventors/Applicants (for US only): BESIDSKI, Yev-  
geni [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85  
Södertälje (SE). KERS, Inger [SE/SE]; AstraZeneca  
R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). NYLÖF,  
Martin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151  
85 Södertälje (SE). SANDBERG, Lars [SE/SE]; As-  
traZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:  
18 December 2008

(54) Title: NOVEL N- (8-HETEROARYLTETRAHYDRONAPHTALENE-2YL) OR N- (5- HETEROARYLCHRO-  
MANE-3-YL) CARBOXAMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PAIN



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to new compounds of formula (I) and to pharmaceutical composition containing said compounds and to the use of said compounds in therapy. The present invention further relates to processes for the preparation of said compounds and to new intermediates useful in the preparation thereof.

WO 2008/130320 A3

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

# PCT

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To:

ASTRAZENECA AB  
AstraZeneca Intellectual  
Property  
151 85 Södertälje  
Sverige

Date of mailing  
(day/month/year)

10-10-2008

Applicant's or agent's file reference

102806-1 WO

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/SE2008/050459

International filing date (day/month/year)

22-04-2008

Priority date (day/month/year)

23-04-2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

See Supplemental Box

Applicant

ASTRAZENECA AB et al

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

## 2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further opinions, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/SE  
Patent- och registreringsverket  
Box 5055  
S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 667 72 88

Authorized officer

Solveig Gustavsson /LR

Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2007)

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2008/050459

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.  
Continuation of: Cover sheet

**International patent classification (IPC)**

C07D 405/14 (2006.01)  
A61K 31/415 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01)  
A61K 31/42 (2006.01)  
A61K 31/4418 (2006.01)  
A61K 31/4433 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/455 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
C07D 213/75 (2006.01)  
C07D 231/12 (2006.01)  
C07D 261/08 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 405/04 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2008/050459

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material
    - ☐ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material
    - ☐ on paper
    - ☐ in electronic form
  - c. time of filing/furnishing
    - ☐ contained in the international application as filed.
    - ☐ filed together with the international application in electronic form.
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2008/050459

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14  
relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

Claim 14 relates to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods, see PCT rule 67.1.(iv). Nevertheless, an examination has been conducted for this claim. The examination has been made in respect of the technical content of the claim.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2008/050459

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
  - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
  - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
  - ☒ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with
- ☒ not Complied with for the following reasons:

In order to fulfil the requirements of unity of invention, the intermediate compounds must be closely interconnected with the end products. Such close interconnection requires that the essential structural part of the end product is incorporated by the intermediate compound. However, the present application lacks a single general inventive concept based on the above principle. This leads to the presence of the subjects listed below, each falling under its own restricted inventive concept.

1) Claims 1-14 and 15 partly; Compounds of formula I and the intermediates of claims 15-16 containing the structural element of a chroman substituted in 5-position with heterocyclyl or heteroaromate, or a tetrahydronaphtalen substituted in 8-position with heterocyclyl or heteroaromate.

2) Claim 15 partly; The intermediate (3S)-3-(Dibenzylamino)-3,4-dihydro-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate.

.../...

4. Consequently, this opinion has been established in respect of the following parts of the international application:

- ☐ all parts
- ☐ the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2008/050459

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.  
Continuation of: BOX IV

- 3) Claim 15 partly; Four intermediates where the chroman or tetrahydronaphtalene is substituted with a substituent containing boron.
- 4) Claim 15 partly; Two intermediates which are nicotinic amides substituted in position 2 and 5.
- 5) Claim 15 partly; Two intermediates which are pyrazines.
- 6) Claim 15 partly; Two intermediates which are triazoles.
- 7) Claim 15 partly; Three intermediates which are pyridines substituted with alkoxy or oxo in position 2 and with -COOH in position 4.
- 8) Claim 15 partly; Four intermediates which are pyrimidines substituted in position 2 and 5.
- 9) Claim 15 partly; Thirtynine intermediates which are nicotinic acid or esters thereof substituted in position 6.

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2008/050459

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

|                               |        |                        |     |
|-------------------------------|--------|------------------------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 1-13, 14*, 15 (partly) | YES |
|                               | Claims |                        | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims |                        | YES |
|                               | Claims | 1-13, 14*, 15 (partly) | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-13, 14*, 15 (partly) | YES |
|                               | Claims |                        | NO  |

2. Citations and explanations:

Claim marked with \* relate(s) to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods, see PCT rule 67.1.(iv), see Box III.

Cited documents:

- D1) WO 9734883 A1
- D2) WO 9914212 A1
- D3) WO 9914213 A1
- D4) WO 9905134 A1
- D5) WO 2005013914 A2
- D6) US 20050137190 A1
- D7) US 20060025415 A1

The claimed invention relates to compounds useful for the treatment of pain. The compounds are inhibitors of voltage-gated sodium channels.

D1 is considered to represent the closest prior art. D1 discloses compounds structurally closely related with compounds of formula I of claim 1 (see claim 1 and examples 99-101). These compounds are used for the treatment of pain.

The claimed invention as defined in claims 1-14 differs from the examples of D1 only in the choice of cyclic substituents R1 (pyridine or other aromatic N-containing rings instead of piperidine).

Due to these features a structural difference is obtained.

Consequently, with the background of D1, the problem is to

.../...

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.  
Continuation of: BOX V

develop alternative compounds for the treatment of pain.  
To choose a pyridine or another heterocyclic group instead of piperidine is just one of many alternatives that the skilled man can choose in order to solve the problem to find alternative compounds.

Due to what is known from D1 it is considered obvious for a skilled man to synthesize structurally closely related compounds with the same pharmaceutical use.

In order to justify the patentability of the compounds of claims 1-14, it should be shown that these compounds have unexpected and beneficial effects, compared to the previously known similar compounds of D1. This can for example be done by comparative experiments. Without comparative experiments or other relevant information, the choice of substitution that the applicant has made is considered only to be arbitrary.

A similar argumentation can be made in relation to D2 (see examples 21 and 27), D3 (see example 11) or D4 (see examples 38 and 47).

The intermediates of claim 15 belonging to the searched invention (invention 1) are novel. However, as intermediates are inventive only if the subsequent product is inventive, it follows that these intermediates of claim 15 lack inventive step.

D5-D7 only show the general state of the art.  
D5-D7 show similar structures that are inhibitors of voltage-gated sodium channels and are useful for the treatment of pain.

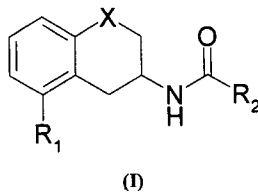
Consequently the invention according to claims 1-14 and partly 15 is considered to have novelty but to lack inventive step. The invention is industrial applicable.

**NUEVOS DERIVADOS DE N-(8-HETEROARILTETRAHIDRONAFTALEN-2IL)  
O N-(5-HETEROARILCROMAN-3-IL) CARBOXAMIDA PARA EL  
TRATAMIENTO DEL DOLOR**

**5 RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en terapia.

10 La presente invención se refiere además a los procesos para la preparación de dichos compuestos y a nuevos intermedios útiles en la preparación de los mismos.



15

20

25

30

**NUEVOS DERIVADOS DE N-(8-HETEROARILTETRAHIDRONAFTALEN-2IL)  
O N-(5-HETEROARILCROMAN-3-IL) CARBOXAMIDA PARA EL  
TRATAMIENTO DEL DOLOR**

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en terapia. La presente invención se refiere además a procesos para la preparación de dichos compuestos y a nuevos intermedios útiles en la preparación de estos.

10

**Fundamentos**

Los canales de sodio regulados por voltaje son elementos fundamentales para el control de la excitabilidad eléctrica de varios tipos de células, incluidas las células musculares y las neuronales. En células musculares y neuronales, los canales de sodio regulados por voltaje son los principales responsables de la fase ascendente del potencial de acción. Los canales de sodio regulados por voltaje están compuestos por una única subunidad alfa y una o dos subunidades beta. Se conocen 10 proteínas de la subunidad alfa, 9 de las cuales funcionan como un canal iónico. Se hace referencia en la presente a las diferentes proteínas de la subunidad alfa como Nav1.x, siendo x un número entero entre 1 y 9. Esta nomenclatura concuerda con las convenciones de la Asociación Internacional de Farmacología (REF). Las subunidades alfa son proteínas grandes con un peso aproximado de 260 kDa (~ 2000 aminoácidos), y funcionan como canales de sodio regulados por voltaje en forma de estructuras monoméricas. En la actualidad se conocen cuatro subunidades beta. Las subunidades beta son proteínas más pequeñas con un peso aproximado de 33-36 kDa. Las subunidades beta pueden modular la expresión funcional, así como también las características de apertura o cierre del canal (regulación) de las subunidades alfa.

25

Cinco pruebas evidentes respaldan la teoría de que los canales de sodio regulados por voltaje son dianas terapéuticas importantes:

30

- a) las características biofísicas de los canales de sodio regulados por voltaje,
- b) el patrón de expresión tisular de los canales de sodio regulados por voltaje,
- c) pruebas de la investigación preclínica,
- d) la relación entre varias enfermedades congénitas y canalopatías de los canales de sodio regulados por voltaje, y
- e) pruebas del empleo de agentes farmacológicos activos en canales de sodio regulados por voltaje en la práctica.

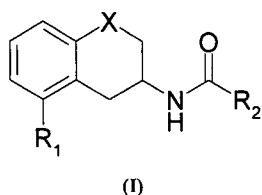
35

biodisponibilidad oral más elevada, una eliminación reducida y un volumen de distribución reducido. Sin ceñirse a ninguna teoría, se cree que la diferencia en el perfil farmacocinético se debe al hecho de que en los compuestos de la presente invención la parte derecha de la molécula es aromática mientras que este no es el caso de los compuestos conocidos.

5

### Descripción de la invención

Según la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I,



10 en la que:

X es O o CH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> es piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazopiridinilo o pirazinilo, que puede estar mono-, di- o trisustituido independientemente con R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y/o R<sub>13</sub>;

15 donde R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, ciano, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>haloalcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, ácido C<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, fenilo, fenilC<sub>1-6</sub>alquil-, fenoxi, C<sub>1-6</sub>alquilfenil-, C<sub>1-6</sub>alcoxfenil-, C<sub>1-6</sub>alquilamina, C<sub>1-6</sub>haloalquilamina, -C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, 25 -C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub> y -C(O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> es pirazinilo, fenilo, piridinilo, quinoxalinilo, triazolilo, piridonilo, naftiridinilo, pirimidinilo o quinolinilo, que puede estar mono-, di- o trisustituido independientemente con R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y/o R<sub>16</sub>;

30 donde R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>3-6</sub>alquino, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>2-6</sub>alquenoiloxi, C<sub>3-6</sub>alquinoiloxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloxi, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquiloxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo,

- C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>haloalcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, hidroxilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, ácido C<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-6</sub>alquil-sulfonilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquil-C<sub>1-6</sub>alquil-sulfonilo, fenilo, fenilC<sub>1-6</sub>alquil-, fenoxi, C<sub>1-6</sub>alquilfenil-, C<sub>1-6</sub>alcoxifenil-, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquil, -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo y -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo; y
- 10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilo, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo y C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que:  
X es O o CH<sub>2</sub>;  
R<sub>1</sub> es piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazopiridinilo o pirazinilo, que puede estar mono- o disustituido independientemente con R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y/o R<sub>13</sub>;  
donde R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, -C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo y -C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>;
- 20 R<sub>2</sub> es pirazinilo, fenilo, piridinilo, quinoxalinilo, triazolilo, piridonilo, naftiridinilo, pirimidinilo o quinolinilo, que puede estar mono- o disustituido independientemente con R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y/o R<sub>16</sub>;  
donde R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>alquinoxilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquinoxilo, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquinoxilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>haloalcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, ácido C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfónico, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfonil-, fenilo, C<sub>1-6</sub>alcoxifenilo-, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo; y
- 30 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilo y C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 En una realización R<sub>1</sub> es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo o pirazin-2-ilo.

En otra realización cualquiera de los  $R_1$  definidos anteriormente está mono-, di- o trisustituidos independientemente con  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y/o  $R_{13}$ , donde  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan independientemente entre ciano, fluoro, yodo, cloro, bromo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y todas las formas isoméricas de pentilo y hexilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *i*-butoxi, metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *i*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *i*-butilsulfonilo, *s*-butilsulfonilo, *t*-butilsulfonilo y todas las formas isoméricas de pentil- y hexilsulfonilo, metilamida, dimetilamida, *N*-etil-*N*-metilamida, etilamida, dietilamida, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

En otra realización, cualquiera de los  $R_1$  se define mono- o disustituido independientemente con  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y/o  $R_{13}$ , donde  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ , y  $R_{13}$  se seleccionan independientemente entre ciano, fluoro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, metilsulfonilo, metolamida, dimetilamida y ciclopropilo.

En una realización,  $R_1$  es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo o piridin-2-ilo, que está monosustituido con ciano, fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo o metilsulfonilo.

En otra realización,  $R_1$  es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo o piridin-2-ilo, que está disustituido con metoxi y fluoro, o dimetilamida y metoxi o metilamida y metoxi o metilo y fluoro.

En otra realización más,  $R_1$  es pirimidin-5-ilo, que está monosustituido con metilo, etilo, metoxi, etoxi, dimetilamida o ciclopropilo.

En otra realización más,  $R_1$  es pirazin-2-ilo, que está mono- o disustituido con metilo o monosustituido con hidroximetilo.

En otra realización más,  $R_1$  es piridazin-4-ilo, que está disustituido con metoxi.

En una realización,  $R_1$  es pirazol-4-ilo sustituido con metilo.

En otra realización,  $R_1$  es isoxazol-4-ilo, que está disustituido con metilo.

En otra realización más,  $R_1$  es imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo.

En una realización,  $R_2$  es pirazin-2-ilo, fenilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, quinoxalin-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 2-piridon-4-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo o quinolin-2-ilo.

En otra realización más, cualquiera de los  $R_2$  definidos anteriormente está mono-, di- o trisustituido independientemente con  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y/o  $R_{16}$ , donde  $R_{14}$  es  $NR^4R^5$ , y  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y  $C_{1-6}$ haloalquilo. En otra realización

más,  $R_{14}$  es  $NR^4R^5$ , y  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y trifluoropropilamina.

En una realización, cualquiera de los  $R_2$  definidos anteriormente está mono-, di- o  
 5 trisustituido independientemente con  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y/o  $R_{16}$ , donde  $R_{14}$  es  $-C(O)NR^4R^5$ , y  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{1-6}$ haloalquilo,  $C_{1-6}$ alcoxi $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{3-6}$ halocicloalquilo y  $C_{3-6}$ heterocicloalquilo. En otra realización,  $R_{14}$  es  $-C(O)NR^4R^5$ , y  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre pentilamida, dipropilamida, *N*-metil-*N*-butilamida, *N*-propoxipropilamida, *N*-difluorociclohexilamida,  
 10 tetrahidropiranylamida, trifluoroetilamida, trifluoropropilamida, trifluorobutilamida, *N*-trifluoroetil-*N*-metilamida y *N*-trifluoropropil-*N*-metilamida.

En otra realización más, cualquiera de los  $R_2$  definidos anteriormente está mono-, di- o trisustituido independientemente con  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y/o  $R_{16}$ , donde  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y  $R_{16}$  se seleccionan  
 15 independientemente entre fluoro, yodo, cloro, bromo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, y todas las formas isoméricas de pentilo y hexilo, metoxi, etoxi, propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *i*-butoxi, propinilo, butinilo, pentinilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, etoximetoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, propoximetoxi, propoxietoxi, propoxipropoxi, metoximetilo, metoxietili, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropil, propoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, fluorobutilo, difluorobutilo, trifluorobutilo, bromopropilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, fluoropropoxi, difluoropropoxi, trifluoropropoxi, fluorobutoxi, difluorobutoxi, trifluorobutoxi, fluoropentoxi, difluoropentoxi, trifluoropentoxi, trifluorometoximetoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoximetoxi, trifluoroetoxietoxi, trifluorometoximetilo, trifluorometoxietilo, trifluoroetoximetilo, trifluoroetoxietilo, trifluorometilamina, trifluoroetilamina, trifluoropropilamina, ácido trifluorometanosulfónico, ácido difluorometanosulfónico, ácido fluorometanosulfónico, metanosulfonilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo, fenilo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, metilamida, etilamida, propilamida, butilamida, pentilamida, dimetilamida, dietilamida, dipropilamida, *N*-metil-*N*-etilamida, *N*-metil-*N*-propilamida, *N*-metil-*N*-butilamida, *N*-metil-*N*-pentilamida, *N*-etil-*N*-propilamida, *N*-etil-*N*-butilamida, *N*-etil-*N*-pentilamida, *N*-propil-*N*-metilamida, *N*-propil-*N*-etilamida, *N*-propil-*N*-butilamida, *N*-propil-*N*-pentilamida, *N*-metoximetilamida, *N*-metoxietilamida, *N*-metoxipropilamida, *N*-metoxibutilamida, *N*-etoxietilamida, *N*-etoxipropilamida, *N*-etoxibutilamida, *N*-propoximetilamida, *N*-propoxietilamida, *N*-propoxipropilamida, *N*-propoxibutilamida, *N*-

difluorociclopropilamida, *N*-difluorociclobutilamida, *N*-difluorociclopropenilamida, *N*-  
 difluorociclohexilamida, tetrahidropiranilamida, oxetanilamida, tetrahidrofuranilamida,  
 oxepanilamida, dioxanilamida, trifluorometilamida, trifluoroetilamida,  
 trifluoropropilamida, trifluorobutilamida, *N*-trifluorometil-*N*-metilamida, *N*-trifluorometil-  
 5 *N*-etilamida, *N*-trifluorometil-*N*-propilamida, *N*-trifluoroetil-*N*-metilamida, *N*-trifluoroetil-*N*-  
*N*-etilamida, *N*-trifluoroetil-*N*-propilamida, *N*-trifluoropropil-*N*-metilamida, *N*-  
 trifluoropropil-*N*-etilamida, *N*-trifluoropropil-*N*-propilamida, oxetanilo, tetrahidrofuranilo,  
 tetrahidropiranilo, oxepanilo, dioxanilo, oxetaniloxi, tetrahidrofuraniloxi,  
 tetrahidropiraniloxi, oxepaniloxi, dioxaniloxi, oxetanilmetoxi, tetrahidrofuranilmetoxi,  
 10 tetrahidropiranilmetoxi, oxepanilmetoxi, dioxanilmetoxi, ciclopropilmetoxi,  
 ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi, ciclobutiletoxi, ciclopropiloxi, ciclopropiloxi,  
 ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, pirrolidinilo, pirrolidinil-carbonilo, tiazolilo,  
 tiazolilmetoxi, tiazoliletoxi, metil-tiazolilmetoxi, metil-tiazolilmetilo, isoxazolilmetoxi,  
 isoxazoliletoxi, metil-isoxazolilmetoxi, metil-isoxazolilmetilo, imidazolilo,  
 15 imidazolilmetoxi, imidazoliletoxi, metil-imidazolilmetoxi, metil-imidazolilmetilo,  
 piridinilo, piridinilmetoxi, piridiniletoxi, metil-piridinilmetoxi, metil-piridinilmetilo,  
 pirazinilo, pirazinilmetoxi, piraziniletoxi, metilpirazinilmetoxi y metilpirazinilmetilo.

En otra realización, cualquiera de los R<sub>2</sub> definidos anteriormente está mono- o disustituido  
20 independientemente con R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y/o R<sub>16</sub>, donde R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan  
independientemente entre cloro, metilo, *n*-butilo, *i*-butilo, metoxi, etoxi, *i*-propoxi, *n*-  
butoxi, *i*-butoxi, butinilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, propoxietoxi, metoxietilo,  
trifluorometoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, fluoropropoxi, difluoropropoxi,  
trifluoropropoxi, trifluoroetoxietoxi, trifluoroetoximetilo, trifluoropropilamina, ácido  
25 trifluorometanosulfónico, butanosulfonilo, fenilo, ciclopentilsulfonilo, pentilamida,  
dipropilamida, *N*-metil-*N*-butilamida, *N*-propoxipropilamida, *N*-difluorociclohexilamida,  
tetrahidropiranilamida, trifluoroetilamida, trifluoropropilamida, trifluorobutilamida, *N*-  
trifluoroetil-*N*-metilamida, *N*-trifluoropropil-*N*-metilamida, tetrahidrofuranilo,   
tetrahidropiranilo, oxetanilmetoxi, tetrahidrofuranilmetoxi, tetrahidropiranilmetoxi,  
30 dioxanilmetoxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, pirrolidinil-carbonilo,  
tiazolilmetoxi, metil-isoxazolilmetoxi, metil-imidazolilmetoxi, piridinilmetoxi y  
pirazinilmetoxi.

En otra realización de la invención, tanto R<sub>1</sub> como R<sub>2</sub> son piridinilo. En una realización de la invención, tanto R<sub>1</sub> como R<sub>2</sub> son pirimidinilo. En una realización, R<sub>1</sub> es piridinilo y R<sub>2</sub> es pirimidinilo. En otra realización, R<sub>1</sub> es pirimidinilo y R<sub>2</sub> es piridinilo. En otra

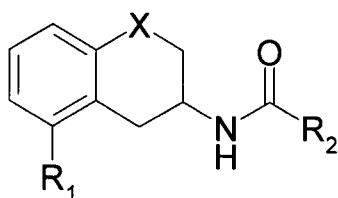
realización más,  $R_1$  es piridinilo y  $R_2$  es fenilo. En una realización,  $R_1$  es pirazolilo y  $R_2$  es fenilo.

En otra realización, se refiere a compuestos de fórmula I, en la que X es O.

5 En una realización, se refiere a compuestos de fórmula I, en la que X es  $\text{CH}_2$ .

Para no dar lugar a dudas, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos incluidos dentro del alcance de la fórmula I como se definió anteriormente.

10 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia)



(Ia)

en la que

X es O o  $\text{CH}_2$ ;

$R_1$  es un anillo heterocíclico aromático o no aromático que no sea piperazinilo ni

15 piperidinilo, pudiendo dicho anillo heterocíclico estar mono-, di- o trisustituido con  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y/o  $R_{13}$ ;

donde  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y/o  $R_{13}$  es/son

$\text{C}_{1-6}$  alquilo;  $\text{C}_{3-6}$  cicloalquilo;  $\text{C}_{3-6}$  cicloalcoxi; halógeno;  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CN}$ ; OH;  $\text{C}_{1-6}$  alcoxi;  $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CF}_3$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CHF}_2$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}_2\text{F}$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ;  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}_3$ ;  $\text{SO}_3(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}_3$ ;  $\text{SO}_3\text{CF}_3$ ;  $\text{SO}_2\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ ; fenilo; fenil- $\text{C}_{1-6}$  alquilo; fenoxi;  $\text{C}_{1-6}$  alquilfenilo;  $\text{C}_{1-6}$  alcoxifenilo;  $\text{C}_{1-6}$  haloalcoxifenilo;  $\text{C}_{1-6}$  haloalquilfenilo;

$R_2$  es un anillo A aromático o no aromático, que opcionalmente contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, pudiendo dicho anillo estar fusionado a otro o a otros dos anillos aromáticos o no aromáticos B y/o C, conteniendo dicho anillo o anillos B y/o C opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, pudiendo dicho anillo o anillos A, B, y/o C estar mono-, di- o trisustituidos con  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y/o  $R_{16}$ ;

donde  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y/o  $R_{16}$  es/son independientemente

30  $\text{C}_{1-6}$  alquilo;  $\text{C}_{3-6}$  cicloalquilo;  $\text{C}_{3-6}$  cicloalcoxi;  $\text{C}_{3-6}$  cicloalquil- $\text{C}_{1-6}$  alcoxi; halógeno;  $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CN}$ ; OH;  $\text{C}_{1-6}$  alcoxi;  $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CF}_3$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CHF}_2$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}_2\text{F}$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ;  $\text{O}_{0-1}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ;  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}_3$ ;  $\text{SO}_3(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}_3$ ;

- SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>; SO<sub>2</sub>NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>; fenilo; fenil-C<sub>1-6</sub> alquilo; fenoxi; C<sub>1-6</sub> alquilfenilo; C<sub>1-6</sub> alcoxifenilo; C<sub>1-6</sub> haloalcoxifenilo; C<sub>1-6</sub> haloalquilfenilo; un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde el o los sustituyentes se seleccionan entre C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, fenil-C<sub>1-6</sub> alquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>23</sub>, y COR<sub>22</sub>; un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S donde el o los sustituyentes se seleccionan entre C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo y fenil-C<sub>1-6</sub> alquilo; o COR<sub>22</sub>;
- donde R<sub>20</sub> es H, C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-6</sub> cicloalquilo;
- 10 R<sub>21</sub> es H, C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>3-6</sub> cicloalquilo; y
- R<sub>22</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, CF<sub>3</sub>, NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, fenilo, un anillo heteroaromático que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S o un anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- y R<sub>23</sub> es H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo o fenilo-C<sub>1-6</sub> alquilo,
- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para no dar lugar a dudas, se sobreentenderá que cuando en esta especificación se califique a un grupo como “definido previamente”, “previamente definido” o “definido anteriormente” dicho grupo abarca la primera definición que aparezca y la más amplia, así

20 como también todas y cada una de las otras definiciones de dicho grupo.

Para no dar lugar a dudas, se sobreentenderá que en esta especificación “C<sub>1-6</sub>” representa un grupo carburo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, el término “alquilo” incluye

25 grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada y puede ser, pero sin limitarse a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo o *i*-hexilo. El término C<sub>1-4</sub>alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y puede ser, pero no se limita a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo o *t*-butilo. El término “C<sub>0</sub>” en C<sub>0-4</sub>alquilo se refiere a una situación en la que no hay ningún átomo de carbono

30 presente.

En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, el término “alquenilo” incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada con al menos un doble enlace entre los carbonos y puede ser, pero no se limita a, propenilo, butenilo o pentenilo.

En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo" incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada con al menos un triple enlace entre los carbonos y puede ser, pero no se limita a, propinilo, butinilo o pentinilo.

El término "C<sub>3-6</sub>alquiniloxi" incluye butiniloxi.

5

El término "alcoxi", a no ser que se indique lo contrario, se refiere a radicales de la fórmula general -O-R, en la que R se selecciona de un radical hidrocarbonado. El término "alcoxi" puede incluir, pero no se limita a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *t*-butoxi o isobutoxi.

- 10 El término "C<sub>1-4</sub>alcoxialcoxi" puede incluir, pero no se limita a, metoximetoxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, etoximetoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, propoximetoxi, propoxietoxi y propoxipropoxi.

- 15 En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados monocíclico, bicíclico o puenteado, que puede ser aromático. El término "C<sub>1-6</sub>cicloalquilo" puede ser, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o cuando sea aromático puede ser fenilo o naftilo.

- 20 El término "C<sub>1-6</sub>cicloalquiloxi" puede ser, pero no se limita a, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

El término "C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi-" puede ser, pero no se limita a, ciclopropilmetoxi, ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilpropoxi o ciclohexilbutoxi.

- 25 En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o puenteado, que puede ser aromático, con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S. El término "C<sub>1-6</sub>heterocicloalquilo" puede ser, pero no se limita a, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo o dioxanilo, o cuando sea aromático puede ser oxazolilo, isoxazolilo, furilo, tiofenilo, 30 pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, piridonilo o benzotienilo. El heteroarilo también puede ser quinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, isoquinolinilo o tiazolilo.

El término "C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi" puede incluir, pero no se limita a, metil-imidazolilmetoxi o etil-pirrolidinilmetoxi.

- 35 El término "halo" o "halógeno" se refiere a radicales de flúor, cloro, bromo y yodo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo conformado por

- N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,  
5 4-Butoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]benzamida,  
4-{[(2*R*)-8-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamoil} fenil  
trifluorometanosulfonato,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-2-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,  
10 *N*-[(2*R*)-8-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-  
(trifluorometoxi)benzamida,  
Trifluorometanosulfonato de 4-{[(2*R*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-  
tetrahidronaftalen-2-il]carbamoil} fenilo,  
5-Metil-*N*-[(2*R*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2-fenil-2*H*-  
15 1,2,3-triazol-4-carboxamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-  
(trifluorometoxi)benzamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-  
(trifluorometoxi)benzamida,  
20 Trifluorometanosulfonato de 4-{[(2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-  
tetrahidronaftalen-2-il]carbamoil} fenilo,  
*N*-[(2*R*)-8-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-  
trifluoroetoxi)nicotinamida,  
*N*-[(2*R*)-8-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(3,3,3-  
25 trifluoropropoxi)nicotinamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,  
6-(Ciclopentiloxi)-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,  
2,4-Dimetoxi-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]benzamida,  
5-Metil-2-fenil-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-  
30 carboxamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-  
trifluoropropoxi)nicotinamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
35 6-(Ciclopentiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
2,4-Dimetoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]benzamida,

5-Metil-2-fenil-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

6-Isobutoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-Etoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

5 6-(2,2-Difluoroetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-[2-Fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

2-(Ciclopentiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirimidin-5-carboxamida,

10 6-(Ciclobutiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-(Ciclopropilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

*N*-[(2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-isopropoxinicotinamida,

15 6-(2,2-Difluoroetoxi)-*N*-[(2*R*)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,

2-(Ciclopentiloxi)-*N*-[(2*R*)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]pirimidin-5-carboxamida y

6-(Butilsulfonil)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-Cloro-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

20 2-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirimidin-5-carboxamida,

5-Metoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida,

5-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida,

25 *N*-[(2*R*)-8-(3-Fluoropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-isopropoxinicotinamida,

*N*-[(2*R*)-8-(3-Fluoropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]quinoxalin-2-carboxamida,

5-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida,

30 *N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazin-2-carboxamida,

5-Metoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-1,8-naftiridin-2-carboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-1,5-naftiridin-2-carboxamida,

35 2-Metil-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-1,6-naftiridin-3-carboxamida,

- N*-[(3*S*)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazin-2-carboxamida,  
5 *N*-Metoxi-*N*-[(3*S*)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
2-Isobutil-5-metil-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida,  
10 6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
15 *N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
20 6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
25 *N*-[(3*S*)-5-(2-fluoropiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-isopropoxinicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-Fluoropiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]quinoxalin-2-carboxamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]quinolin-2-carboxamida,  
30 6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(3-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(6-Fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-isopropoxinicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(3-Metilpiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(6-Fluoropiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
35 6-(2,4-Dimetoxifenil)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,

6-Isopropoxi-*N*-[(2*S*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,

5 *N*-[(2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-isopropoxinicotinamida,

*N*-[(2*R*)-8-Piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,

6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

10 *N*-[(3*S*)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,

6-Isopropoxi-*N*-[(2*R*)-8-piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-metoxipirazin-2-carboxamida,

15 *N*-[(3*S*)-5-Piridazin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-Piridazin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,

20 6-Isopropoxi-*N*-[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,

5-Metoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida,

*N*-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,

25 *N*-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

30 *N*-[(2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-carboxamida,

35 *N*-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-carboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

2-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida,

5 *N*-[(3*S*)-5-(2-Etoxipirazin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

6-(Ciclobutiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

10 *N*-[(3*S*)-5-(2-Etilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3-fluoropropoxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,

15 *N*-[(3*S*)-5-(3,6-Dimetoxipiridazin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(6-Metilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

20 6-(3-Fluoropropoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-(3-Fluoropropoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

25 2-Isopropoxi-*N*-[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]isonicotinamida,

2-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]isonicotinamida,

30 6-(Ciclobutiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-(Ciclobutiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

2-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]isonicotinamida,

35 *N*-[(3*S*)-5-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3-fluoropropoxi)nicotinamida,

- N*-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,
- N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dipropilpiridin-2,5-dicarboxamida,
- 5 *N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3-metilbutil)piridin-(2,5-dicarboxamida,
- N*<sup>2</sup>-Isobutil-*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metilpiridin-2,5-dicarboxamida,
- N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)nicotinamida,
- 10 *N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)nicotinamida,
- 6-[(5-Metilisoxazol-3-il)metoxi]-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 15 6-[(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi]-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 6-(Ciclopentilsulfonil)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(piridin-2-ilmetoxi)nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(piridin-3-ilmetoxi)nicotinamida,
- 20 6-(Pirazin-2-ilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoxi)nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-2-ilmetoxi)nicotinamida,
- 25 *N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)nicotinamida,
- 6-(But-2-in-1-iloxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- 30 6-(2-Metoxietoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 6-(Oxetan-2-ilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 6-{[(2*R*)-2-Metoxipropil]oxi}-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 35 *N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,

$N^5$ -[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]- $N^2$ -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2,5-dicarboxamida,

$N^5$ -[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida,

5  $N^5$ -[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,

$N$ -[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)pirazin-2-carboxamida,

10  $N$ -[(3*S*)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,

$N$ -[(3*S*)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida,

$N$ -[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida,

15 6-(2-Metoxietoxi)- $N$ -[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

2-(2-Metoxietil)-5-metil- $N$ -[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

6-(Oxetan-2-ilmetoxi)- $N$ -[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

20 6-(2-Metoxietoxi)- $N$ -[(3*S*)-5-(2-metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-(2-Metoxietoxi)- $N$ -[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-(2-Metoxietoxi)- $N$ -[(3*S*)-5-(3-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

25  $N$ -[(3*S*)-5-(6-Fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida,

$N$ -[(2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida,

30  $N$ -[(2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,

$N$ -[(2*R*)-8-Piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida,

$N$ -[(2*R*)-8-(6-Metilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)pirimidin-5-carboxamida,

35 1-Butil- $N$ -[(3*S*)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-(tetrahydrofuran-3-iloxi)pirimidin-5-carboxamida,

1-Butil-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida,

5 *N*-[(3*S*)-5-(6-Fluoro-5-metilpiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida,

1-Butil-*N*-[(3*S*)-5-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida,

10 *N*-[(3*S*)-5-(6-Fluoro-5-metilpiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)pirimidin-5-carboxamida,

*N*-[(2*S*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,

15 *N*-[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida,

20 *N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)nicotinamida,

*N*-[(2*R*)-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)nicotinamida,

*N*-[(2*R*)-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida,

25 *N*-[(2*R*)-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoxi)nicotinamida,

*N*-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

30 *N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

6-(1,4-Dioxan-2-ilmetoxi)-*N*-[(2*R*)-8-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,

6-(1,4-Dioxan-2-ilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

35 6-(1,4-Dioxan-2-ilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

- $N^5$ -[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,  
6-(But-2-in-1-iloxi)- $N$ -[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,
- 5  $N$ -[(3*S*)-5-Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,  
 $N^2$ -(4,4-difluorociclohexil)- $N^5$ -[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]piridin-2,5-dicarboxamida,  
 $N^5$ -[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]- $N^2$ -(4,4,4-
- 10 trifluorobutil)piridin-2,5-dicarboxamida,  
 $N$ -[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]isonicotinamida,  
 $N^2$ -Metil- $N^5$ -[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- 15  $N^5$ -[(3*S*)-5-(2-Etilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,  
 $N$ -{(3*S*)-5-[6-(Metilsulfonil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il}-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,  
 $N$ -[(3*S*)-5-(6-Cianopiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-
- 20 trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,  
 $N$ -[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,  
 $N$ -[(3*S*)-5-(2-Etilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,
- 25  $N^5$ -[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,  
 $N$ -[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,  
6-(Ciclopentilsulfonil)- $N$ -[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-
- 30 il]nicotinamida,  
 $N$ -[(3*S*)-5-(6-Metilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,  
 $N^5$ -[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- 35 6-(2-Isopropoxietoxi)- $N$ -[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

- 6-(2-Isopropoxietoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- N*<sup>2</sup>-(3-Isopropoxipropil)-*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]piridin-2,5-dicarboxamida,
- 5 *N*<sup>2</sup>-(3-Isopropoxipropil)-*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,
- 10 *N*-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]isonicotinamida,
- N*<sup>2</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- 15 *N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]nicotinamida,
- 20 *N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]pirimidin-5-carboxamida,
- N*<sup>2</sup>-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- 25 *N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*<sup>2</sup>-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida,
- 30 *N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]pirimidin-5-carboxamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]pirimidin-5-carboxamida,
- 35 *N*-[(3*S*)-5-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]nicotinamida,

2-Metoxi-*N,N*-dimetil-5-[(3*S*)-3-({[6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]carbonil} amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]nicotinamida,

5 5-[(3*S*)-3-({[6-Isopropoxipiridin-3-il]carbonil} amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N*-metilnicotinamida,

2-Metoxi-*N*-metil-5-[(3*S*)-3-({[6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]carbonil} amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]nicotinamida,

10 5-[(3*S*)-3-({[6-Isopropoxipiridin-3-il]carbonil} amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N,N*-dimetilnicotinamida,

2-Metoxi-*N,N*-dimetil-5-[(3*S*)-3-({[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]carbonil} amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]nicotinamida,

*N,N*-dimetil-5-[(3*S*)-3-({[6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-il]carbonil} amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]pirimidin-2-carboxamida,

15 *N*-{(3*S*)-5-[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il}-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

6-(3-Fluoropropoxi)-*N*-{(3*S*)-5-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il}nicotinamida,

20 *N*-{(3*S*)-5-[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il}-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida y

*N*-{(3*S*)-5-[5-(Hidroximetil)pirazin-2-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il}-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Para no dar lugar a dudas, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos específicos mencionados anteriormente.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula **I** o **Ia** como se definieron anteriormente en la presente, así como a sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales  
30 para utilizar en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula **I** o **Ia**.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido, por ejemplo una sal con un ácido inorgánico u orgánico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la  
35 invención es una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo o una sal con una base orgánica.

Otras sales farmacéuticamente aceptables y los métodos para preparar estas sales, se

pueden encontrar en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (18.<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Co.).

Los compuestos de la presente invención también pueden existir como solventes, hidratos solvatados o cocristales.

- 5 Los compuestos de la invención pueden exhibir tautomería. Todas las formas tautómeras y las mezclas de estas están incluidas dentro del alcance de la invención.

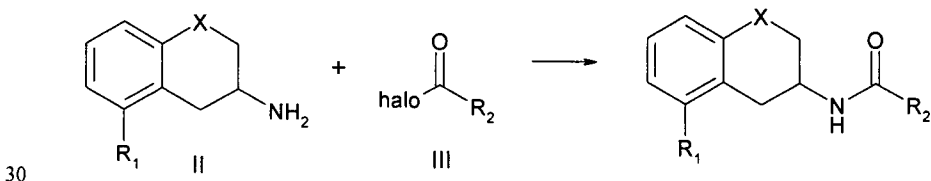
- Los compuestos de la invención también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden exhibir isomería óptica y/o diastereoisomería. Los
- 10 diastereoisómeros se pueden separar utilizando técnicas convencionales, p. ej., cromatografía o cristalización fraccionada. Los diferentes estereoisómeros se pueden aislar por separación de una mezcla racémica o de otro tipo de los compuestos utilizando técnicas convencionales, p. ej., cristalización fraccionada o HPLC. Como alternativa, los isómeros ópticos deseados se pueden obtener por reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en
- 15 condiciones que no causen racemización o epimerización, o por derivatización, por ejemplo, con un ácido homoquiral seguida por la separación de los ésteres diastereómeros mediante medios convencionales (p. ej., HPLC, cromatografía sobre sílice). Todos los estereoisómeros se incluyen dentro del alcance de la invención.

- 20 Los compuestos de la presente invención han sido nombrados con ayuda de un programa informático (ACDLabs 8.0/9.0 Nomenclatura (IUPAC)).

### Proceso

- Otro objeto de la invención se refiere a los procesos (a), (b), (c), (d) o (e) para la
- 25 preparación de compuestos de fórmula general I o Ia y sales de estos.

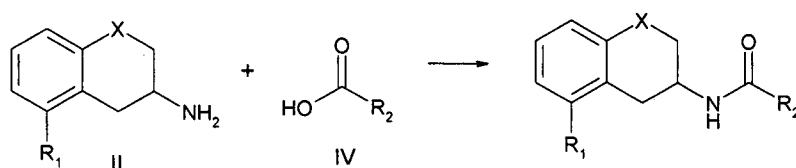
(a) Acilación de un compuesto de fórmula II, con un reactivo acilante tal como un compuesto de fórmula III, en la que halo es fluoro, cloro o bromo, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y X son como los definidos en la fórmula I o Ia.



La reacción se puede llevar a cabo utilizando un reactivo acilante adecuado tal como un cloruro de acilo, en un solvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo, tolueno o acetonitrilo a una temperatura de entre -20 °C y la temperatura de reflujo. La reacción se ve favorecida por la presencia de una base. Una base adecuada puede ser una base amínica

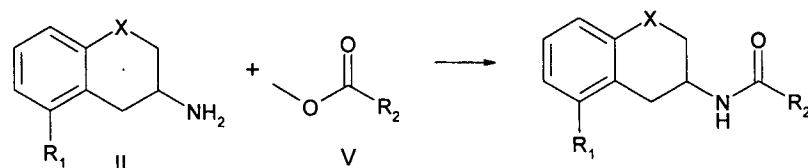
orgánica tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o tetrametilguanidina o un carbonato o hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio. La  
 5 reacción se puede beneficiar de la presencia de 4-dimetilaminopiridina.

(b) Acilación de un compuesto de fórmula II, con un ácido carboxílico IV adecuado, en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y X son como los definidos en la fórmula I o Ia.



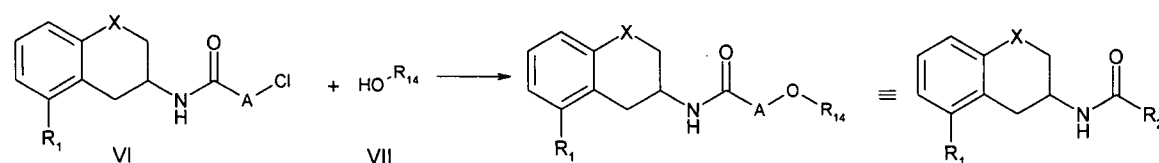
10 La transformación se puede llevar a cabo utilizando un reactivo activante adecuado tal como hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o *N,N'*-carbonildiimidazol con una base adecuada tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado tal como dimetilformamida, acetonitrilo o diclorometano a una temperatura de entre -20 °C y la temperatura de reflujo.

15 (c) Acilación de un compuesto de fórmula II, con un éster V de un ácido carboxílico adecuado, en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y X son como los definidos en la fórmula I o Ia.



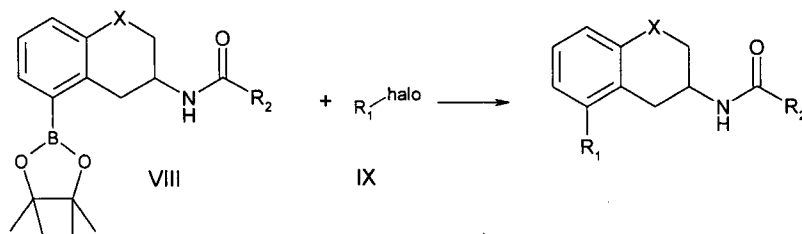
20 La transformación se puede llevar a cabo utilizando un reactivo activante adecuado tal como trimetilaluminio en un solvente adecuado tal como tolueno, diclorometano o dicloroetano a una temperatura de entre 0 y 80 °C.

d) Alcoxilación de un heterociclo clorado de fórmula VI (en la que A es un anillo pirimidina o pirazina), utilizando un alcohol VII adecuado en presencia de una base fuerte, en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{14}$  y X son como los definidos en la fórmula I o Ia.



La transformación se puede llevar a cabo utilizando una base fuerte adecuada tal como *tert*-butoxido de potasio o hidruro sódico en un solvente orgánico polar aprótico adecuado tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida a una temperatura de entre 0 y 65 °C.

e) Arilación de un tetralinborato o cromanborato VIII con una halopiridina, halopirimidina o halopirazina IX adecuada, en la que halo es bromo o cloro (reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki), en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y X son como los definidos en la fórmula I o Ia.



- 5 La transformación se puede llevar a cabo utilizando un catalizador de paladio adecuado tal como el complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II), diclorometano o dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) y una base inorgánica tal como carbonato de potasio o fosfato de potasio. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado tal como isopropanol o dioxano, que a su vez puede contener agua, a  
10 una temperatura de entre 80 y 150 °C, opcionalmente en un sintetizador microondas.

La protección y desprotección de los grupos funcionales puede tener lugar antes o después de cualquiera de los pasos de reacción descritos anteriormente en la presente.

- Los grupos protectores se pueden eliminar conforme a las técnicas con las cuales estarán  
15 familiarizados los expertos en la materia y que se describen posteriormente en la presente. El uso de grupos protectores se describe en detalle en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis" 3.<sup>a</sup> edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

- 20 Los expertos en la materia se darán cuenta de que para obtener compuestos de la invención de manera alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos individuales del proceso mencionados en la presente se pueden realizar en un orden diferente y/o las reacciones individuales se pueden realizar en una etapa diferente de la ruta general (es decir, se pueden agregar sustituyentes y/o realizar transformaciones químicas de intermedios  
25 diferentes a los asociados precedentemente en la presente con una reacción particular). Esto dependerá entre otras cosas de factores como la naturaleza de los otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios clave y la estrategia de grupos protectores que se va a adoptar (si es que se va adoptar alguna). Obviamente, el tipo de reacción química a realizar influirá en la elección del reactivo que se usa en dichos  
30 pasos de la síntesis, la necesidad y el tipo de grupos protectores que se emplean, y la secuencia para llevar a cabo la síntesis.

Los expertos en la materia también se darán cuenta de que, aunque ciertos derivados protegidos de los compuestos de fórmula I, los cuales se pueden preparar antes de una etapa final de desprotección, puede que no posean actividad farmacológica como tales, pueden ser administrados por vía parenteral u oral y posteriormente ser metabolizados en el organismo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por consiguiente, dichos derivados se pueden describir como “profármacos”. Además, ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula I. Todos los profármacos de los compuestos de fórmula I se incluyen en el alcance de la invención.

10

### Intermedios

Otra realización de la invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo conformado por

- Trifluorometanosulfonato de (3*S*)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il,
- 15 (3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-piridin-4-ilcroman-3-amina,  
(3*S*)-5-Piridin-4-ilcroman-3-amina,  
(2*R*)-8-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-piridin-3-ilcroman-3-amina,  
(3*S*)-5-Piridin-3-ilcroman-3-amina,
- 20 (3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-piridin-2-ilcroman-3-amina,  
(3*S*)-5-Piridin-2-ilcroman-3-amina,  
(2*R*)-*N,N*-Dibencil-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2*R*)-8-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2*R*)-*N,N*-Dibencil-8-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,
- 25 (2*R*)-8-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina,  
(3*S*)-5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina,  
Ácido [(7*R*)-7-(dibencilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]borónico,
- 30 (2*R*)-*N,N*-Dibencil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(2-fluoropiridin-4-il)croman-3-amina,  
(3*S*)-5-(2-Fluoropiridin-4-il)croman-3-amina,  
(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(2-metoxipiridin-4-il)croman-3-amina,
- 35 (3*S*)-5-(2-Metoxipiridin-4-il)croman-3-amina,  
(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(3-metilpiridin-4-il)croman-3-amina,  
(3*S*)-5-(3-Metilpiridin-4-il)croman-3-amina,

- (3S)-5-(3,6-Dimetoxipiridazin-4-il)croman-3-amina,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-(6-metilpirazin-2-il)croman-3-amina,  
(3S)-5-(6-Metilpirazin-2-il)croman-3-amina,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-(3,5-dimetilpirazin-2-il)croman-3-amina,  
5 (3S)-5-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)croman-3-amina,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilcroman-3-amina,  
(3S)-5-Imidazo[1,2-a]piridin-6-ilcroman-3-amina,  
(2R)-8-(3-Fluoropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2R)-*N,N*-Dibencil-8-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
10 (2R)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2R)-*N,N*-Dibencil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2R)-8-(6-Metilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2R)-*N,N*-Dibencil-8-piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2R)-8-Piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
15 (2S)-*N,N*-Dibencil-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2S)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2R)-*N,N*-Dibencil-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2R)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2R)-*N,N*-Dibencil-8-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
20 (2R)-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(5-Cloropirazin-2-il)metanol,  
Ácido 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico,  
Ácido 6-(butiltio)nicotínico,  
6-(Butilsulfonil)nicotinato de metilo,  
25 Ácido 6-isobutoxinicotínico,  
Ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)nicotínico,  
Ácido 6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]nicotínico,  
Ácido 2-(ciclopentiloxi)pirimidin-5-carboxílico,  
Ácido 6-(ciclobutiloxi)nicotínico,  
30 Ácido 6-(ciclopropilmetoxi)nicotínico,  
Ácido 2-isopropoxipirimidin-5-carboxílico,  
Ácido 6-(3-fluoropropoxi)nicotínico,  
Ácido 5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazin-2-carboxílico,  
Ácido 6-(dipropilcarbamoil)nicotínico,  
35 Ácido 6-[(3-metilbutil)carbamoil]nicotínico,  
Ácido 6-[isobutil(metil)carbamoil]nicotínico,  
6-[(3,3,3-Trifluoropropil)carbamoil]nicotinato de metilo,

Otras enfermedades que podrían ser tratadas con los compuestos de la invención son, pero no se limitan a, migraña, prurito, fibromialgia, tinnitus y epilepsia.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con otros compuestos, especialmente con compuestos terapéuticamente activos.

Los compuestos de la presente invención se pueden, por ejemplo, combinar con uno o más de los siguientes compuestos terapéuticamente activos:

inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol,  
10 tentoprazol, pantoprazol, esomeprazol, revaprazan o sorprazan.

Por lo tanto, una realización de la invención se refiere a una combinación en la que un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o éster hidrolizable *in vivo*, solvatos, solvatos hidratados, hidratos o cocristales de este, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o  
15 (Ia) se administra con otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos, a la vez, simultáneamente, secuencialmente o por separado, seleccionados entre los siguientes:

- (i) antidepresivos como agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona,  
20 paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteón, reboxetina, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- (ii) antipsicóticos atípicos incluidos, por ejemplo, la quetiapina e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de esta;
- 25 (iii) antipsicóticos incluidos, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona,  
30 tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- (iv) ansiolíticos, incluidos, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam,  
35 difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam,

- reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- (v) anticonvulsivos incluidos, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- 5 (vi) terapias contra el Alzheimer incluidos, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- (vii) terapias contra el Parkinson incluidos, por ejemplo, deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de la MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de la compP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina,
- 10 antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- (viii) terapias contra la migraña incluidos, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida,
- 15 naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán, y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- (ix) terapias contra los accidentes cerebrovasculares incluidos, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodil y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- 20 (x) terapias contra la incontinencia urinaria incluidos, por ejemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina, tolterodina y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- (xi) terapias contra el dolor neuropático, incluidos, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablina y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- 25 (xii) terapias contra el dolor nociceptivo como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- (xiii) moduladores de GABA<sub>b</sub> tales como baclofeno y equivalentes, y sales y metabolitos farmacéuticamente activos de este;
- 30 (xiv) antagonistas de los receptores de glutamato y equivalentes, y sales y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- (xv) terapias contra el insomnio, incluidos, por ejemplo, agomelatina, alobarbital, alonimida, amobarbital, benzoctamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina,
- 35 meclocualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteon, roletamida, triclofos, secobarbital,

zaleplón, zolpidem y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos;

(xvi) estabilizadores del estado de ánimo incluidos, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilo y equivalentes, e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de estos.

Tales productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en la presente y el otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos dentro de intervalos de dosificación terapéuticamente activos y/o en la dosis descrita en la publicación de referencia.

Una realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I o Ia, como los definidos anteriormente, o a cualquiera de los compuestos específicos mencionados anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquiera de las sales específicas mencionadas para estos compuestos, para usar en terapia.

Otra realización se refiere al uso de compuestos de fórmula I o Ia, como los definidos anteriormente, o a cualquiera de los compuestos específicos mencionados anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquiera de las sales específicas mencionadas para estos compuestos, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor.

Otra realización se refiere al uso de compuestos de fórmula I o Ia, como los definidos anteriormente, o a cualquiera de los compuestos específicos mencionados anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquiera de las sales específicas mencionadas para estos compuestos, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor nociceptivo, dolor visceral, dolor inflamatorio y/o dolor neuropático central o periférico agudo o crónico.

Una realización se refiere a un método de tratamiento del dolor o dolor nociceptivo, dolor visceral, dolor inflamatorio y/o neuropático central o periférico agudo o crónico en un paciente que padece, o que corre el riesgo de padecer, dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuesto de fórmula I o Ia como los definidos anteriormente, o cualquiera de los compuestos específicos mencionados anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquiera de las sales específicas mencionadas para estos compuestos, o una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos.

Un agente para el tratamiento del dolor, o dolor nociceptivo, dolor visceral, dolor inflamatorio y/o neuropático central o periférico agudo o crónico, que comprende como principio activo uno de los compuestos de fórmula I o Ia como los definidos anteriormente, o cualquiera de los compuestos específicos mencionados anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquiera de las sales específicas mencionadas para los compuestos, o una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos.

### **Composiciones farmacéuticas**

Normalmente, los compuestos de la invención se administrarán por vía oral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intranasal, por inhalación o por cualquier otra vía parenteral, en forma de preparados farmacéuticos que comprenden el principio activo como una base libre o como una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico atóxica, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y del paciente a ser tratado, así como también de la vía de administración, las composiciones se pueden administrar en diferentes dosis.

Una realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o Ia como el definido anteriormente, junto con uno o más diluyentes, excipientes y/o portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

Otra realización se refiere a dicha composición farmacéutica, para usar en el tratamiento del dolor o dolor nociceptivo, dolor visceral, dolor inflamatorio y/o dolor neuropático central o periférico agudo o crónico.

Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de seres humanos se encuentran entre aproximadamente 0.005 y 25.0 mg/kg de peso corporal para la administración oral y entre aproximadamente 0.005 y 10.0 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral. Un ejemplo de los intervalos de dosis diaria de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de seres humanos es de entre aproximadamente 0.005 y 10.0 mg/kg de peso corporal para la administración oral y de entre aproximadamente 0.005 y 5.0 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral.

Los compuestos de la invención también pueden presentar la ventaja de que pueden ser más eficaces, menos tóxicos, tener un rango de actividad más amplio, ser más potentes, tener una acción más prolongada, producir menos efectos secundarios, ser más fácilmente

absorbidos o tener otras propiedades farmacológicas útiles en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

5

### **Ejemplos**

#### **Métodos generales**

Los materiales de partida utilizados se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con los procedimientos bibliográficos.

10

Los espectros de masas se registraron en uno de los siguientes instrumentos:

15

A) Un sistema LC-MS constituido por un HPLC Waters Alliance 2795, un detector de haz de diodos Waters PDA 2996, un detector Sedex 85 ELS y un espectrómetro de masas cuadrupolo ZQ simple. El espectrómetro de masas estaba equipado con una fuente iónica

20

por electronebulización (ES) que operaba en modo de iones positivos o negativos. El voltaje capilar se ajustó a 3.2 kV y el voltaje focal a 30 V, respectivamente. El espectrómetro de masas realizó un barrido entre  $m/z$  100-700 con un tiempo de barrido de 0.3 s. El detector de haz de diodos realizó un barrido desde 200 a 400 nm. La temperatura del detector ELS se ajustó a 40°C y la presión se ajustó a 1.9 bares. La separación se realizó en una columna C8 X-Terra MS, de 3.0 mm x 50 mm, 3.5  $\mu$ m (de Waters), con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se aplicó un gradiente lineal que partía de un 100% de A (A: acetato de amonio 10 mM en 5% de acetonitrilo o ácido fórmico 8 mM en 5% de acetonitrilo) y terminaba en un 100% de B (B: acetonitrilo). La temperatura del horno de la columna se fijó a 40 °C.

25

B) Un sistema LC-MS conformado por un administrador de muestras Waters 2777C, una bomba binaria Waters de 1525  $\mu$ , un horno de columnas Waters 1500, un espectrómetro de masas cuadrupolo ZQ simple Waters, un detector de haz de diodos Waters PDA 2996 y un detector ELS Sedex 85. El espectrómetro de masas se configuró con una fuente de iones de ionización química a la presión atmosférica (APCI) que estaba equipada además con un dispositivo de fotoionización a presión atmosférica (APPI). El espectrómetro de masas realizaba un barrido en el modo positivo, cambiando entre modo APCI y APPI. Se fijó el intervalo de masas  $m/z$  120-800 con un tiempo de barrido de 0.3 s. El reflector de APPI y la corona de APCI se fijaron a 0.86 kV y 0.80 A, respectivamente. Además, la temperatura de desolvatación (300°C), el gas de desolvatación (400 L/h) y el gas del cono (5 L/h) se mantuvieron constantes para ambos modos APCI y APPI. La separación se realizó utilizando una columna C18 Gemini, de 3.0 mm x 50 mm, 3  $\mu$ m, (de Phenomenex) con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se utilizó un gradiente lineal que partía de un 100% de A

35

(A: acetato de amonio 10 mM en metanol al 5%) y terminaba en un 100% de B (metanol). La temperatura del horno de la columna se fijó a 40 °C.

C) Un sistema LC-MS constituido por HPLC Waters Alliance 2795 HPLC y un detector Waters Micromass ZQ que operaba a 120°C. El espectrómetro de masas estaba equipado con una fuente iónica por electronebulización (ESI) que operaba en modo de iones positivos o negativos. El espectrómetro de masas realizaba un barrido entre  $m/z$  100-1000 con un tiempo de barrido de 0.3 s. El sistema LC utilizado era un 75% de acetonitrilo y un 25% de una solución de ácido fórmico al 0.1% en agua.

D) Un sistema Agilent HP1100 constituido por un microdesgasificador a vacío G1322A, una bomba binaria G1312A, un automuestreador G1367 pocillo-placa, un compartimiento de columna termostático G1316A, un detector de haz de diodos G1315C y un espectrómetro de masas G1978B. El espectrómetro de masas se configuró con una fuente de iones de ionización química a la presión atmosférica (APCI) que operaba en modo de iones positivos y negativos. La corona de APCI se fijó a 5.0  $\mu$ A. El voltaje capilar se fijó a 2.0 kV. Además, la temperatura de desolvatación (350°C), gas de desolvatación (5 L/min). El espectrómetro de masas realizó un barrido entre  $m/z$  100-1000. La columna utilizada fue una C18 Gemini, 3.0 x 50, 3  $\mu$ m (de Phenomenex), con una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. La temperatura del horno de la columna se fijó a 40 °C. El detector de haz de diodos realizó un barrido de 200 nm a 400 nm. El método de purificación constaba de dos o tres partes: en primer lugar se aplicó un lavado de la columna durante 3 minutos (esta parte es opcional), en segundo lugar se analizó el blanco y finalmente se analizó la muestra. Se utilizó un gradiente lineal tanto para el blanco como para la muestra, partiendo de un 100% A (A: acetato de amonio 10 mM en acetonitrilo al 5%) y terminando en un 95 % de B (B: acetonitrilo) pasados 3.0 min, posteriormente, un 95 % de B durante una parada de 1 min en el minuto 4.0. La integración fue de 0 a 4.0 min. El análisis del blanco se sustrajo del análisis de la muestra para las longitudes de onda de 220 nm, 254 nm, 290 nm y de los cromatogramas del espectrómetro de masas en modo positivo y negativo.

La HPLC preparativa se realizó en uno de los siguientes sistemas:

A) Un sistema Waters FractionLynx con un colector automático de fracciones combinado con un automuestreador (Waters 2767), bomba de gradiente (Waters 2525), conmutador de columna (Waters CFO) y PDA (Waters 2996). Columna: C8 Xterra® Prep. MS 10  $\mu$ m OBD™ 19 x 300 mm o C8 Xterra® Prep. MS 10  $\mu$ m OBD™ 30 x 150 mm, ambas con la precolumna C8 Xterra® Prep. MS, 10  $\mu$ m, cartucho 19 x 10 mm. Se aplicó un gradiente desde un 100% de A (95% de acetato de amonio 0.1 M en agua MilliQ y 5% de acetonitrilo) hasta un 100% de B (100% de acetonitrilo) para la separación por LC con una

velocidad de flujo de 20 ml/min. El PDA realizó un barrido desde 210 hasta 350 nm. La estimulación UV determinó la recogida de fracciones.

B) Un HPLC Shimadzu LC-8A semipreparativo con un detector vis-UV Shimadzu SPD-10A equipado con una columna Waters Symmetry® (C18, 5 m, 100 mm x 19 mm).

5 Gradiente con acetonitrilo/0.1% de ácido trifluoroacético en agua MilliQ, normalmente pasando de un 35% a un 60% de acetonitrilo en 20 min. Velocidad de flujo: 10 mL/min. Como alternativa, se empleó otra columna; columna C18 Atlantis, 19 x 100 mm, 5 µm. Gradiente con acetonitrilo / acetato de amonio 0.1 M en acetonitrilo al 5% en agua MilliQ, desde un 0% a un 35-50% de acetonitrilo, en 15 min. Velocidad de flujo: 15 mL/min.

10 Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Varian Mercury Plus 400, que operaba a 400 MHz y que estaba equipado con una sonda Varian 400 ATB PFG; o en un espectrómetro de RMN Varian Unity+ 400, que operaba a 400 MHz para el protón y a 100 MHz para el carbono 13, y que estaba equipado con una sonda BBO de 5 mm con  
15 gradientes de Z; o en un espectrómetro de RMN Bruker av400, que operaba a 400 MHz para el protón y a 100 MHz para el carbono 13, y que estaba equipado con un cabezal de sonda SEI <sup>1</sup>H/D-<sup>13</sup>C de inyección de flujo de 3 mm con gradientes en Z, usando un manipulador de líquidos BEST 215 para la inyección de las muestras; o en un espectrómetro de RMN Bruker DPX400, que operaba a 400 MHz para el protón y a 100  
20 MHz para el carbono 13, y que estaba equipado con una sonda de 4 núcleos con gradientes en Z. Se utilizaron las siguientes señales de referencia: TMS δ 0.00, o la señal de disolvente residual de DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 2.49, CD<sub>3</sub>OD δ 3.31 o CDCl<sub>3</sub> δ 7.25 (a no ser que se indique lo contrario). Las multiplicidades de resonancia se denominan s, d, t, c, m y a para singlete, doblete, triplete, cuádruplete, multiplete y ancho, respectivamente.

25 La irradiación microondas se realizó en un compartimento del microondas en modo simple del Creator™, Initiator™ o Smith Synthesizer™ produciendo irradiación continua a 2450 MHz.

La cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice 60 Merck (0,040-0,063  
30 mm), o empleando un sistema Combi Flash® Companion™ utilizando columnas flash de fase normal RediSep™.

Los compuestos se han nombrado usando el software ACD/Name, versión 8.0 ó 9.0, de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canadá, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com), 2004.

35 Los rotámetros puede que estén o que no estén indicados en los espectros dependiendo de la facilidad de interpretación de los espectros. A no ser que se indique lo contrario, los desplazamientos químicos se dan en ppm con el disolvente como patrón interno.

**Reactivos**

Se emplearon los siguientes reactivos, nuevos (véanse los procedimientos sintéticos que se describen a continuación), adquiridos de proveedores comerciales o que se describen en la bibliografía, para la preparación de los compuestos de interés (ejemplos 1-213).

**Aminas:**

Amina 1: (3*S*)-5-Piridin-4-ilcroman-3-amina

Amina 2: (2*R*)-8-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

Amina 3: (3*S*)-5-Piridin-3-ilcroman-3-amina

10 Amina 4: (3*S*)-5-Piridin-2-ilcroman-3-amina

Amina 5: (2*R*)-8-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

Amina 6: (2*R*)-8-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

Amina 7: (2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

Amina 8: (3*S*)-5-(2-Fluoropiridin-4-il)croman-3-amina

15 Amina 9: (3*S*)-5-(2-Metoxipiridin-4-il)croman-3-amina

Amina 10: (3*S*)-5-(3-Metilpiridin-4-il)croman-3-amina

Amina 11: (3*S*)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)croman-3-amina

Amina 12: (3*S*)-5-(6-Fluoropiridin-3-il)croman-3-amina

Amina 13: {5-[(3*S*)-3-Amino-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]piridin-2-il}metanol

20 Amina 14: (3*S*)-5-(2-Metoxipiridin-3-il)croman-3-amina

Amina 15: (3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina

Amina 16: (3*S*)-5-(6-Fluoro-5-metilpiridin-3-il)croman-3-amina

Amina 17: 5-[(3*S*)-3-Amino-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N,N*-dimetilnicotinamida

25 Amina 18: 5-[(3*S*)-3-Amino-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N*-metilnicotinamida

Amina 19: (3*S*)-5-Pirimidin-5-ilcroman-3-amina

Amina 20: (3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)croman-3-amina

Amina 21: (3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)croman-3-amina

Amina 22: (3*S*)-5-(2-Etilpirimidin-5-il)croman-3-amina

30 Amina 23: (3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)croman-3-amina

Amina 24: (3*S*)-5-(2-Etoxipirimidin-5-il)croman-3-amina

Amina 25: 5-[(3*S*)-3-Amino-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-*N,N*-dimetilpirimidin-2-carboxamida

Amina 26: (3*S*)-5-Piridazin-4-ilcroman-3-amina

35 Amina 27: (3*S*)-5-(3,6-Dimetoxipiridazin-4-il)croman-3-amina

Amina 28: (3*S*)-5-(6-Metilpirazin-2-il)croman-3-amina

Amina 29: (3*S*)-5-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)croman-3-amina

Amina 30: (3*S*)-5-Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilcroman-3-amina

Amina 31: (2*R*)-8-(3-Fluoropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

Amina 32: (2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

Amina 33: (2*R*)-8-(6-Metilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

5 Amina 34: (2*R*)-8-Piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

Amina 35: (2*S*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

Amina 36: (2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

Amina 37: (2*R*)-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

10 ***Ácidos carboxílicos:***

Ácido 1: Ácido 5-metil-2-fenil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Ácido 2: Ácido 4-butoxibenzoico

Ácido 3: Ácido 4-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi} benzoico

Ácido 4: Ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

15 Ácido 5: Ácido 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico

Ácido 6: Ácido 6-isopropoxinicotínico

Ácido 7: Ácido 6-(ciclopentiloxi)nicotínico

Ácido 8: Ácido 2,4-dimetoxibenzoico

Ácido 9: Ácido 6-isobutoxinicotínico

20 Ácido 10: Ácido 6-etoxinicotínico

Ácido 11: Ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)nicotínico

Ácido 12: Ácido 6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]nicotínico

Ácido 13: Ácido 2-(ciclopentiloxi)pirimidin-5-carboxílico

Ácido 14: Ácido 6-(ciclobutiloxi)nicotínico

25 Ácido 15: Ácido 6-(ciclopropilmetoxi)nicotínico

Ácido 16: Ácido 6-cloronicotínico

Ácido 17: Ácido 2-isopropoxipirimidin-5-carboxílico

Ácido 18: Ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico

Ácido 19: Ácido 6-(3-fluoropropoxi)nicotínico

30 Ácido 20: Ácido 5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazin-2-carboxílico

Ácido 21: Ácido 1,8-naftiridin-2-carboxílico

Ácido 22: Ácido 1,5-naftiridin-2-carboxílico

Ácido 23: Ácido 2-metil-1,6-naftiridin-3-carboxílico

Ácido 24: Ácido quinolin-2-carboxílico

35 Ácido 25: Ácido 4-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-carboxílico

Ácido 26: Ácido 2-isopropoxiisonicotínico

Ácido 27: Ácido 6-(dipropilcarbamoil)nicotínico

Cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo

Cloruro de quinoxalin-2-carbonilo

**Ésteres de ácidos carboxílicos:**

- 5 6-(Butilsulfonil)nicotinato de metilo  
2-Isobutil-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo  
2-(2-Metoxietil)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo  
5-Cloropirazin-2-carboxilato de metilo  
2-Cloropirimidin-5-carboxilato de metilo  
10 2-Isopropoxi-4-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo  
6-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)nicotinato de metilo  
6-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamoil)nicotinato de metilo  
6-[(3,3,3-Trifluoropropil)carbamoil]nicotinato de metilo  
6-[(2,2,2-Trifluoroetil)carbamoil]nicotinato de metilo

15

**Métodos generales de síntesis.**

**Método A:**

- Se añadió a una solución de la amina (1 equiv. por mol) y trietilamina (1.2 equiv. por mol) en diclorometano seco el cloruro de ácido (1.2 equiv. por mol). La mezcla de reacción se  
20 agitó a temperatura ambiente durante 5-30 min y, posteriormente, se concentró al vacío. El producto crudo se purificó utilizando una técnica de HPLC preparativa en fase estacionaria inversa para dar el producto de interés.

**Método B1:**

- Se añadieron trietilamina (3 equiv. por mol) y hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1.5 equiv. por mol) a una solución del ácido carboxílico (1  
25 equiv. por mol) en acetonitrilo anhidro y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió una solución de la amina (1 equiv. por mol) en acetonitrilo anhidro y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-20 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa.

30 **Método B2:**

- Se calentó una mezcla del ácido carboxílico (1 equiv. por mol) y *N,N'*-carbonildiimidazol (1 equiv. por mol) en *N,N*-dimetilformamida hasta 50 °C durante 30 min. Se añadió una solución de la amina (1 equiv. por mol) en *N,N*-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h, posteriormente a temperatura ambiente durante la noche. El  
35 crudo se purificó por HPLC preparativa.

**Método C:**

Se añadió lentamente una solución 2M de trimetilaluminio en hexano (3 equiv. por mol) a una solución de la amina (1 equiv. por mol) en diclorometano o tolueno seco en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, posteriormente, se añadió el éster carboxílico (1 equiv. por mol). La mezcla de reacción se calentó hasta 40-80°C durante 3-20h. Se añadió agua o ácido clorhídrico 1M cuidadosamente hasta que dejó de desprenderse gas. Se añadió hidróxido sódico 1M hasta alcanzar un pH básico. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El crudo se purificó por HPLC preparativa.

#### 10 **Método D:**

Se sintetizó un heterociclo clorado de acuerdo con los métodos A-C. Se añadió alcohol (1.1 equiv. por mol) a una solución 1M de *tert*-butóxido de potasio (1.1 equiv. por mol) en tetrahidrofurano a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió el heterociclo clorado y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta el día siguiente. La mezcla se desactivó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El crudo se purificó por HPLC preparativa.

#### **Método E:**

Se sintetizó un tetralinborato o cromanborato de acuerdo con los métodos A-C. Una mezcla del tetralinborato o cromanborato (1 equiv. por mol), carbonato de potasio 2M (3 equiv. mol), una halopridina, halopirimidina o halopirazina sustituida (1.2-1.4 equiv. por mol) y el complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II).diclorometano (0.1 equiv. por mol) en isopropanol se irradió en un sintetizador microondas a 140 °C durante 20 min. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se filtró a través de un lecho de celita y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en heptano.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos A, B, C, D o E:

#### **Ejemplo 1**

##### ***N*-[*(3S)*-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método A, partiendo de la Amina 1 y cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.57 - 8.68 (m, 2 H), 7.69 - 7.79 (m, 2 H), 7.19 - 7.30 (m, 5 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 4.23 - 4.32 (m, 2 H), 3.12 (dd, 1 H), 2.70 (dd, 1 H); MS (ESI) *m/z* 415 [M+H<sup>+</sup>].

H) 7.99 (d, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.45 (d, 2 H) 7.14 (d, 2 H) 7.04 (t, 1 H) 4.03 - 4.16 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.04 (dd, 1 H) 2.87 - 2.97 (m, 2 H) 2.76 (dd, 1 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 1.70 - 1.85 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  416  $[M+H]^+$ .

#### 5 Ejemplo 7

##### **Trifluorometanosulfonato de 4-[(2*R*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamoil}fenilo**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 5 y el Ácido 3;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.94 - 8.03 (m, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 2 H) 7.15 (d, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 1 H) 4.16 - 4.30 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.16 (dd, 1 H) 2.98 - 3.07 (m, 2 H) 2.79 (dd, 1 H) 2.15 - 2.24 (m, 1 H) 1.78 - 1.93 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  480  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 8

##### **5-Metil-*N*-[(2*R*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2-fenil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 5 y el Ácido 1;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.00 - 8.13 (m, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.37 - 7.45 (m, 1 H) 7.11 - 7.17 (m, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 1 H) 4.19 - 4.30 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.15 (dd, 1 H) 2.97 - 3.06 (m, 2 H) 2.87 (dd, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 2.14 - 2.23 (m, 1 H) 1.85 - 1.97 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 9

##### ***N*-[(2*R*)-8-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método A, partiendo de la Amina 6 y cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.85 - 7.92 (m, 2 H) 7.34 (d, 2 H) 7.10 - 7.21 (m, 2 H) 6.92 (dd, 1 H) 4.13 - 4.27 (m, 1 H) 2.98 - 3.08 (m, 2 H) 2.78 (dd, 1 H) 2.47 (dd, 1 H) 2.12 - 2.24 (m, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 1.72 - 1.89 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  430  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 10

##### ***N*-[(2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método A, partiendo de la Amina 7 y cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.78 (dd, 2 H) 7.25 - 7.29 (m, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 2 H) 6.96 (dd, 1 H) 6.01 (d, 1 H) 4.35 - 4.47 (m, 1 H)

2.94 - 3.15 (m, 2 H) 2.87 (td, 1 H) 2.30 - 2.41 (m, 1 H) 2.26 (s, 2 H) 2.23 - 2.29 (m, 1 H) 2.21 (s, 1 H) 2.11 (s, 1 H) 2.07 (s, 2 H) 1.72 - 1.87 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  431  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 11

5 **Trifluorometanosulfonato de 4-[(2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamoil}fenilo**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 7 y el Ácido 3;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 7.96 (d, 2 H) 7.40 - 7.50 (m, 2 H) 7.17 - 7.28 (m, 2 H) 6.89 - 7.01 (m, 1 H) 4.16 - 4.29 (m, 1 H) 2.99 - 3.11 (m, 2 H) 2.68 - 2.89 (m, 10 1 H) 2.50 (dd, 1 H) 2.17 - 2.29 (m, 4 H) 2.07 (d, 3 H) 1.74 - 1.93 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  495  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 12

15 ***N*-[(2*R*)-8-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 2 y el Ácido 4;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 8.47 - 8.65 (m, 3 H) 8.12 (dd, 1 H) 7.40 (d, 2 H) 7.17 - 7.30 (m, 2 H) 7.05 (dd, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 4.85 - 4.97 (m, 2 H) 4.09 - 4.26 (m, 1 H) 3.00 - 3.10 (m, 2 H) 2.91 (dd, 1 H) 2.67 - 2.79 (m, 1 H) 2.11 - 2.24 (m, 1 H) 1.76 20 - 1.93 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  428  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 13

25 ***N*-[(2*R*)-8-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 2 y el Ácido 5;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 8.42 - 8.68 (m, 3 H) 8.05 (d, 1 H) 7.39 (d, 2 H) 7.17 - 7.30 (m, 2 H) 7.05 (d, 1 H) 6.82 (d, 1 H) 4.57 (t, 2 H) 4.10 - 4.25 (m, 1 H) 2.99 - 3.10 (m, 2 H) 2.90 (dd, 1 H) 2.60 - 2.79 (m, 3 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 1.74 - 1.98 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  442  $[M+H^+]$ .

30

### Ejemplo 14

35 **6-Isopropoxi-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 2 y el Ácido 6;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 8.43 - 8.64 (m, 3 H) 8.01 (dd, 1 H) 7.40 (d, 2 H) 7.13 - 7.29 (m, 2 H) 7.05 (d, 1 H) 6.72 (d, 1 H) 5.22 - 5.41 (m, 1 H) 4.08 - 4.25 (m, 1 H) 2.98 - 3.10 (m, 2 H) 2.90 (dd, 1 H) 2.64 - 2.78 (m, 1 H) 2.08 - 2.24 (m, 1 H) 1.79 - 1.93 (m, 1 H) 1.33 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  388  $[M+H^+]$ .

**Ejemplo 15****6-(Ciclopentiloxi)-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 2 y el Ácido 7; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.48 - 8.61 (m, 3 H) 8.02 (dd, 1 H) 7.40 (d, 2 H) 7.15 - 7.30 (m, 2 H) 7.01 - 7.07 (m, 1 H) 6.74 (d, 1 H) 5.35 - 5.44 (m, 1 H) 4.12 - 4.24 (m, 1 H) 2.99 - 3.09 (m, 2 H) 2.84 - 2.95 (m, 1 H) 2.64 - 2.78 (m, 1 H) 2.12 - 2.22 (m, 1 H) 1.92 - 2.03 (m, 2 H) 1.82 - 1.93 (m, 1 H) 1.71 - 1.83 (m, 4 H) 1.56 - 1.71 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 414 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 16****2,4-Dimetoxi-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]benzamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 2 y el Ácido 8; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.57 (s a, 2 H) 8.21 (d, 1 H) 7.86 (d, 1 H) 7.40 (d, 2 H) 7.20 - 7.32 (m, 2 H) 7.09 (dd, 1 H) 6.55 - 6.67 (m, 2 H) 4.25 - 4.39 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.05 (t, 2 H) 2.97 (dd, 1 H) 2.70 (dd, 1 H) 2.08 - 2.21 (m, 1 H) 1.88 - 2.05 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 389 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 17****5-Metil-2-fenil-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 2 y el Ácido 1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.58 (s a, 2 H) 8.06 (d, 2 H) 7.51 (t, 2 H) 7.33 - 7.47 (m, 3 H) 7.19 - 7.29 (m, 2 H) 7.06 (dd, 1 H) 4.15 - 4.28 (m, 1 H) 3.00 - 3.11 (m, 2 H) 2.73 - 2.93 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 1.83 - 1.98 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 410 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 18*****N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.50 - 8.61 (m, 3 H) 8.10 (dd, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 6.86 (dd, 1 H) 4.91 (c, 2 H) 4.35 - 4.43 (m, 1 H) 4.28 - 4.35 (m, 1 H) 4.01 - 4.11 (m, 1 H) 2.91 - 3.01 (m, 1 H) 2.78 - 2.87 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 430 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 19**

22

***N*-[*(3S)*-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 5; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.54 - 8.60 (m, 3 H) 8.04 (dd, 1 H) 7.38  
5 - 7.45 (m, 2 H) 7.23 (t, 1 H) 6.93 (d, 1 H) 6.85 (dd, 1 H) 6.81 (d, 1 H) 4.57 (t, 2 H) 4.35 -  
4.42 (m, 1 H) 4.27 - 4.35 (m, 1 H) 4.00 - 4.10 (m, 1 H) 2.89 - 3.00 (m, 1 H) 2.77 - 2.88 (m,  
1 H) 2.61 - 2.76 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 444 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 20**

10 **6-Isopropoxi-*N*-[*(3S)*-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 6; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.59 (s a, 2 H) 8.54 (d, 1 H) 8.00 (dd, 1  
H) 7.44 (d, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 6.86 (dd, 1 H) 6.72 (d, 1 H) 5.24 - 5.36 (m, 1 H)  
4.35 - 4.43 (m, 1 H) 4.28 - 4.35 (m, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 2.91 - 2.99 (m, 1 H) 2.76 -  
15 2.88 (m, 1 H) 1.32 (d, 6 H); MS (ESI) *m/z* 390 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 21**

**6-(Ciclopentiloxi)-*N*-[*(3S)*-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1  
20 y el Ácido 7; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.58 (d, 2 H) 8.54 (d, 1 H) 8.00 (dd, 1  
H) 7.44 (d, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 6.86 (dd, 1 H) 6.74 (d, 1 H) 5.37 - 5.43 (m, 1 H)  
4.35 - 4.43 (m, 1 H) 4.30 - 4.35 (m, 1 H) 4.01 - 4.08 (m, 1 H) 2.90 - 2.99 (m, 1 H) 2.78 -  
2.87 (m, 1 H) 1.90 - 2.03 (m, 2 H) 1.71 - 1.84 (m, 4 H) 1.55 - 1.70 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*  
416 [M+H<sup>+</sup>].

25

**Ejemplo 22**

**2,4-Dimetoxi-*N*-[*(3S)*-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]benzamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 8; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.57 (d, 2 H) 7.89 (d, 1 H) 7.41 (d, 2 H)  
30 7.28 (t, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 6.89 (d, 1 H) 6.57 - 6.64 (m, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 4.43 - 4.54 (m, 1  
H) 4.18 - 4.32 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.11 (dd, 1 H) 2.69 (dd, 1 H); MS (ESI)  
*m/z* 391 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 23**

35 **5-Metil-2-fenil-*N*-[*(3S)*-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 1;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.60 (d, 2 H) 8.05 (d, 2 H) 7.52 (t, 2 H) 7.45 - 7.48 (m, 2 H) 7.38 - 7.45 (m, 1 H) 7.27 (t, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 6.89 (d, 1 H) 4.42 - 4.50 (m, 1 H) 4.36 (dd, 1 H) 4.09 - 4.16 (m, 1 H) 2.88 - 3.01 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  412  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 24

##### 6-Isobutoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 9;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.59 (s a, 2 H) 8.55 (d, 1 H) 8.03 (dd, 1 H) 7.45 (d, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 6.86 (dd, 1 H) 6.80 (d, 1 H) 4.35 - 4.45 (m, 1 H) 4.25 - 4.35 (m, 1 H) 4.02 - 4.13 (m, 3 H) 2.90 - 3.02 (m, 1 H) 2.76 - 2.89 (m, 1 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 0.96 - 1.05 (m, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  404  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 25

##### 6-Etoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 10;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.58 (s a, 2 H) 8.54 (d, 1 H) 8.02 (dd, 1 H) 7.44 (d, 2 H) 7.23 (t, 1 H) 6.93 (d, 1 H) 6.85 (dd, 1 H) 6.77 (d, 1 H) 4.28 - 4.42 (m, 4 H) 4.00 - 4.08 (m, 1 H) 2.90 - 2.99 (m, 1 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 1.37 (t, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  376  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 26

##### 6-(2,2-Difluoroetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 11;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.54 - 8.62 (m, 3 H) 8.08 (dd, 1 H) 7.44 (d, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 6.83 - 6.91 (m, 2 H) 6.19 (tt, 1 H) 4.57 (td, 2 H) 4.36 - 4.43 (m, 1 H) 4.29 - 4.35 (m, 1 H) 4.03 - 4.13 (m, 1 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  412  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 27

##### 6-[2-Fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 12;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.55 - 8.61 (m, 3 H) 8.07 (dd, 1 H) 7.44 (d, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 6.84 - 6.89 (m, 2 H) 5.54 - 5.72 (m, 1 H) 4.77 (dd,

2 H) 4.65 (dd, 2 H) 4.36 - 4.44 (m, 1 H) 4.31 - 4.35 (m, 1 H) 4.02 - 4.09 (m, 1 H) 2.91 - 3.00 (m, 1 H) 2.77 - 2.88 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  426  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 28

#### 5 2-(Ciclopentiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirimidin-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 13;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.88 (s, 2 H) 8.58 (d, 2 H) 7.38 - 7.48 (m, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 6.86 (dd, 1 H) 5.41 - 5.53 (m, 1 H) 4.36 - 4.46 (m, 1 H) 10 4.23 - 4.35 (m, 1 H) 4.02 - 4.09 (m, 1 H) 2.93 - 3.04 (m, 1 H) 2.81 (dd, 1 H) 1.91 - 2.04 (m, 2 H) 1.74 - 1.89 (m, 4 H) 1.60 - 1.73 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  417  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 29

#### 15 6-(Ciclobutiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 14;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.58 (d, 2 H) 8.53 (d, 1 H) 8.02 (dd, 1 H) 7.44 (d, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.75 (d, 1 H) 5.12 - 5.23 (m, 1 H) 4.35 - 4.43 (m, 1 H) 4.26 - 4.35 (m, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 2.89 - 2.99 (m, 1 H) 2.76 - 2.87 (m, 1 H) 2.39 - 2.51 (m, 2 H) 2.03 - 2.18 (m, 2 H) 1.78 - 1.90 (m, 1 H) 1.63 - 1.78 (m, 20 1 H); MS (ESI)  $m/z$  402  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 30

#### 6-(Ciclopropilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 15;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.58 (d, 2 H) 8.54 (d, 1 H) 8.02 (dd, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.79 (d, 1 H) 4.35 - 4.43 (m, 1 H) 4.28 - 4.35 (m, 1 H) 4.15 (d, 2 H) 4.00 - 4.10 (m, 1 H) 2.91 - 2.99 (m, 1 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 1.19 - 1.33 (m, 1 H) 0.55 - 0.63 (m, 2 H) 0.29 - 0.36 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  402  $[M+H^+]$ .

30

### Ejemplo 31

#### *N*-[(2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-isopropoxinicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 7 y el Ácido 6;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.58 (d, 1 H) 8.03 (dd, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 6.92 - 6.99 (m, 1 H) 6.74 (d, 1 H) 5.25 - 5.37 (m, 1 H) 4.16 - 4.27 (m, 1 H) 2.96 -

35

3.09 (m, 2 H) 2.69 - 2.84 (m, 1 H) 2.42 - 2.54 (m, 1 H) 2.22 (d, 3 H) 2.13 - 2.20 (m, 1 H) 2.06 (d, 3 H) 1.74 - 1.87 (m, 1 H) 1.33 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  406  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 32

#### 5 6-(2,2-Difluoroetoxi)-*N*[(2*R*)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 7 y el Ácido 11;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.61 (d, 1 H) 8.11 (dd, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 6.94 - 7.00 (m, 1 H) 6.90 (d, 1 H) 6.19 (tt, 1 H) 4.57 (td, 2 H) 4.15 - 4.27 (m, 1 H) 10 2.98 - 3.08 (m, 2 H) 2.68 - 2.87 (m, 1 H) 2.42 - 2.53 (m, 1 H) 2.22 (d, 3 H) 2.14 - 2.23 (m, 1 H) 2.06 (d, 3 H) 1.70 - 1.89 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  428  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 33

#### 15 2-(Ciclopentiloxi)-*N*[(2*R*)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]pirimidin-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 7 y el Ácido 13;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.92 (s, 2 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 6.92 - 6.99 (m, 1 H) 5.39 - 5.55 (m, 1 H) 4.15 - 4.27 (m, 1 H) 2.98 - 3.09 (m, 2 H) 2.70 - 2.86 (m, 1 H) 2.38 - 2.54 (m, 1 H) 2.22 (d, 3 H) 2.16 - 2.22 (m, 1 H) 2.06 (d, 3 H) 1.93 - 2.03 20 (m, 3 H) 1.75 - 1.89 (m, 4 H) 1.61 - 1.73 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  433  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 34

#### 6-(Butilsulfonil)-*N*[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método C partiendo de la Amina 1 y 6-(butilsulfonil)nicotinato de metilo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.08 (m, 1 H), 8.89 (d, 1 H), 8.64 (d, 2 H), 8.46 (m, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 7.25 (t, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 4.30 (m, 2 H), 4.02 (m, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 1.34 (m, 2 H), 0.82 (t, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  452  $[M+H]^+$ .

### 30 Ejemplo 35

#### 6-Cloro-*N*[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 16;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.72 (d, 1 H), 8.53 - 8.61 (m, 2 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.42 - 7.45 (m, 2 H), 7.24 (t, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 35 H), 4.37 - 4.46 (m, 1 H), 4.28 - 4.35 (m, 1 H), 4.05 - 4.14 (m, 1 H), 2.94 - 3.03 (m, 1 H), 2.77 - 2.87 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  366, 368  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 40*****N*-[*(2R)*-8-(3-Fluoropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 31 y el Ácido 4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.60 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 4.88 - 4.95 (m, 2 H), 4.16 - 4.27 (m, 1 H), 3.02 - 3.09 (m, 2 H), 2.74 - 2.83 (m, 1 H), 2.59 - 2.71 (m, 1 H), 2.15 - 2.24 (m, 1 H), 1.79 - 1.92 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 446  
10 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 41*****N*[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]quinoxalin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método A, partiendo de la Amina 1 y  
15 cloruro de quinoxalin-2-carbonilo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9.47 (s, 1 H), 8.49 - 8.59 (m, 2 H), 8.11 - 8.20 (m, 2 H), 7.87 - 7.97 (m, 2 H), 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 7.26 (t, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 4.49 - 4.58 (m, 1 H), 4.33 - 4.40 (m, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.00 - 3.09 (m, 1 H), 2.89 - 2.98 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 383 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 42****5-Isopropoxi-*N*[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método D a partir del heterociclo  
clorado correspondiente (sintetizado a partir de la Amina 3 y 5-cloropirazin-2-carboxilato  
25 de metilo, de acuerdo con el Método C) e isopropanol; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.73 (d, 1 H), 8.48 - 8.54 (m, 2 H), 8.06 (d, 1 H), 7.84 (dt, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 5.32 - 5.40 (m, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 4.26 - 4.32 (m, 1 H), 4.10 - 4.17 (m, 1 H), 2.97 (dd, 1 H), 2.79 (dd, 1 H), 1.37 (d, 3 H), 1.35 (d, 3 H); MS (ESI) *m/z* 391 [M+H<sup>+</sup>].

30

**Ejemplo 43*****N*[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 3  
35 y el Ácido 20; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.67 (d, 1 H), 8.37 - 8.45 (m, 2 H), 8.08 (d, 1 H), 7.74 (dt, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 6.76 (dd, 1 H),

4.54 (t, 2 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 4.16 - 4.22 (m, 1 H), 4.04 (dd, 1 H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 2.58 - 2.74 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  445  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 44

##### 5-Metoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 3 y el Ácido 18;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.66 (d, 1 H), 8.39 - 8.45 (m, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 7.72 - 7.76 (m, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 6.82 - 6.86 (m, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 4.17 - 4.22 (m, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.88 (dd, 1 H), 2.70 (dd, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  363  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 45

##### *N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-1,8-naftiridin-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 3 y el Ácido 21;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9.07 - 9.13 (m, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.50 - 8.56 (m, 3 H), 8.31 (d, 1 H), 7.87 (dt, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 4.49 - 4.58 (m, 1 H), 4.32 - 4.39 (m, 1 H), 4.22 - 4.29 (m, 1 H), 3.08 (dd, 1 H), 2.88 (dd, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  383  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 46

##### *N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-1,5-naftiridin-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 3 y el Ácido 22;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9.01 (dd, 1 H), 8.47 - 8.57 (m, 4 H), 8.40 (d, 1 H), 7.76 - 7.88 (m, 2 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 4.46 - 4.56 (m, 1 H), 4.32 - 4.39 (m, 1 H), 4.20 (dd, 1 H), 2.96 - 3.05 (m, 1 H), 2.85 - 2.94 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  383  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 47

##### 2-Metil-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-1,6-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 3 y el Ácido 23;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9.27 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.55 (dd, 1 H), 8.50 - 8.53 (m, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 2 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.92 - 6.96 (m, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 4.44 - 4.51 (m, 1 H), 4.32 - 4.38 (m, 1 H), 4.23 - 4.30 (m, 1 H), 3.09 (dd, 1 H), 2.77 (dd, 1 H), 2.72 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  397  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 48

***N*-[*(3S)*-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 11 y el Ácido 20; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.78 (d, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 6.87 - 6.91 (m, 1 H), 6.81 - 6.87 (m, 2 H), 4.65 (t, 2 H), 4.41 - 4.50 (m, 1 H), 4.24 - 4.32 (m, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 2.68 - 2.84 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 475 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 49**

**5-Metoxi-*N*-[*(3S)*-5-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 11 y el Ácido 18; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.72 - 8.78 (m, 1 H), 8.13 - 8.17 (m, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 6.80 - 6.91 (m, 3 H), 4.37 - 4.49 (m, 1 H), 4.23 - 4.31 (m, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 2.98 (dd, 1 H), 2.80 (dd, 1 H); MS (ESI) *m/z* 393 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 50**

**6-Isopropoxi-*N*-[*(3S)*-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 3 y el Ácido 6; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.54 - 8.62 (m, 3 H), 8.39 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 5.23 - 5.33 (m, 1 H), 4.17 - 4.30 (m, 2 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 2.73 - 2.87 (m, 2 H), 1.29 (d, 6 H); MS (ESI) *m/z* 390 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 51**

***N*-[*(3S)*-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 3 y el Ácido 5; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.61 - 8.64 (m, 1 H), 8.56 - 8.60 (m, 2 H), 8.45 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 4.53 (t, 2 H), 4.18 - 4.31 (m, 2 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 2.72 - 2.88 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 444 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 52**

**2-Isobutil-5-metil-*N*-[*(3S)*-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida**

BT

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 5;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.65 (s, 2 H), 8.62 - 8.64 (m, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.86 - 6.94 (m, 3 H), 4.53 (t, 2 H), 4.19 - 4.31 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.91 - 3.95 (m, 1 H), 2.74 - 2.87 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  475 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 57

##### ***N*-[*(3S)*-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 3 y el Ácido 4;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.63 (dd, 1 H), 8.57 - 8.60 (m, 2 H), 8.51 (d, 1 H), 8.19 (dd, 1 H), 7.78 - 7.83 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 5.05 (c, 2 H), 4.19 - 4.32 (m, 2 H), 3.90 - 3.99 (m, 1 H), 2.78 - 2.84 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  430 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 58

##### **6-Isopropoxi-*N*-[*(3S)*-5-(2-metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 9 y el Ácido 6;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.60 (dd, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.75 - 6.80 (m, 2 H), 5.23 - 5.33 (m, 1 H), 4.17 - 4.29 (m, 2 H), 3.89 - 3.96 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.73 - 2.88 (m, 2 H), 1.29 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  420 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 59

##### ***N*-[*(3S)*-5-(2-Metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 9 y el Ácido 5;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.63 (dd, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.86 - 6.92 (m, 2 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.77 - 6.80 (m, 1 H), 4.53 (t, 1 H), 4.18 - 4.30 (m, 2 H), 3.90 - 3.97 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.72 - 2.89 (m, 5 H); MS (ESI)  $m/z$  474 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 60

##### **6-Isopropoxi-*N*-[*(3S)*-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 21 y el Ácido 6;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.73 (s, 2 H), 8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 5.23 - 5.33 (m, 1 H), 4.18 - 4.31 (m, 2 H), 3.91 - 3.98 (m, 1 H), 2.81 - 2.86 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 1.29 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 61

##### ***N*-[*(3S)*-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 21 y el Ácido 5;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.73 (s, 2 H), 8.62 - 8.64 (m, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.86 - 6.92 (m, 2 H), 4.53 (t, 2 H), 4.18 - 4.32 (m, 2 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 2.73 - 2.87 (m, 4 H), 2.67 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  459  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 62

##### ***N*-[*(3S)*-5-(2-fluoropiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-isopropoxinicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 8 y el Ácido 6;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.58 - 8.62 (m, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.20 - 7.23 (m, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 5.23 - 5.34 (m, 1 H), 4.17 - 4.31 (m, 2 H), 3.90 - 3.99 (m, 1 H), 2.77 - 2.89 (m, 2 H), 1.29 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  408  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 63

##### ***N*-[*(3S)*-5-(2-Fluoropiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 8 y el Ácido 5;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.63 (dd, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.21 - 7.23 (m, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 4.53 (t, 2 H), 4.20 - 4.30 (m, 2 H), 3.92 - 3.99 (m, 1 H), 2.73 - 2.86 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  462  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 64

##### ***N*-[*(3S)*-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]quinoxalin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método A, partiendo de la Amina 3 y cloruro de quinoxalin-2-carbonilo;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.44 (s, 1 H),

8.99 (d, 1 H), 8.55 - 8.60 (m, 2 H), 8.14 - 8.24 (m, 2 H), 7.92 - 8.02 (m, 2 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 4.27 - 4.34 (m, 1 H), 4.10 (dd, 1 H), 3.04 (dd, 1 H), 2.81 (dd, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  383  $[M+H^+]$ .

5

**Ejemplo 65*****N*-[*(3S)*-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]quinolin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 3 y el Ácido 24;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.84 (d, 1 H), 8.54 - 8.60 (m, 3 H), 8.13 (d, 2 H), 8.08 (d, 1 H), 7.84 - 7.89 (m, 1 H), 7.80 - 7.84 (m, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 4.34 - 4.44 (m, 1 H), 4.27 - 4.33 (m, 1 H), 4.09 - 4.16 (m, 1 H), 3.03 (dd, 1 H), 2.83 (dd, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  382  $[M+H^+]$ .

15 **Ejemplo 66****6-Isopropoxi-*N*-[*(3S)*-5-(3-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 10 y el Ácido 6;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.56 - 8.60 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.42 - 8.46 (m, 1 H), 8.35 (t, 1 H), 8.01 - 8.07 (m, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 6.70 (td, 1 H), 5.23 - 5.31 (m, 1 H), 4.19 - 4.31 (m, 2 H), 3.80 - 3.89 (m, 1 H), 2.52 - 2.68 (m, 1 H), 2.31 - 2.48 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.28 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  404  $[M+H^+]$ .

25 **Ejemplo 67*****N*-[*(3S)*-5-(6-fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]-6-isopropoxinicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 12 y el Ácido 6;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.58 - 8.61 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.22 - 8.25 (m, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 8.02 (td, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 5.23 - 5.33 (m, 1 H), 4.18 - 4.29 (m, 2 H), 3.90 - 3.97 (m, 1 H), 2.75 - 2.82 (m, 2 H), 1.29 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  408  $[M+H^+]$ .

35 **Ejemplo 68*****N*-[*(3S)*-5-(3-Metilpiridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 10 y el Ácido 5;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.59 - 8.64 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H),

8.43 - 8.46 (m, 1 H), 8.41 (t, 1 H), 8.07 - 8.13 (m, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 6.85 - 6.93 (m, 2 H), 6.70 (td, 1 H), 4.50 - 4.55 (m, 2 H), 4.22 - 4.32 (m, 2 H), 3.81 - 3.89 (m, 1 H), 2.73 - 2.86 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 2.31 - 2.48 (m, 1 H), 2.03 (d, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  458  $[M+H]^+$ .

5

**Ejemplo 69*****N*-[(3*S*)-5-(6-Fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina

12 y el Ácido 5;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.61 - 8.64 (m, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 8.02 (td, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.84 - 6.90 (m, 2 H), 4.53 (t, 2 H), 4.19 - 4.29 (m, 2 H), 3.91 - 3.98 (m, 1 H), 2.73 - 2.86 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  462  $[M+H]^+$ .

15 **Ejemplo 70****6-(2,4-Dimetoxifenil)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1

y el Ácido 62;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.96 - 9.00 (m, 1 H), 8.63 - 8.66 (m, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.91 (dd, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.39 - 7.42 (m, 2 H), 7.25 (t, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.65 - 6.70 (m, 2 H), 4.23 - 4.33 (m, 2 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 2.82 - 2.87 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  468  $[M+H]^+$ .

20 **Ejemplo 71****6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina

14 y el Ácido 6;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.59 (d, 1 H), 8.36 (s a, 1 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.72 - 6.79 (m, 2 H), 5.22 - 5.33 (m, 1 H), 4.25 (s a, 2 H), 3.83 - 3.93 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.61 - 2.79 (m, 2 H), 1.28 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  420  $[M+H]^+$ .

30 **Ejemplo 72*****N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina

14 y el Ácido 5;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.62 (d, 1 H), 8.43 (s a, 1 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.84 - 6.90 (m, 2 H),

6.74 (dd, 1 H), 4.52 (t, 2 H), 4.26 (s a, 2 H), 3.83 - 3.92 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.72 - 2.87 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  474  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 73

5 **6-Isopropoxi-*N*[(2*S*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 35 y el Ácido 6;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.58 - 8.62 (m, 3 H), 8.36 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 2 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 5.23 - 5.34 (m, 1 H),  
10 4.01 - 4.12 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.90 - 3.02 (m, 2 H), 2.65 - 2.82 (m, 2 H), 2.01 - 2.11 (m, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 1 H), 1.29 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  419  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 74

15 ***N*[(2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-isopropoxinicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 32 y el Ácido 6;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.59 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.25 - 8.29 (m, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 2 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 5.22 - 5.33 (m, 1 H), 4.03 - 4.16 (m, 1 H), 2.90 -  
20 3.04 (m, 2 H), 2.52 - 2.65 (m, 2 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 1.68 - 1.82 (m, 1 H), 1.28 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  406  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 75

25 ***N*[(2*R*)-8-Piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 34 y el Ácido 5;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 9.14 - 9.24 (m, 2 H), 8.59 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.68 - 7.77 (m, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 7.06 - 7.17 (m, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 4.58 (t, 2 H), 4.15 - 4.27 (m, 1 H), 3.01 - 3.11 (m, 2 H), 2.86 - 2.96 (m, 1 H), 2.62 -  
30 2.83 (m, 3 H), 2.13 - 2.24 (m, 1 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  443  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 76

35 **6-Isopropoxi-*N*[(3*S*)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 11 y el Ácido 6;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.54 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.00 (dd, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 2 H), 6.80 - 6.83 (m, 1 H), 6.72 (d, 1 H),

5.22 - 5.37 (m, 1 H), 4.34 - 4.41 (m, 1 H), 4.27 - 4.33 (m, 1 H), 4.02 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.86 - 2.97 (m, 1 H), 2.74 - 2.84 (m, 1 H), 1.32 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  420  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 77

5 ***N*-[*(3S)*-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 11 y el Ácido 5;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.58 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 6.84 - 6.90 (m, 2 H), 6.82 (d, 2 H), 4.58 (t, 2 H), 4.34 - 4.43 (m, 1 H), 4.28 - 4.34 (m, 1 H), 4.03 (dd, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.89 - 2.98 (m, 1 H), 2.77 - 2.85 (m, 1 H), 2.62 - 2.75 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  474  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 78

15 **6-Isopropoxi-*N*[(2*R*)-8-piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 34 y el Ácido 6;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9.22 (d, 2 H), 8.56 (d, 1 H), 8.01 (dd, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.09 - 7.15 (m, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 5.25 - 5.36 (m, 1 H), 4.14 - 4.24 (m, 1 H), 3.02 - 3.09 (m, 2 H), 2.86 - 2.94 (m, 1 H), 2.72 - 2.81 (m, 1 H), 2.15 - 2.24 (m, 1 H), 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 1.32 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  389  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 79

25 ***N*[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-metoxipirazin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 15 y el Ácido 18;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.76 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 4.41 - 4.50 (m, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.12 (dd, 1 H), 4.02 (s, 6 H), 2.93 - 3.06 (m, 1 H), 2.73 - 2.88 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  411  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 80

35 ***N*[(3*S*)-5-Piridazin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 26 y el Ácido 4;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9.14 - 9.30 (m, 2 H), 8.59 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.94 (d, 2 H), 4.91 - 4.96 (m, 2

H), 4.38 - 4.48 (m, 1 H), 4.30 - 4.37 (m, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 3.03 (dd, 1 H), 2.81 - 2.91 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  431  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 81

#### 5 *N*-[(3*S*)-5-Piridazin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 26 y el Ácido 5;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9.26 (s, 1 H), 9.24 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 4.57 (t, 2 H), 4.36 - 4.44 (m, 1 H), 4.29 - 4.37 (m, 1 H), 4.12 (dd, 1 H), 2.97 - 3.05 (m, 1 H), 2.81 - 2.91 (m, 1 H), 2.62 - 2.75 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  445  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 82

#### 15 6-Isopropoxi-*N*-[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 36 y el Ácido 6;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.57 - 8.63 (m, 3 H), 8.36 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 2 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 5.23 - 5.34 (m, 1 H), 4.01 - 4.12 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.87 - 3.03 (m, 2 H), 2.65 - 2.82 (m, 2 H), 2.02 - 2.11 (m, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 1 H), 1.29 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  419  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 83

#### 25 5-Metoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 18;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.76 (d, 1 H), 8.63 (s, 2 H), 8.53 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.88 - 6.95 (m, 2 H), 4.28 - 4.37 (m, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 4.04 (dd, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 2.92 - 3.00 (m, 1 H), 2.79 - 2.87 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  394  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo 84

#### 35 *N*-[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 36 y el Ácido 5;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.62 - 8.64 (m, 1 H), 8.60 (s, 2 H), 8.43 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 4.53 (t, 2

H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.92 - 3.00 (m, 2 H), 2.64 - 2.88 (m, 4 H), 2.03 - 2.12 (m, 1 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  473  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 85

5 ***N*[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 36 y el Ácido 4;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.62 - 8.68 (m, 1 H), 8.61 (s, 2 H), 8.50 (d, 1 H), 8.21 (dd, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 2 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 5.06 (c, 2  
10 H), 4.03 - 4.14 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.90 - 3.02 (m, 2 H), 2.65 - 2.84 (m, 2 H), 2.04 - 2.13 (m, 1 H), 1.71 - 1.84 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  459  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 86

15 ***N*[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 4;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.61 - 8.66 (m, 3 H), 8.51 (d, 1 H), 8.20 (dd, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.04 - 7.08 (m, 1 H), 6.86 - 6.95 (m, 2 H), 5.05 (c, 2 H), 4.19 - 4.32 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.91 - 3.98 (m, 1 H), 2.85 (d, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  461  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 87

20 ***N*[(2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 32 y el Ácido 4;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.60 (d, 1 H), 8.19 - 8.23 (m, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.78 - 7.87 (m, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.03 - 7.08 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 4.91 (c, 2 H), 4.22 (s a, 1 H), 3.00 - 3.10 (m, 2 H), 2.54 - 2.84 (m, 2  
25 H), 2.14 - 2.26 (m, 1 H), 1.78 - 1.94 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  446  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 88

30 ***N*[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 15 y el Ácido 4;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.12 (dd, 1  
35 H), 7.90 (d, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 6.92 - 6.96 (m, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 4.91 (c, 2 H), 4.35 - 4.43 (m, 1 H), 4.28 - 4.35 (m, 1 H), 4.03 - 4.08 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 2.77 - 2.87 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  478  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 89*****N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-carboxamida**

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 25; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.62 - 8.68 (m, 3 H), 8.57 (s, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.86 - 6.94 (m, 2 H), 5.06 (c, 2 H), 4.20 - 4.29 (m, 2 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.93 (dd, 1 H), 2.69 - 2.78 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 476 [M+H<sup>+</sup>].

10

**Ejemplo 90*****N*-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-carboxamida**

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 36 y el Ácido 25; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.57 - 8.62 (m, 4 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.09 (dd, 1 H), 5.06 (c, 2 H), 4.02 - 4.12 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.90 - 3.02 (m, 2 H), 2.77 - 2.86 (m, 1 H), 2.67 (dd, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.04 - 2.13 (m, 1 H), 1.71 - 1.81 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 474 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 91*****N*-[(3*S*)-5-Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 30 y el Ácido 4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.63 (d, 1 H), 8.56 - 8.59 (m, 2 H), 8.19 (dd, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.60 - 7.63 (m, 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.04 (d, 1 H), 6.92 (d, 2 H), 5.01 - 5.07 (m, 2 H), 4.20 - 4.30 (m, 2 H), 3.91 - 3.96 (m, 1 H), 2.80 - 2.92 (m, 2 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 469 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 92****2-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida**

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y 2-isopropoxi-4-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.63 (s, 2 H), 8.53 (d, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 2 H), 5.15 - 5.24 (m, 1 H), 4.19 - 4.29 (m, 2 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.91 (dd, 1 H), 2.68 - 2.77 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 1.29 (d, 6 H); MS (ESI) *m/z* 436 [M+H<sup>+</sup>].

35

**Ejemplo 93*****N*-[(3*S*)-5-(2-Etoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
24 y el Ácido 4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (m, 3 H), 8.51 (d, 1 H), 8.19  
(dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.88 – 6.94 (m, 2 H), 5.05 (m, 2 H), 4.37 – 4.42 (m,  
2 H), 4.20 – 4.30 (m, 2 H), 3.95 (m, 1 H), 2.85 (d, 2 H), 1.36 (t, 3 H); MS (ESI) *m/z* 475  
[M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 94****6-(Ciclobutiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
15 y el Ácido 14; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.58 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.03  
- 8.11 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.73 - 7.83 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.78 - 6.95 (m, 3 H),  
5.10 - 5.21 (m, 1H), 4.15 - 4.33 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.91 (t, 1 H), 2.74 - 2.90 (m, 2 H),  
2.34 - 2.44 (m, 2 H), 1.96 - 2.12 (m, 2 H), 1.77 (c, 1 H), 1.56 - 1.70 (m, 1 H); MS (APCI)  
*m/z* 450 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 95*****N*-[(3*S*)-5-(2-Etilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
22 y el Ácido 4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.77 (s, 2 H), 8.64 (d, 1 H), 8.50  
(d, 1 H), 8.14 - 8.25 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.88 - 6.99 (m, 2 H), 5.05 (c, 2  
H), 4.16 - 4.34 (m, 2 H), 3.96 (t, 1 H), 2.95 (c, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 1.32 (t, 3 H); MS  
(APCI) *m/z* 459 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 96*****N*-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3-fluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
23 y el Ácido 19; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.52 (s, 2 H) 8.46 (d, 1 H), 7.92 (dd,  
1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 4.67  
(t, 2 H), 4.55 (t, 1 H), 4.46 (t, 2 H), 4.23 - 4.33 (m, 2 H) 3.11 (dd, 1 H), 2.70 (dd, 1 H), 2.25  
- 2.34 (m, 1 H), 2.16 - 2.23 (m, 1 H), 2.09 - 2.16 (m, 1 H), 1.15 - 1.22 (m, 2 H), 1.10 - 1.16  
(m, 2 H); MS (APCI) *m/z* 449 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 97*****N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida**

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 15 y el Ácido 5; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.08 - 8.19 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.73 - 7.84 (dd, 1 H), 7.15 - 7.26 (m, 1 H), 6.82 - 6.95 (m, 3 H), 4.53 (t, 2 H), 4.17 - 4.33 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.92 (t, 1 H), 2.71 - 2.90 (m, 4 H); MS (APCI) *m/z* 492 [M+H<sup>+</sup>].

10

**Ejemplo 98*****N*-[(3*S*)-5-(3,6-Dimetoxipiridazin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 27 y el Ácido 4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.48 (d, 1 H), 8.01 (dd, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.78 - 6.82 (m, 2 H), 6.36 (d, 1 H), 4.78 (c, 2 H), 4.64 (s a, 1 H), 4.30 - 4.35 (m, 1 H), 4.22 - 4.27 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.97 (s a, 3 H), 3.00 (s a, 1 H), 2.59 (s a, 1 H); MS (APCI) *m/z* 491 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 99*****N*-[(3*S*)-5-(6-Metilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 28 y el Ácido 4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (d, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.54-8.53 (m, 2 H), 8.20 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.06-7.03 (m, 2 H), 6.96 (dd, 1 H), 5.08-5.01 (m, 2 H), 4.31-4.24 (m, 2 H), 4.00-3.95 (m, 1 H), 3.00-2.92 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H); MS (APCI) *m/z* 445 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 100****6-(3-Fluoropropoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 19; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.65 (s, 2 H), 8.62 (d, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.93-6.86 (m, 3 H), 4.65 (t, 1 H), 4.53 (t, 1 H), 4.39 (t, 2 H), 4.29-4.20 (m, 2 H), 3.96-3.91 (m, 4 H), 2.90-2.80 (m, 2 H), 2.17-2.04 (m, 2 H); MS (APCI) *m/z* 439 [M+H<sup>+</sup>].

35

**Ejemplo 101****6-(3-Fluoropropoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
21 y el Ácido 19; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.73 (s, 2 H), 8.62 (d, 1 H), 8.40  
(d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.95-6.86 (m, 3 H), 4.64 (t, 1 H), 4.53 (t, 1 H), 4.39  
(t, 2 H), 4.30-4.21 (m, 2 H), 3.97-3.92 (m, 1 H), 2.90-2.80 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.17-  
2.04 (m, 2 H); MS (APCI) *m/z* 423 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 102*****N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
21 y el Ácido 4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.74 (s, 2 H), 8.65 (d, 1 H), 8.50  
(d, 1 H), 8.16 - 8.25 (dd, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.88 - 6.99 (m, 2 H), 5.06 (c, 2  
H), 4.19 - 4.34 (m, 2 H), 3.96 (t, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H); MS (APCI) *m/z* 445  
[M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 103****2-Isopropoxi-*N*-[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]isonicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
36 y el Ácido 26; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.53 - 8.63 (m, 3 H), 8.22 (d, 1  
H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 5.18 - 5.30 (m, 1 H), 4.00 - 4.12 (m, 1 H),  
3.95 (s, 3 H), 2.87 - 3.01 (m, 2 H), 2.69 - 2.78 (m, 2 H), 1.98 - 2.11 (m, 1 H), 1.71 - 1.84  
(m, 1 H), 1.28 (d, 6 H); MS (APCI) *m/z* 419 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 104****2-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]isonicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
21 y el Ácido 26; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.73 (s, 2 H), 8.58 (d, 1 H), 8.23  
(d, 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.86 - 6.98 (m, 2 H), 5.18 - 5.31 (m, 1 H), 4.16  
- 4.30 (m, 2 H), 3.91 - 4.03 (m, 1 H), 2.84 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 1.28 (d, 6 H); MS  
(APCI) *m/z* 405 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 105**

**6-(Ciclobutiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 21 y el Ácido 14; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.73 (s, 2 H), 8.58 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.03 - 8.11 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.86 - 6.99 (m, 2 H), 6.82 (d, 1 H), 5.10 - 5.21 (m, 1 H), 4.17 - 4.30 (m, 2 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 2.83 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.35 - 2.44 (m, 2 H), 1.99 - 2.10 (m, 2 H), 1.73 - 1.84 (m, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 1H); MS (APCI) *m/z* 417 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 106**

**6-(Ciclobutiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 14; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (s, 2 H), 8.58 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.03 - 8.13 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.85 - 6.96 (m, 2 H), 6.82 (d, 1 H), 5.10 - 5.21 (m, 1 H), 4.17 - 4.31 (m, 2 H), 3.87 - 4.02 (m, 4 H), 2.83 (m, 2 H), 2.34 - 2.46 (m, 2 H), 1.96 - 2.13 (m, 2 H), 1.71 - 1.85 (m, 1 H), 1.58 - 1.71 (m, 1 H); MS (APCI) *m/z* 433 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 107**

**2-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]isonicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 26; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.48 (s, 2 H), 8.21 (d, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.84 - 6.90 (m, 2 H), 6.40 (d, 1 H), 5.26 - 5.36 (m, 1 H), 4.63 - 4.71 (m, 1 H), 4.21 - 4.32 (m, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 3.11 (dd, 1 H), 2.69 (d, 1 H), 1.33 (dd, 6 H); MS (ESI) *m/z* 421 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 108**

***N*-[(3*S*)-5-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3-fluoropropoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 29 y el Ácido 19; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.60 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 4.64 (t, 1 H), 4.52 (t, 1 H), 4.38 (t, 2 H), 4.30-4.23 (m, 2 H), 3.87-3.82 (m, 1 H), 2.70-2.52 (m, 2 H), 2.50 (s, solapado con la señal del solvente, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.16-2.04 (m, 2 H); MS (APCI) *m/z* 437 [M+H<sup>+</sup>].

(d, 1 H), 2.98 (s, 1.5 H), 2.87 (m, 2 H), 2.84 (s, 1.5 H), 1.96 – 2.08 (m, 1 H), 1.80 – 1.90 (m, 1 H), 0.91 (d, 3 H), 0.67 (d, 3 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  476  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 113

5 ***N*-[*(3S)*-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método C, partiendo de la Amina 1 y 6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)nicotinato de metilo;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.93 (d, 1 H), 8.58 (d, 2 H), 8.24 (dd, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 7.25 (t, 1 H),  
10 6.93 - 6.97 (m, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 4.38 - 4.48 (m, 1 H), 4.27 - 4.38 (m, 1 H), 4.08 - 4.17 (m, 1 H), 3.62 (t, 4 H), 2.95 - 3.06 (m, 1 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 1.87 - 2.00 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  429  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 114

15 ***N*-[*(3S)*-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B2, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 36;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.61 (m, 3 H), 8.47 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.37 – 7.42 (m, 2 H), 7.24 (t, 1H), 6.99 (d, 1 H),  
20 6.92 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 4.20 – 4.30 (m, 2 H), 3.93 – 3.98 (m, 1 H), 2.82 (d, 2 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  445  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 115

25 **6-[(5-Metilisoxazol-3-il)metoxi]-*N*-[*(3S)*-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B2, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 37;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.60 – 8.70 (m, 3 H), 8.45 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.36 – 7.44 (m, 2 H), 7.24 (t, 1 H), 6.90 – 6.97 (m, 2 H), 6.81 – 6.87 (m, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 4.20 – 4.35 (m, 2H), 3.96 (t, 1 H), 2.84 (d, 2 H), 2.38 (s, 3  
30 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  443  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 116

35 **6-[(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi]-*N*-[*(3S)*-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B2, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 38;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.62 – 8.68 (m, 3 H), 8.45 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.37 – 7.43 (m, 2 H), 7.25 (t, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.89 – 6.95 (m, 2 H), 6.82

101

***N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B2, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 44; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (s, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.84 - 6.94 (m, 3 H), 4.20 - 4.32 (m, 4 H), 4.12 - 4.18 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.92 - 3.95 (m, 1 H), 3.74 - 3.79 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 2.85 (d, 2 H), 1.92 - 2.02 (m, 1 H), 1.75 - 1.90 (m, 2 H), 1.60 - 1.67 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 463 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 122**

***N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B2, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 43; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (s, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.85 - 6.94 (m, 3 H), 4.20 - 4.30 (m, 4 H), 3.96 (s, 3 H), 3.85 - 3.95 (m, 2 H), 3.57 - 3.65 (m, 1 H), 3.20 - 3.40 (m, 1 H, señal oculta por la del H<sub>2</sub>O), 2.85 (d, 2 H), 1.77 - 1.85 (m, 1 H), 1.61 (d, 1 H), 1.45 - 1.50 (m, 3 H), 1.25 - 1.35 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 477 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 123**

***N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B2, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 49; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (s, 2 H), 8.59 - 8.62 (m, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.83 - 6.94 (m, 3 H), 4.20 - 4.30 (m, 2 H), 4.16 (d, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.92 - 3.95 (m, 1 H), 3.86 (dd, 2 H), 3.20 - 2.45 (m, 2 H, oculto por el H<sub>2</sub>O), 2.84 (d, 2 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H), 1.60 - 1.67 (m, 2 H), 1.25 - 1.37 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 477 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 124**

**6-(But-2-in-1-iloxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B2, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 52; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (s, 2 H), 8.62 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.70 - 6.94 (m, 3 H), 4.97 (m, 2 H), 4.20 - 4.30 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H); 3.90 - 3.95 (m, 1 H), 2.84 (d, 2 H), 1.80 - 1.84 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 431 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 125*****N*<sup>6</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida**

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 30; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.08 (t, 1 H), 8.96 - 9.0 (m, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.65 (s, 2 H), 8.36 (dd, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.87 - 6.95 (m, 2 H), 4.25 - 4.33 (m, 2 H), 3.98 - 4.04 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.53 - 3.58 (m, 2 H), 2.85 - 2.89 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (m, 2 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 502 [M+H<sup>+</sup>].

10

**Ejemplo 126****6-(2-Metoxietoxi)-*N*[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 50; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.57 (d, 2 H), 8.54 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.43 (d, 2 H), 7.23 (t, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 4.43 - 4.48 (m, 2 H), 4.34 - 4.42 (m, 1 H), 4.29 - 4.34 (m, 1 H), 4.01 - 4.07 (m, 1 H), 3.70 - 3.75 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 2.79 - 2.88 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 406 [M+H<sup>+</sup>].

15

**Ejemplo 127****20 6-(Oxetan-2-ilmetoxi)-*N*[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 45; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.58 (d, 2 H), 8.56 (d, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.43 (d, 2 H), 7.24 (t, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.83 - 6.89 (m, 2 H), 5.10 - 5.18 (m, 1 H), 4.66 - 4.73 (m, 1 H), 4.58 - 4.65 (m, 1 H), 4.50 (d, 2 H), 4.35 - 4.43 (m, 1 H), 4.28 - 4.35 (m, 1 H), 4.02 - 4.09 (m, 1 H), 2.92 - 2.99 (m, 1 H), 2.71 - 2.89 (m, 2 H), 2.57 - 2.70 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 418 [M+H<sup>+</sup>].

25

**Ejemplo 128****30 6-{[(2*R*)-2-Metoxipropil]oxi}-*N*[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 51; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.58 (d, 2 H), 8.55 (d, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.24 (t, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.84 (dd, 2 H), 4.24 - 4.44 (m, 4 H), 4.01 - 4.10 (m, 1 H), 3.68 - 3.79 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 1.23 (d, 3 H); MS (ESI) *m/z* 420 [M+H<sup>+</sup>].

35

**Ejemplo 129**

***N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 53; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.56 - 8.60 (m, 2 H), 8.55 (d, 1 H),  
5 8.03 (dd, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 2 H), 7.24 (t, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 5.24 - 5.32 (m, 1 H), 4.36 - 4.45 (m, 1 H), 4.29 - 4.35 (m, 1 H), 4.02 - 4.10 (m, 1 H), 3.89 - 3.98 (m, 2 H), 3.54 - 3.65 (m, 2 H), 2.91 - 3.00 (m, 1 H), 2.77 - 2.87 (m, 1 H), 2.02 - 2.11 (m, 2 H), 1.67 - 1.80 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 432 [M+H<sup>+</sup>].

10 **Ejemplo 130**

***N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método C, partiendo de la Amina 1 y 6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamoil)nicotinato de metilo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ  
15 ppm 8.95 (d, 1 H), 8.58 (d, 2 H), 8.26 (dd, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.24 (t, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 4.39 - 4.49 (m, 1 H), 4.30 - 4.37 (m, 1 H), 4.07 - 4.17 (m, 2 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 3.53 (td, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 1 H), 2.84 (dd, 1 H), 1.84 - 1.93 (m, 2 H), 1.65 - 1.78 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 459 [M+H<sup>+</sup>].

20 **Ejemplo 131**

***N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método C, partiendo de la Amina 1 y 6-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]nicotinato de metilo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm  
25 8.96 - 9.00 (m, 1 H), 8.57 - 8.60 (m, 2 H), 8.28 (dd, 1 H), 8.14 - 8.18 (m, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.25 (t, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 4.40 - 4.48 (m, 1 H), 4.32 - 4.38 (m, 1 H), 4.08 - 4.16 (m, 3 H), 2.97 - 3.06 (m, 1 H), 2.81 - 2.88 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 457 [M+H<sup>+</sup>].

30 **Ejemplo 132**

***N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método C, partiendo de la Amina 3 y 6-[(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil]nicotinato de metilo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ  
35 ppm 8.95 (d, 1 H), 8.47 - 8.56 (m, 2 H), 8.26 (dd, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.85 (dt, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 4.40 - 4.47 (m, 1 H), 4.30 - 4.37 (m, 1

H), 4.09 - 4.14 (m, 1 H), 3.67 (t, 2 H), 2.93 - 3.01 (m, 1 H), 2.76 - 2.85 (m, 1 H), 2.45 - 2.59 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  471  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 133

#### 5 ***N*-[*(3S)*-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)pirazin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método D a partir del heterociclo clorado correspondiente (sintetizado a partir de la Amina 3 y 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo, de acuerdo con el método C) y tetrahidro-2*H*-piran-4-ol;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.70 - 8.74 (m, 1 H), 8.47 - 8.56 (m, 2 H), 8.09 - 8.14 (m, 1 H), 7.84 (dt, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 5.27 - 5.38 (m, 1 H), 4.41 - 4.50 (m, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.14 (dd, 1 H), 3.90 - 3.99 (m, 2 H), 3.55 - 3.65 (m, 2 H), 2.98 (dd, 1 H), 2.79 (dd, 1 H), 2.03 - 2.13 (m, 2 H), 1.71 - 1.83 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  433  $[M+H]^+$ .

15

### Ejemplo 134

#### ***N*-[*(3S)*-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 11 y el Ácido 53;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.55 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.03 (dd, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 6.83 - 6.90 (m, 2 H), 6.75 - 6.83 (m, 2 H), 5.22 - 5.31 (m, 1 H), 4.33 - 4.42 (m, 1 H), 4.27 - 4.33 (m, 1 H), 4.02 (dd, 1 H), 3.90 - 3.98 (m, 5 H), 3.54 - 3.63 (m, 2 H), 2.87 - 2.97 (m, 1 H), 2.75 - 2.85 (m, 1 H), 2.01 - 2.10 (m, 2 H), 1.67 - 1.80 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  462  $[M+H]^+$ .

25

### Ejemplo 135

#### ***N*-[*(3S)*-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 11 y el Ácido 46;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.54 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 6.86 (t, 2 H), 6.76 - 6.83 (m, 2 H), 5.05 - 5.14 (m, 1 H), 4.33 - 4.42 (m, 1 H), 4.26 - 4.33 (m, 1 H), 4.02 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.59 - 3.75 (m, 3 H), 2.87 - 2.97 (m, 1 H), 2.76 - 2.85 (m, 1 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 1.77 - 1.95 (m, 2 H), 1.55 - 1.66 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  462  $[M+H]^+$ .

35

### Ejemplo 136

***N*-[*(3S)*-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 1 y el Ácido 46; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.56 - 8.60 (m, 2 H), 8.54 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 2 H), 7.24 (t, 1 H), 6.91 - 6.96 (m, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 5.07 - 5.14 (m, 1 H), 4.35 - 4.42 (m, 1 H), 4.30 - 4.35 (m, 1 H), 4.06 (dd, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.60 - 3.74 (m, 3 H), 2.91 - 2.99 (m, 1 H), 2.79 - 2.88 (m, 1 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 1.77 - 1.94 (m, 2 H), 1.54 - 1.67 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 432 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 137**

**6-(2-Metoxietoxi)-*N*-[*(3S)*-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 3 y el Ácido 50; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.54 - 8.61 (m, 3 H), 8.42 (d, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.77 - 7.83 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.83 - 6.94 (m, 3 H), 4.38 - 4.43 (m, 2 H), 4.19 - 4.30 (m, 2 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.73 - 2.88 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 406 [M+H].

**Ejemplo 138**

**2-(2-Metoxietil)-5-metil-*N*-[*(3S)*-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método C, partiendo de la Amina 3 y 2-(2-metoxietil)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.51 (s a, 2 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 4.48 (t, 2 H), 4.34 - 4.43 (m, 1 H), 4.23 - 4.30 (m, 1 H), 4.04 - 4.12 (m, 1 H), 3.81 (t, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.87 - 2.95 (m, 1 H), 2.74 - 2.82 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 394 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 139**

**6-(Oxetan-2-ilmetoxi)-*N*-[*(3S)*-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 3 y el Ácido 45; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.57 - 8.62 (m, 3 H), 8.43 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H), 7.46 - 7.50 (m, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.89 - 6.93 (m, 2 H), 6.85 (dd, 1 H), 4.96 - 5.04 (m, 1 H), 4.38 - 4.56 (m, 4 H), 4.19 - 4.31 (m, 2 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 2.75 - 2.88 (m, 2 H), 2.63 - 2.73 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 418 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 140**

107

**6-(2-Metoxietoxi)-*N*[(3*S*)-5-(2-metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 9 y el Ácido 50; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.57 - 8.62 (m, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.85 - 6.89 (m, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.77 - 6.80 (m, 1 H), 4.39 - 4.44 (m, 2 H), 4.19 - 4.29 (m, 2 H), 3.90 - 3.96 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.63 - 3.67 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.77 - 2.88 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 436 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 141**

**6-(2-Metoxietoxi)-*N*[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 21 y el Ácido 50; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.73 (s, 2 H), 8.59 - 8.62 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.86 - 6.96 (m, 3 H), 4.39 - 4.43 (m, 2 H), 4.18 - 4.31 (m, 2 H), 3.91 - 3.98 (m, 1 H), 3.62 - 3.67 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.81 - 2.86 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 421 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 142**

**6-(2-Metoxietoxi)-*N*[(3*S*)-5-(3-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 10 y el Ácido 50; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.56 - 8.61 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.45 (dd, 1 H), 8.38 (t, 1 H), 8.03 - 8.11 (m, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 6.88 - 6.93 (m, 1 H), 6.84 - 6.88 (m, 1 H), 6.70 (td, 1 H), 4.38 - 4.43 (m, 2 H), 4.20 - 4.31 (m, 2 H), 3.81 - 3.89 (m, 1 H), 3.62 - 3.67 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H), 2.34 - 2.48 (m, 1 H), 2.03 (d, 3 H); MS (ESI) *m/z* 420 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 143**

***N*[(3*S*)-5-(6-Fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 12 y el Ácido 50; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.57 - 8.62 (m, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 8.02 (td, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 2 H), 4.38 - 4.43 (m, 2 H), 4.18 - 4.29 (m, 2 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 3.61 - 3.67 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.76 - 2.82 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 424 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 144*****N*-[*(2R)*-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
32 y el Ácido 50;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.59 (d, 1 H), 8.35 - 8.42 (m, 1  
H), 8.23 - 8.28 (m, 1 H), 8.08 (dd, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.21 -  
7.28 (m, 2 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 4.38 - 4.43 (m, 2 H), 4.03 - 4.15 (m, 1 H),  
3.62 - 3.67 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.92 - 3.02 (m, 2 H), 2.59 (s a, 2 H), 2.02 - 2.10 (m, 1  
H), 1.70 - 1.81 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  422  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo 145*****N*-[*(2R)*-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
32 y el Ácido 53;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.57 - 8.60 (m, 1 H), 8.34 - 8.41  
(m, 1 H), 8.25 - 8.29 (m, 1 H), 8.08 (dd, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H),  
7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 5.18 - 5.26 (m, 1 H), 4.03 - 4.15  
(m, 1 H), 3.81 - 3.88 (m, 2 H), 3.45 - 3.54 (m, 2 H), 2.88 - 3.01 (m, 2 H), 2.58 (s a, 2 H),  
1.94 - 2.09 (m, 3 H), 1.69 - 1.81 (m, 1 H), 1.56 - 1.68 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  448  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo 146*****N*-[*(2R)*-8-Piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
34 y el Ácido 46;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm 9.18 - 9.25 (m, 2 H), 8.56 (d, 1 H),  
8.04 (dd, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.07 - 7.16 (m, 1 H), 6.80 (d, 1  
H), 5.08 - 5.15 (m, 1 H), 4.14 - 4.24 (m, 1 H), 3.91 (dd, 1 H), 3.59 - 3.75 (m, 3 H), 3.03 -  
3.10 (m, 2 H), 2.86 - 2.94 (m, 1 H), 2.72 - 2.81 (m, 1 H), 2.16 - 2.24 (m, 1 H), 2.03 - 2.12  
(m, 1 H), 1.79 - 1.96 (m, 3 H), 1.56 - 1.67 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  431  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo 147*****N*-[*(2R)*-8-(6-Metilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-3-iloxi)pirimidin-5-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método D a partir del heterociclo  
clorado correspondiente (sintetizado a partir de la Amina 33 y el Ácido 61, de acuerdo con  
el método B) y tetrahydro-2*H*-piran-3-ol;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm 8.91 (s, 2  
H), 8.31 (d, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.16 - 7.27 (m, 2 H), 7.03 (dd, 1 H), 5.07 -

H), 2.65 - 2.81 (m, 2 H), 1.95 - 2.10 (m, 3 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 1.55 - 1.68 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  461  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 155

5 ***N*-[*(3S)*-5-(2-Metilpiridin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1 partiendo de la Amina 20 y el Ácido 53;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.73 (s, 2 H), 8.59 (dd, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.88 - 6.95 (m, 2 H), 6.84 (dd, 1 H), 5.18 - 5.28 (m, 1  
10 H), 4.17 - 4.30 (m, 2 H), 3.91 - 3.98 (m, 1 H), 3.81 - 3.88 (m, 2 H), 3.45 - 3.53 (m, 2 H), 2.79 - 2.86 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 1.94 - 2.03 (m, 2 H), 1.57 - 1.68 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  447  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 156

15 ***N*-[*(2R)*-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 36 y el Ácido 53;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.58 - 8.61 (m, 3 H), 8.37 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 2 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 5.18 - 5.27 (m, 1  
20 H), 4.01 - 4.12 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.81 - 3.88 (m, 2 H), 3.46 - 3.53 (m, 2 H), 2.90 - 2.99 (m, 2 H), 2.65 - 2.81 (m, 2 H), 1.95 - 2.11 (m, 3 H), 1.71 - 1.83 (m, 1 H), 1.56 - 1.67 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  461  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 157

25 ***N*-[*(3S)*-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 46;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.65 (s, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.87 - 6.94 (m, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 5.02 - 5.08 (m, 1  
30 H), 4.18 - 4.30 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.90 - 3.95 (m, 1 H), 3.80 - 3.86 (m, 1 H), 3.58 - 3.66 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 2 H), 2.81 - 2.87 (m, 2 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 1.69 - 1.84 (m, 2 H), 1.48 - 1.59 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  463  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 158

35 ***N*-[*(3S)*-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 47;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.65 (s, 2 H), 8.61 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.84 - 6.94 (m, 3 H), 5.51 - 5.56 (m, 1 H), 4.18 - 4.29 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.88 - 3.95 (m, 2 H), 3.80 - 3.87 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 2 H),  
5 2.84 (d, 2 H), 2.17 - 2.29 (m, 1 H), 1.93 - 2.03 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  449  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 159

##### ***N*-[*(2R)*-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)nicotinamida**

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 37 y el Ácido 47;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.69 (s, 2 H), 8.61 (dd, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 5.51 - 5.56 (m, 1 H), 4.00 - 4.12 (m, 1 H), 3.91 (dd, 1 H), 3.80 - 3.87 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 2 H), 2.92 - 3.00 (m, 2 H), 2.70 - 2.76 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.51 - 2.57 (m, 1 H), 2.18 - 2.29 (m, 1 H), 2.03 -  
15 2.11 (m, 1 H), 1.94 - 2.03 (m, 1 H), 1.71 - 1.83 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  431  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 160

##### ***N*-[*(2R)*-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotinamida**

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 37 y el Ácido 46;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.69 (s, 2 H), 8.56 - 8.60 (m, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 3.99 - 4.11 (m, 1 H), 3.83 (dd, 1 H), 3.58 - 3.66 (m, 1 H), 3.47 - 3.57 (m, 2 H), 2.92 - 3.03 (m, 2 H), 2.70 - 2.76 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.51 - 2.57 (m, 1 H), 1.95 - 2.11 (m, 2 H), 1.68 -  
25 1.83 (m, 3 H), 1.48 - 1.59 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  445  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 161

##### ***N*-[*(2R)*-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)nicotinamida**

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 37 y el Ácido 44;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.67 - 8.72 (m, 2 H), 8.58 - 8.61 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 4.20 - 4.32 (m, 2 H), 4.01 - 4.19 (m, 2 H), 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 3.62 - 3.69 (m, 1 H), 2.93 - 3.02 (m, 2 H), 2.67 - 2.78 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.03 - 2.11 (m, 1 H), 1.92 - 2.02 (m, 1  
35 H), 1.71 - 1.92 (m, 3 H), 1.58 - 1.69 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  445  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 162

***N*-[*(2R)*-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 36 y el Ácido 54; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.59 - 8.63 (m, 3 H), 8.41 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 4.45 (dd, 2 H), 4.13 (c, 2 H), 4.02 - 4.10 (m, 1 H), 3.91 - 3.97 (m, 5 H), 2.92 - 2.99 (m, 2 H), 2.65 - 2.81 (m, 2 H), 2.03 - 2.11 (m, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 1 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 503 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 163**

***N*-[*(3S)*-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 54; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.65 (s, 2 H), 8.61 - 8.62 (m, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.87 - 6.94 (m, 3 H), 4.43 - 4.47 (m, 2 H), 4.19 - 4.30 (m, 1 H), 4.13 (c, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.91 - 3.95 (m, 3 H), 2.81 - 2.87 (m, 2 H), 2.51 - 2.55 (m, 1 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 503 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 164**

**6-(1,4-Dioxan-2-ilmetoxi)-*N*-[*(2R)*-8-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 32 y el Ácido 48; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.59 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.90 (t, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 2 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 4.19 - 4.32 (m, 2 H), 4.09 (s a, 1 H), 3.69 - 3.91 (m, 3 H), 3.54 - 3.69 (m, 2 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 2.88 - 3.05 (m, 2 H), 2.59 (s a, 2 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 1.67 - 1.83 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 464 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 165**

**6-(1,4-Dioxan-2-ilmetoxi)-*N*-[*(3S)*-5-(2-metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 9 y el Ácido 48; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.60 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.86 - 6.95 (m, 2 H), 6.75 - 6.86 (m, 2 H), 4.16 - 4.37 (m, 4 H), 3.82 - 4.00 (m, 4 H), 3.70 - 3.82 (m, 2 H), 3.55 - 3.70 (m, 2 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.16 (d, 1 H), 2.73 - 2.90 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 478 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 166****6-(1,4-Dioxan-2-ilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
15 y el Ácido 48; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.61 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.79 - 6.96 (m, 3 H), 4.16 - 4.34 (m, 4 H), 3.70 - 4.03 (m, 6 H), 3.54 - 3.70 (m, 2 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.16 (d, 1 H), 2.75 - 2.89 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 496 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 167*****N*'-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-*N*'-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
36 y el Ácido 30; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.11 (t, 1 H), 8.99 (dd, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.61 (s, 2 H), 8.36 (dd, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.10 (dd, 1 H), 4.15 - 4.25 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.53 - 3.58 (m, 2 H), 2.90 - 3.05 (m, 2 H), 2.70 - 2.85 (m, 2 H), 2.52 - 2.64 (m, 2 H), 2.05 - 2.15 (m, 1 H), 1.75 - 1.85 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 500 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 168****6-(But-2-in-1-iloxi)-*N*-[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
36 y el Ácido 52; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.62 (dd, 1 H), 8.60 (s, 2 H), 8.44 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 4.95 - 5.0 (m, 2 H), 4.02 - 4.15 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.90 - 3.03 (m, 2 H), 2.65 - 2.80 (m, 2 H), 2.02 - 2.11 (m, 1 H), 1.81 (t, 3 H), 1.72 - 1.79 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 429 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 169*****N*-[(3*S*)-5-Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
30 y el Ácido 53; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.59 (dd, 1 H), 8.55 - 8.56 (m, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 6.91 (d, 2 H), 6.83 (dd, 1 H), 5.18 - 5.25 (m, 1 H), 4.20 - 4.30 (m, 2 H), 3.90 - 3.95 (m, 1 H), 3.80 - 3.87 (m, 2 H), 3.45 - 3.52 (m, 2 H), 2.79 - 2.90 (m, 2 H), 1.95 - 2.05 (m, 2 H), 1.56 - 1.65 (m, 2 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 471 [M+H<sup>+</sup>].

ms

**Ejemplo 170*****N*<sup>2</sup>-(4,4-difluorociclohexil)-*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]piridin-2,5-dicarboxamida**

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 33; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.98 (dd, 1 H), 8.79 (m, 2 H), 8.66 (s, 2 H), 8.36 (dd, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.88 – 6.95 (m, 2 H), 4.25 – 4.35 (m, 2 H), 3.95 – 4.05 (m, 5 H), 2.87 (d, 2 H), 1.70 – 2.10 (m, 8 H); MS (ESI) *m/z* 524 [M+H<sup>+</sup>].

10

**Ejemplo 171*****N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2,5-dicarboxamida**

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 34; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.07 (t, 1 H), 8.98 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.65 (s, 2 H), 8.35 (dd, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.87 – 6.95 (m, 2 H), 4.25 – 4.34 (m, 2 H), 3.95 – 4.02 (m, 4 H), 3.33 – 3.39 (m, 2 H), 2.87 (d, 2 H), 2.21 – 2.34 (m, 2 H), 1.72 – 1.79 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 516 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 172*****N*-[ (3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]isonicotinamida**

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 58; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.47 (s, 2 H), 8.19 (d, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 2 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 4.62 - 4.70 (m, 1 H), 4.47 - 4.52 (m, 2 H), 4.21 - 4.31 (m, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.96 - 3.98 (m, 2 H), 3.89 - 3.95 (m, 2 H), 3.11 (dd, 1 H), 2.70 (dd, 1 H); MS (ESI) *m/z* 505 [M+H<sup>+</sup>].

25

**Ejemplo 173*****N*<sup>2</sup>-Metil-*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida**

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 21 y el Ácido 32; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.90 - 9.04 (m, 1 H), 8.74 (s, 3 H), 8.25 - 8.36 (dd, 1 H), 7.64 - 7.80 (m, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 6.85 - 6.99 (m, 2 H), 4.60 (c, 1 H), 4.39 (c, 1 H), 4.22 - 4.34 (m, 2 H), 3.94 - 4.05 (m, 1 H), 2.98 - 3.17 (m, 3 H), 2.87 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H); MS (APCI) *m/z* 486 [M+H<sup>+</sup>].

35

**Ejemplo 174**

***N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Etilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
22 y el Ácido 30; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.00 (t, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.66  
(m, 3 H), 8.17 - 8.28 (dd, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.74 - 6.87 (m, 2 H), 4.11 - 4.26  
(m, 2 H), 3.88 (t, 1 H), 3.37 - 3.50 (m, 2 H), 2.83 (c, 2 H), 2.76 (m, 2 H), 2.44 - 2.52 (m, 2  
H), 1.20 (t, 3 H); MS (APCI) *m/z* 500 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 175**

***N*-{(3*S*)-5-[6-(Metilsulfonil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il}-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método E, partiendo del  
cromanborato correspondiente (sintetizado a partir del ejemplo de Intermedio I-15 y el  
Ácido 54, de acuerdo con el método B) y 5-bromo-2-(metilsulfonil)piridina; <sup>1</sup>H RMN (400  
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.68 (d, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.90 (dd, 1  
H), 7.31 (t, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.29 (d, 1 H), 4.72-4.64 (m,  
1 H), 4.54-4.52 (m, 2 H), 4.32-4.27 (m, 2 H), 3.99-3.97 (m, 2 H), 3.96-3.90 (m, 2 H), 3.30  
(s, 3 H), 3.14-3.08 (m, 1 H), 2.71-2.66 (m, 1 H); MS (APCI) *m/z* 552 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 176**

***N*-[(3*S*)-5-(6-Cianopiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método E, partiendo del  
cromanborato correspondiente (sintetizado a partir del ejemplo de Intermedio I-15 y el  
Ácido 54, de acuerdo con el método B) y 5-bromopiridin-2-carbonitrilo; <sup>1</sup>H RMN (400  
MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.79 (m, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.16-8.09 (m, 3 H),  
7.28 (t, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.92-6.89 (m, 2 H), 4.46-4.43 (m, 2 H), 4.29-4.20 (m, 2 H),  
4.16-4.09 (m, 2 H), 3.99-3.91 (m, 3 H), 2.87-2.76 (m, 2 H); MS (APCI) *m/z* 499 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 177**

***N*-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
23 y el Ácido 54; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.53 (s, 2 H), 8.46 (d, 1 H), 7.93 (dd,  
1 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.32 (d, 1 H), 4.63  
- 4.71 (m, 1 H), 4.49 - 4.54 (m, 2 H), 4.27 (d, 2 H), 3.95 - 4.00 (m, 2 H), 3.88 - 3.96 (m, 2

H), 3.11 (dd, 1 H), 2.70 (dd, 1 H), 2.25 - 2.34 (m, 1 H), 1.16 - 1.20 (m, 2 H), 1.10 - 1.16 (m, 2 H); MS (APCI)  $m/z$  515  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 178

5 ***N*-[*(3S)*-5-(2-Etilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 22 y el Ácido 54;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.77 (s, 2 H), 8.61 (d, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.06 - 8.16 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.86 - 6.99 (m, 3 H), 4.38 - 4.51 (m, 2 H), 4.18  
10 - 4.34 (m, 2 H), 4.13 (c, 2 H), 3.88 - 3.99 (m, 3 H), 2.95 (c, 2 H), 2.79 - 2.90 (m, 2 H), 1.32 (t, 3 H); MS (APCI)  $m/z$  503  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 179

15 ***N*<sup>5</sup>-[*(3S)*-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 15 y el Ácido 30;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.12 (t, 1 H), 8.98 (d, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.31 - 8.41 (dd, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.74 - 7.85 (dd, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 6.80 - 6.97 (m, 2 H), 4.21 - 4.35 (m, 2 H), 3.90 - 4.04 (m, 4 H), 3.50 - 3.62 (m, 2 H),  
20 2.86 (m, 2 H), 2.54 - 2.66 (m, 2 H); MS (APCI)  $m/z$  519  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 180

25 ***N*-[*(3S)*-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 15 y el Ácido 54;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.62 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.05 - 8.19 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.72 - 7.85 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.81 - 6.95 (m, 3 H), 4.36 - 4.53 (m, 2 H), 4.18 - 4.34 (m, 2 H), 4.13 (c, 2 H), 3.84 - 4.05 (m, 6 H), 2.74 - 2.91 (m, 2 H); MS (APCI)  $m/z$  522  $[M+H]^+$ .

30

#### Ejemplo 181

35 **6-(Ciclopentilsulfonil)-*N*-[*(3S)*-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 42;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.10 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 8.65 (s, 2 H), 8.46 (dd, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 4.31-

MB

4.25 (m, 2 H), 4.11-3.98 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.94-2.81 (m, 2 H), 1.90-1.80 (m, 4 H), 1.67-1.52 (m, 4 H); MS (APCI)  $m/z$  495  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 182

5 ***N*-[*(3S)*-5-(6-Metilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 28 y el Ácido 54;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.62 (d, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.90 (d, 10 1 H), 4.46-4.43 (m, 2 H), 4.30-4.22 (m, 2 H), 4.16-4.09 (m, 2 H), 3.99-3.92 (m, 3 H), 2.97-2.95 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H); MS (APCI)  $m/z$  489  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 183

15 ***N*<sup>5</sup>-[*(3S)*-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 21 y el Ácido 30;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.12 (t, 1 H), 8.98 (dd, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.74 (s, 2 H), 8.36 (dd, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.32-4.24 (m, 2 H), 4.02-3.97 (m, 1 H), 3.58-3.53 (m, 2 H), 2.90-2.82 (m, 2 H), 2.67 20 (s, 3 H), 2.64-2.52 (m, 2 H); MS (APCI)  $m/z$  486  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 184

**6-(2-Isopropoxietoxi)-*N*-[*(3S)*-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 55;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.65 (s, 2 H), 8.61 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.93-6.87 (m, 3 H), 4.39-4.36 (m, 2 H), 4.29-4.20 (m, 2 H), 3.96-3.91 (m, 4 H), 3.69-3.67 (m, 2 H), 3.63-3.57 (m, 1 H), 2.90-2.80 (m, 2 H), 1.08 (d, 6 H); MS (APCI)  $m/z$  465  $[M+H]^+$ .

30

### Ejemplo 185

**6-(2-Isopropoxietoxi)-*N*-[*(3S)*-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 21 y el Ácido 55;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.73 (s, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 8.40 35 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.96-6.87 (m, 3 H), 4.39-4.36 (m, 2 H), 4.29-4.21

(m, 2 H), 3.97-3.92 (m, 1 H), 3.69-3.67 (m, 2 H), 3.63-3.56 (m, 1 H), 2.90-2.80 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 1.08 (d, 6 H); MS (APCI)  $m/z$  449  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 186

5  **$N^2$ -(3-Isopropoxipropil)- $N^5$ -[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 21 y el Ácido 35;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.96 (dd, 1 H), 8.94 (t, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.74 (s, 2 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.08 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.91 (dd, 10 1 H), 4.32-4.25 (m, 2 H), 4.01-3.97 (m, 1 H), 3.55-3.49 (m, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.39-3.32 (m, 2 H, parcialmente solapado con el pico del agua), 2.88-2.86 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 1.77-1.71 (m, 2 H), 1.09 (d, 6 H); MS (APCI)  $m/z$  490  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 187

15  **$N^2$ -(3-Isopropoxipropil)- $N^5$ -[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 35;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.97 (dd, 1 H), 8.94 (t, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.65 (s, 2 H), 8.35 (dd, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.90 (dd, 20 1 H), 4.32-4.25 (m, 2 H), 4.01-3.96 (m, 4 H), 3.55-3.49 (m, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.39-3.32 (m, 2 H, solapado parcialmente con el pico del agua), 2.90-2.82 (m, 2 H), 1.77-1.71 (m, 2 H), 1.09 (d, 6 H); MS (APCI)  $m/z$  506  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 188

25  **$N^5$ -[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]- $N^2$ -(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 34;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.08 (t, 1 H), 8.98 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.74 (s, 2 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.91 (dd, 30 1 H), 4.32-4.25 (m, 2 H), 4.02-3.97 (m, 1 H), 3.39-3.31 (2 H, parcialmente solapado con el pico del agua), 2.88-2.86 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.34-2.21 (m, 2 H), 1.80-1.72 (m, 2 H); MS (APCI)  $m/z$  500  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo 189

35  **$N$ -[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 21 y el Ácido 54;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.73 (s, 2 H), 8.61 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.07 - 8.15 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.86 - 6.98 (m, 3 H), 4.39 - 4.50 (m, 2 H), 4.18 - 4.35 (m, 2 H), 4.13 (c, 2 H), 3.89 - 4.02 (m, 3 H), 2.79 - 2.91 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H); MS (APCI)  $m/z$  489  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 190

***N*-[*(2R)*-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]isonicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 36 y el Ácido 58;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.55 - 8.66 (m, 3 H), 8.24 (d, 1 H), 7.29 - 7.36 (dd, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H), 7.06 - 7.13 (m, 1 H), 4.38 - 4.48 (m, 2 H), 4.00 - 4.20 (m, 3 H), 3.88 - 4.00 (m, 5 H), 2.89 - 3.03 (m, 2 H), 2.69 - 2.82 (m, 2 H), 1.99 - 2.13 (m, 1 H), 1.69 - 1.85 (m, 1 H); MS (APCI)  $m/z$  503  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 191

***N*<sup>2</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 32;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.93 - 9.02 (m, 1 H), 8.71 - 8.81 (m, 1 H), 8.66 (s, 2 H), 8.26 - 8.36 (dd, 1 H), 7.65 - 7.79 (m, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.86 - 6.97 (m, 2 H), 4.53 - 4.67 (m, 1 H), 4.39 (c, 1 H), 4.22 - 4.34 (m, 2 H), 3.91 - 4.04 (m, 4 H), 2.98 - 3.16 (m, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H); MS (APCI)  $m/z$  502  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 192

***N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 15 y el Ácido 32;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.93 - 9.02 (m, 1 H), 8.71 - 8.82 (m, 1 H), 8.25 - 8.37 (dd, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.61 - 7.86 (m, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 6.82 - 6.98 (m, 2 H), 4.53 - 4.69 (m, 1 H), 4.39 (c, 1 H), 4.20 - 4.34 (m, 2 H), 3.98 (m, 4 H), 2.95 - 3.18 (m, 3 H), 2.86 (m, 2 H); MS (APCI)  $m/z$  519  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 193

***N*-[*(3S)*-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 15 y el Ácido 57;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.93 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.22 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.81 - 6.97 (m, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.14 - 4.39 (m, 4 H), 3.86 - 4.05 (m, 4 H), 2.74 - 2.94 (m, 2 H); MS (APCI)  $m/z$  492  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 194

***N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 57;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.93 (d, 1 H), 8.57 - 8.70 (m, 3 H), 8.22 (dd, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.85 - 6.98 (m, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.15 - 4.37 (m, 4 H), 3.89 - 4.02 (m, 4 H), 2.86 (d, 2 H); MS (APCI)  $m/z$  475  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 195

***N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]pirimidin-5-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 20 y el Ácido 56;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.67 - 8.79 (m, 2 H), 8.65 (s, 2 H), 8.26 (d, 1 H), 7.94 (t, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.84 - 6.96 (m, 2 H), 4.12 - 4.34 (m, 2 H), 3.85 - 4.02 (m, 4 H), 3.54 (c, 2 H), 2.82 (d, 2 H), 2.51 - 2.61 (m, 2 H); MS (APCI)  $m/z$  475  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 196

***N*<sup>2</sup>-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 23 y el Ácido 32;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.90 - 9.04 (m, 1 H), 8.77, 8.67 (s + s, 2 H), 8.72 - 8.77 (m, 1 H), 8.31 (dd, 1 H), 7.76, 7.69 (d + d, 1 H), 7.18 - 7.31 (m, 1 H), 6.85 - 6.98 (m, 2 H), 4.60, 4.39 (c + c, 2 H), 4.17 - 4.34 (m, 2 H), 3.89 - 4.05 (m, 1 H), 3.13, 3.02 (s + s, 3 H), 2.81 - 2.94, 1.74 - 1.87 (m + m, 3 H), 2.18 - 2.30 (m, 1 H), 1.01 - 1.14 (m, 3 H); MS (APCI)  $m/z$  512  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 197

***N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 23 y el Ácido 30;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.12 (t, 1 H), 8.96 - 9.01 (m, 1 H), 8.75 - 8.83 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.35 (dd, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 1 H), 6.86 - 6.99 (m, 2 H), 4.21 - 4.35 (m, 2 H), 3.94 - 4.05 (m, 1 H), 3.55 (c, 2 H), 2.81 - 2.93 (m, 2 H), 2.52 - 2.65 (m, 2 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 1.76 - 1.88 (m, 1 H), 1.00 - 1.13 (m, 3 H), 0.96 (t, 1 H); MS (APCI)  $m/z$  512  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 198

**$N^2$ -[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]- $N^2$ -metil- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 23 y el Ácido 31;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.93 - 8.99 (m, 1 H), 8.70 - 8.75 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.24 - 8.32 (m, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 6.85 - 6.98 (m, 2 H), 4.21 - 4.35 (m, 2 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 3.70 (t, 1 H), 3.49 - 3.57 (m, 1 H), 3.02 (s, 1 H), 2.82 - 2.96 (m, 4 H), 2.58 - 2.79 (m, 2 H), 2.20 - 2.29 (m, 1 H), 1.75 - 1.88 (m, 1 H), 1.00 - 1.13 (m, 3 H), 0.96 (t, 1 H); MS (APCI)  $m/z$  526  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 199

**$N$ -[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 23 y el Ácido 60;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.76 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.54 - 8.61 (m, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 1 H), 6.87 - 6.90 (m, 1 H), 6.80 - 6.82 (m, 1 H), 6.48 - 6.54 (m, 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 4.10 - 4.16 (m, 2 H), 3.88 - 3.99 (m, 1 H), 2.87 - 2.94 (m, 1 H), 2.79 - 2.85 (m, 2 H), 2.63 - 2.78 (m, 2 H), 2.18 - 2.29 (m, 1 H), 1.77 - 1.86 (m, 1 H), 1.00 - 1.13 (m, 2 H), 0.96 (t, 1 H); MS (APCI)  $m/z$  485  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 200

**$N$ -[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]pirimidin-5-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 15 y el Ácido 56;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.62 - 8.79 (m, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.93 (t, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.80 - 6.93 (m, 2 H), 4.12 - 4.31 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.89 (t, 1 H), 3.54 (c, 2 H), 2.75 - 2.85 (m, 2 H), 2.53 - 2.61 (m, 2 H); MS (APCI)  $m/z$  492  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo 201*****N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]pirimidin-5-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
21 y el Ácido 56; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.58 - 8.80 (m, 4 H), 8.26 (d, 1  
H), 7.94 (t, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.85 - 6.99 (m, 2 H), 4.13 - 4.33 (m, 2 H), 3.92 (t, 1 H), 3.54  
(c, 2 H), 2.82 (d, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.51 - 2.61 (m, 2 H); MS (APCI) *m/z* 459 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 202*****N*-[(3*S*)-5-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
29 y el Ácido 54; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.47 (d, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.93 (dd,  
1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 4.65-4.60  
(m, 1 H), 4.54-4.52 (m, 2 H), 4.31-4.20 (m, 2 H), 3.99-3.97 (m, 2 H), 3.96-3.90 (m, 2 H),  
2.94-2.89 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.55-2.49 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H); MS (APCI) *m/z* 503  
[M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 203*****N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
21 y el Ácido 57; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.87 (d, 1 H), 8.71 (s, 2 H), 8.20  
(dd, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 4.37 - 4.51  
(m, 1 H), 4.33 (dd, 1 H), 4.00 - 4.20 (m, 3 H), 2.93 - 3.08 (m, 1 H), 2.83 (dd, 1 H), 2.74 (s,  
3 H); MS (APCI) *m/z* 459 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 204****2-Metoxi-*N,N*-dimetil-5-[(3*S*)-3-([6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]carbonil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
17 y el Ácido 53; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.60 (d, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.22  
(d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 6.84 - 6.90 (m, 3 H), 5.20 - 5.26 (m, 1  
H), 4.21 - 4.27 (m, 2 H), 3.90 - 3.96 (m, 4 H), 3.82 - 3.87 (m, 2 H), 3.46 - 3.52 (m, 2 H),  
2.98 (s, 3 H), 2.80 - 2.85 (m, 5 H), 1.95 - 2.05 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 2 H); MS (ESI)  
*m/z* 533 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 205****5-[(3*S*)-3-{[(6-Isopropoxipiridin-3-il)carbonil]amino}-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N*-metilnicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
18 y el Ácido 6; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.60 (dd, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.27  
– 8.33 (m, 2 H), 8.09 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 6.84 (dd, 1 H),  
6.77 (dd, 1 H), 5.42 – 5.32 (m, 1 H), 4.20 – 4.28 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.92 – 3.97 (m, 1  
H), 2.75 – 2.85 (m, 5 H), 1.29 (d, 6 H); MS (ESI) *m/z* 477 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 206****2-Metoxi-*N*-metil-5-[(3*S*)-3-{[(6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il)carbonil]amino}-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
18 y el Ácido 53; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.59 (m, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.27  
– 8.33 (m, 2 H), 8.09 (td, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 6.82 – 6.86 (m, 2 H), 5.18 –  
5.27 (m, 1 H), 4.20 – 4.28 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.91 – 3.97 (m, 1 H), 3.82 – 3.87 (m, 2  
H) 3.40 – 3.52 (m, 2 H), 2.75 – 2.85 (m, 5 H), 1.95 – 2.03 (m, 2 H), 1.57 – 1.66 (m, 2 H);  
MS (ESI) *m/z* 519 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 207****5-[(3*S*)-3-{[(6-Isopropoxipiridin-3-il)carbonil]amino}-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N,N*-dimetilnicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
17 y el Ácido 6; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.60 (dd, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.22  
(d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 6.83 – 6.90 (m, 2 H), 6.78 (dd, 1 H),  
5.25 – 5.31 (m, 1 H), 4.22 – 4.28 (m, 2 H), 3.91 – 3.96 (m, 4 H), 2.98 (s, 3 H), 2.80 – 2.85  
(m, 5 H), 1.29 (d, 6 H); MS (ESI) *m/z* 491 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 208****2-Metoxi-*N,N*-dimetil-5-[(3*S*)-3-{[(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)carbonil]amino}-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina  
17 y el Ácido 4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (dd, 1 H), 8.53 (d, 1 h), 8.22  
(d, 1 H), 8.19 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 6.83 – 6.90 (m, 2 H),  
5.02 – 5.08 (m, 2 H), 4.22 – 4.28 (m, 2 H), 3.90 – 3.97 (m, 4 H), 2.98 (s, 3 H), 2.80 – 2.90  
(m, 5 H); MS (ESI) *m/z* 531 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 209**

***N,N*-dimetil-5-[(3*S*)-3-[(6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-il}carbonil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]pirimidin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 25 y el Ácido 54; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.94 (s, 2 H), 8.61 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 6.98 (d, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 4.46-4.43 (m, 2 H), 4.31-4.20 (m, 2 H), 4.16-4.09 (m, 2 H), 3.98-3.91 (m, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 2.91-2.89 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 546 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 210**

***N*-[(3*S*)-5-[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 13 y el Ácido 54; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.60 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.81 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 6.92-6.88 (m, 2 H), 6.84 (dd, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 4.60 (d, 2 H), 4.45-4.43 (m, 2 H), 4.29-4.20 (m, 2 H), 4.16-4.09 (m, 2 H), 3.96-3.91 (m, 3 H), 2.87-2.75 (m, 2 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 504 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 211**

**6-(3-Fluoropropoxi)-*N*-[(3*S*)-5-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 13 y el Ácido 19; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.61 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.81 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 6.91-6.83 (m, 3 H), 5.47 (t, 1 H), 4.64 (t, 1 H), 4.60 (d, 2 H), 4.52 (t, 1 H), 4.38 (t, 2 H), 4.29-4.20 (m, 2 H), 3.96-3.91 (m, 1 H), 2.87-2.75 (m, 2 H), 2.16-2.04 (m, 2 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 438 [M+H<sup>+</sup>].

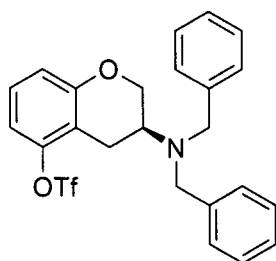
**Ejemplo 212**

***N*-[(3*S*)-5-[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

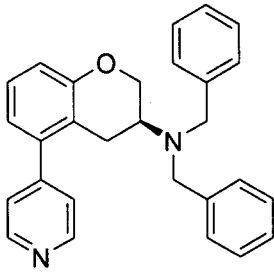
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método B1, partiendo de la Amina 13 y el Ácido 4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (dd, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.19 (dd, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 5.08-5.01 (m, 2 H), 4.61-4.60 (d, 2 H), 4.30-4.20 (m, 2 H), 3.97-3.92 (m, 1 H), 2.88-2.75 (m, 2 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 460 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 213*****N*-{[(3*S*)-5-[5-(Hidroximetil)pirazin-2-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida**

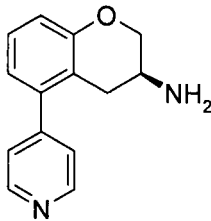
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método E, partiendo del cromanborato correspondiente (sintetizado a partir del ejemplo de Intermedio I-15 y el Ácido 54, de acuerdo con el método B) y (5-cloropirazin-2-il)metanol (descrito en el ejemplo de Intermedio I-79); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.76 (m, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 5.65 (t, 1 H), 4.68 (d, 2 H), 4.46-4.43 (m, 2 H), 4.30-4.22 (m, 2 H), 4.16-4.09 (m, 2 H), 3.98-3.91 (m, 3 H), 3.05-2.92 (m, 2 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 505 [M+H<sup>+</sup>].

**Síntesis de intermedios****Ejemplo de Intermedio I-1****Trifluorometanosulfonato de (3*S*)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-ilo**

Se añadió trietilamina (8.8 mL, 63.2 mmol) a una solución enfriada (-40 °C) de (3*S*)-3-(dibencilamino)croman-5-ol (15.6 g, 45.2 mmol, descrito en WO9914212A1) en diclorometano anhidro (250 mL) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (9.4 mL, 56.5 mmol) en diclorometano anhidro (70 mL) gota a gota a la mezcla de reacción en el transcurso de 25 min. Se retiró el frío, la mezcla de reacción se agitó hasta que alcanzó la temperatura ambiente, se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano, dio 20.0 g (93 %) del compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 - 7.44 (m, 4 H), 7.33 (t, 4 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.13 (t, 1 H), 6.82 (t, 2 H), 4.29 - 4.37 (m, 1 H), 4.02 (t, 1 H), 3.77 (s, 4 H), 3.20 - 3.31 (m, 1 H), 3.00 - 3.10 (m, 1 H), 2.86 - 2.97 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 478 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-2****(3S)-N,N-Dibencil-5-piridin-4-ilcroman-3-amina**

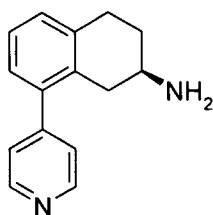
Se irradió una mezcla de trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-  
5 2H-cromen-5-ilo (1.00 g, 2.1 mmol), ácido piridin-4-borónico (644 mg, 5.2 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) (256 mg, 0.3 mmol) y fosfato potásico (1.34 g, 6.3 mmol) en dioxano (15 mL) en un microondas a 150 °C durante 2.5 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celita y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano como  
10 eluyente, dio 707 mg (83 %) del compuesto del título: MS (ESI)  $m/z$  407  $[M+H^+]$ .

**Ejemplo de Intermedio I-3****Amina 1: (3S)-5-Piridin-4-ilcroman-3-amina**

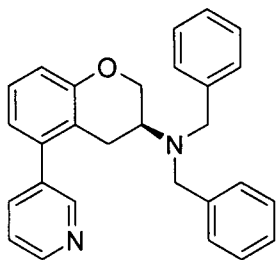
15 Se añadieron 10 % de paladio sobre carbón vegetal (212 mg, 30 w %) y formato de amonio (1.100 g, 17.4 mmol) a una solución de (3S)-N,N-dibencil-5-piridin-4-ilcroman-3-amina (707 mg, 1.74 mmol) en metanol anhidro. La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celita y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con amoniac  
20 acuoso y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 280 mg (71 %) del compuesto del título:  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63 (d, 2 H) 7.32 - 7.45 (m, 2 H) 7.18 (t, 1 H) 6.73 - 6.88 (m, 2 H) 4.06 - 4.29 (m, 1 H) 3.69 - 3.88 (m, 1 H) 3.64 (t, 0.5 H) 2.98 - 3.08 (m, 0.5 H) 2.58 - 2.81 (m, 1 H) 2.36 - 2.47 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  227  $[M+H^+]$ .

25

**Ejemplo de Intermedio I-4**

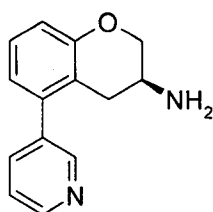
**Amina 2: (2R)-8-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

Una mezcla de ácido piridin-4-borónico (54 mg, 0.44 mmol), dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (14 mg, 0.022 mmol), (2*R*)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (50 mg, 0.22 mmol) y carbonato de potasio acuoso (2 M, 0.19 mL, 0.37 mmol) en dioxano (0.8 mL) se irradió en el microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se filtró a través de un lecho de celita y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna, utilizando un gradiente de diclorometano en metanol que contenía un 1% de trietilamina como eluyente, dio 48 mg (97 %) del compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 - 8.67 (m, 2 H), 7.14 - 7.26 (m, 4 H), 6.93 - 7.05 (m, 1 H), 3.01 - 3.18 (m, 1 H), 2.82 - 3.02 (m, 2 H), 2.71 - 2.83 (m, 1 H), 2.37 - 2.70 (m, 2 H), 1.97 - 2.21 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 225 [M+H<sup>+</sup>].

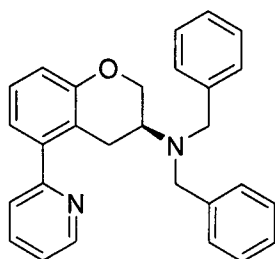
**Ejemplo de Intermedio I-5****(3S)-N,N-Dibencil-5-piridin-3-ilcroman-3-amina**

Se añadieron paladio-tetrakis(trifenilfosfina) (48 mg, 0.042 mmol) y trifluorometanosulfonato de (3*S*)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-ilo (200 mg, 0.42 mmol) en dioxano (4 mL) a 3-(tri-*N*-butilestanil)piridina (232 mg, 0.63 mmol) en atmósfera de argón y la mezcla de reacción resultante se irradió en un microondas a 120-140 °C durante 1.5 h. Se añadió más paladio-tetrakis(trifenilfosfina) (48 mg, 0.042 mmol) y se continuó irradiando a 140 °C durante 1 h. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico, el solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptanos como eluyente, que dio 63 mg (74 %) del compuesto del título: MS (ES) *m/z* 407 [M+H<sup>+</sup>].

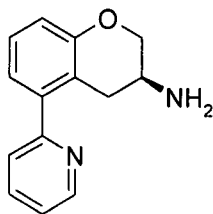
**Ejemplo de Intermedio I-6**

**Amina 3: (3S)-5-Piridin-3-ilcroman-3-amina**

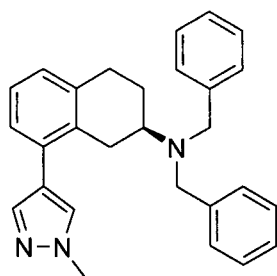
Se añadieron formiato amónico (195 mg, 3 mmol) y 10 % de paladio sobre carbón vegetal (13 mg) a una solución de (3S)-*N,N*-dibencil-5-piridin-3-ilcroman-3-amina (63 mg, 0.15 mmol) en metanol (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3.5 h, se añadieron cantidades adicionales de formiato amónico (195 mg, 3 mmol) y 10 % de paladio sobre carbón vegetal (13 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 2.5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celita y se concentró al vacío. El residuo se particionó entre amoníaco acuoso saturado 2 M con cloruro sódico (20 mL) y acetato de etilo (20 mL), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar 35 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 - 8.64 (m, 2 H), 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 1 H), 6.86 - 6.95 (m, 1 H), 6.76 - 6.86 (m, 1 H), 4.14 - 4.30 (m, 1 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.24 - 3.35 (m, 1 H), 2.80 - 2.90 (m, 1 H), 2.38 - 2.48 (m, 1 H); MS (ES) *m/z* 227 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-7****(3S)-*N,N*-Dibencil-5-piridin-2-ilcroman-3-amina**

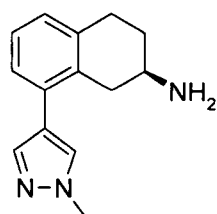
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-5 con un 23 % de rendimiento, partiendo de trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-ilo y 2-(tri-*N*-butilestanil)piridina, pero se irradió en un microondas a 140 °C durante un total de 3 h; MS (ES) *m/z* 407 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-8****Amina 4: (3S)-5-Piridin-2-ilcroman-3-amina**

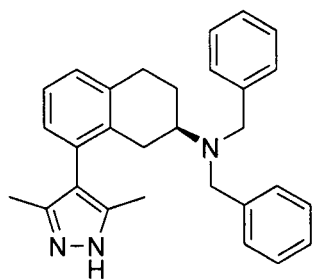
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-6 con un 86 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-piridin-2-ilcroman-3-amina:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 - 8.72 (m, 1 H), 7.69 - 7.81 (m, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.16 - 7.31 (m, 2 H), 6.94 - 7.02 (m, 1 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 4.15 - 4.23 (m, 1 H), 3.80 - 3.90 (m, 1 H), 3.24 - 3.34 (m, 1 H), 2.96 - 3.09 (m, 1 H), 2.55 - 2.66 (m, 1 H); MS (ES)  $m/z$  227  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo de Intermedio I-9****(2R)-N,N-Dibencil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

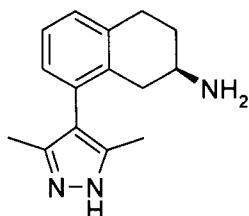
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 96 % de rendimiento, partiendo de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y (2R)-N,N-dibencil-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina: MS (ESI)  $m/z$  408  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo de Intermedio I-10****Amina 5: (2R)-8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

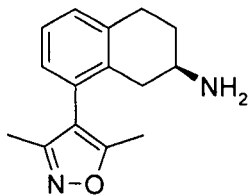
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 71 % de rendimiento, partiendo de (2R)-N,N-dibencil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.08 - 7.15 (m, 2 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.99 - 3.10 (m, 2 H), 2.82 - 3.00 (m, 2 H), 2.54 (dd, 1 H), 2.02 - 2.12 (m, 1 H), 1.51 - 1.70 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  228  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo de Intermedio I-11****(2R)-N,N-Dibencil-8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

- 5 El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-4 con un 58 % de rendimiento, partiendo de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y (2R)-N,N-dibencil-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (descrita en WO9905134A1): MS (ESI)  $m/z$  422  $[M+H]^+$ .

**10 Ejemplo de Intermedio I-12****Amina 6: (2R)-8-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

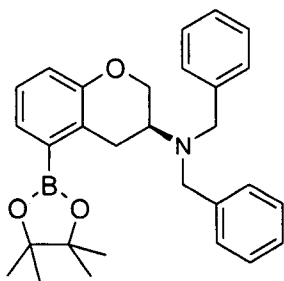
- El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 82 % de rendimiento, partiendo de (2R)-N,N-dibencil-8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina:  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7.05 - 7.18 (m, 2 H), 6.89 (dd, 1 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 2.81 - 2.97 (m, 2 H), 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 2.03 - 2.07 (m, 1 H), 2.03 (s, 6 H), 1.49 - 1.63 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  242  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo de Intermedio I-13****Amina 7: (2R)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

- Los compuestos del título se sintetizaron como se describe para el ejemplo de Intermedio I-4 con un rendimiento de un 80 %, partiendo de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico y (2R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina:  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7.14 - 7.23 (m, 2 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 2.99 - 3.11 (m, 1 H), 2.90 - 2.98 (m, 2 H), 2.59 - 2.74 (m, 1 H),

2.15 - 2.26 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 2.00 - 2.09 (m, 1 H), 1.50 - 1.66 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  243  $[M+H^+]$ .

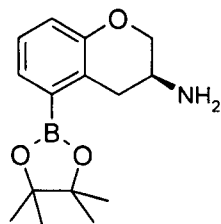
#### Ejemplo de Intermedio I-14



#### (3S)-N,N-Dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-ilo (1500 mg, 3.14 mmol), bis(pinacolato)diboron (1595 mg, 6.28 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) (128 mg, 0.16 mmol) y acetato de potasio (925 mg, 9.42 mmol) en dioxano (3 mL) se irradió en atmósfera de nitrógeno en un microondas a 150 °C durante 1h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celita el cual se lavó posteriormente con metanol. El filtrado se concentró al vacío y el crudo se particionó entre acetato de etilo e hidróxido sódico 1M. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano dio 1182 mg (83 %) del compuesto del título como un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.27 - 7.39 (m, 8 H), 7.21 (t, 2 H), 7.16 (d, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 4.26 (d, 1 H), 3.97 (t, 1 H), 3.74 (s, 4 H), 3.14 - 3.27 (m, 1 H), 2.99 - 3.09 (m, 2 H), 1.30 (d, 12 H); MS (ESI)  $m/z$  456, 457  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo de Intermedio I-15

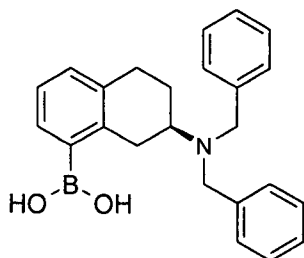


#### (3S)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio en el ejemplo I-3 con un 67 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina utilizando un 47 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 1.5 h;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.19 (dd, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 4.00 - 4.06 (m, 1 H), 3.50 -

3.59 (m, 1 H), 3.14 - 3.23 (m, 1 H), 2.98 - 3.12 (m, 1 H), 2.52 - 2.60 (m, 1 H), 1.29 (s, 12 H), 1.06 (s, 2 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  276  $[M+H]^+$ .

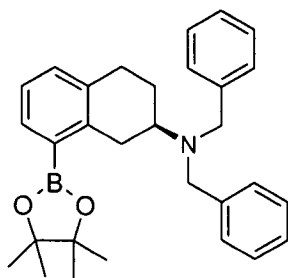
### Ejemplo de Intermedio I-16



#### Ácido [(7R)-7-(dibencilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]borónico

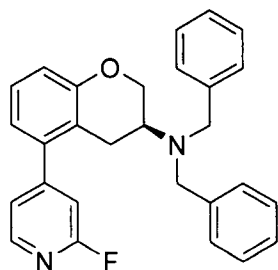
Se añadió a una solución de (2R)-N,N-dibencil-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (1000 mg, 2.46 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) en atmósfera de nitrógeno, *n*-butilitio (1.6M, 2.3 mL, 3.69 mmol) en el transcurso de 5 min a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min antes de añadir borato de trietilo (0.50 mL, 2.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otros 5 min a 0 °C y posteriormente se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con cloruro amónico saturado (ac.) y se obtuvo un precipitado blanco por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 612 mg (67 %) del compuesto del título como un sólido:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.31 (d, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 4 H), 7.28 - 7.37 (m, 2 H), 7.02 - 7.26 (m, 6 H), 3.65 - 3.92 (m, 4 H), 3.34 - 3.45 (m, 1 H), 2.70 - 3.19 (m, 4 H), 2.16 (s a, 1 H), 1.66 - 1.79 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  371, 372  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo de Intermedio I-17

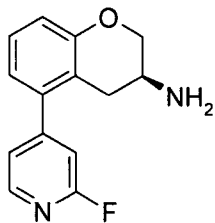


#### (2R)-N,N-Dibencil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-14 con un 56 % de rendimiento, partiendo de (2R)-N,N-dibencil-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina y bis(pinacolato)diboron utilizando carbonato de potasio 2M como base e isopropanol como solvente. La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 140 °C durante 30 min; MS (APPI/APCI)  $m/z$  454, 455  $[M+H]^+$ .

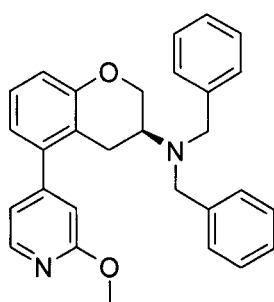
**Ejemplo de Intermedio I-18****(3S)-N,N-dibencil-5-(2-fluoropiridin-4-il)croman-3-amina**

- 5 El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 68 % de rendimiento, partiendo del ácido 2-fluoro-4-piridinilborónico y trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-croman-5-ilo. La reacción se irradió en un microondas a 150 °C durante 3 h; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.30 (d, 1 H), 7.33 - 7.37 (m, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 8 H), 7.15 - 7.22 (m, 4 H),  
10 6.79 - 6.87 (m, 2 H), 4.32 - 4.38 (m, 1 H), 4.04 - 4.10 (m, 1 H), 3.61 - 3.74 (m, 4 H), 2.93 - 3.10 (m, 2 H), 2.42 - 2.48 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 425 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-19****Amina 8: (3S)-5-(2-Fluoropiridin-4-il)croman-3-amina**

- 15 El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 79 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(2-fluoropiridin-4-il)croman-3-amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y un 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.30 (d, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 2 H), 6.82 - 6.89 (m, 2 H), 4.06 - 4.14 (m, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 2.97 -  
20 3.09 (m, 1 H), 2.59 - 2.69 (m, 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 1 H), 1.72 (s a, 2 H); MS (ESI) *m/z* 245 [M+H<sup>+</sup>].

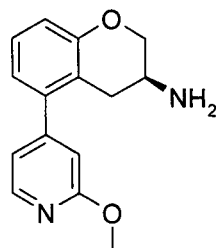
**Ejemplo de Intermedio I-20**

**(3S)-N,N-Dibencil-5-(2-metoxipiridin-4-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 100 % de rendimiento, partiendo del ácido 2-metoxipiridin-4-borónico y

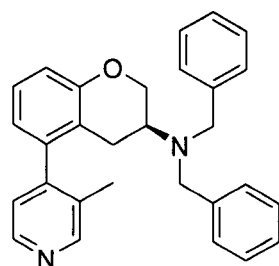
5 trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-croman-5-ilo;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.22 (d, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 8 H), 7.09 - 7.23 (m, 3 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.80 (dd, 1 H), 6.70 - 6.78 (m, 2 H), 4.31 - 4.37 (m, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.62 - 3.73 (m, 4 H), 2.90 - 3.07 (m, 2 H), 2.43 - 2.49 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  437  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

10

**Ejemplo de Intermedio I-21****Amina 9: (3S)-5-(2-Metoxipiridin-4-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 70 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(2-metoxipiridin-4-il)croman-3-amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.21 (dd, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.81 - 6.84 (m, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.73 - 6.76 (m, 1 H), 4.07 - 4.12 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.64 (dd, 1 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 2.41 (dd, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  257  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

20

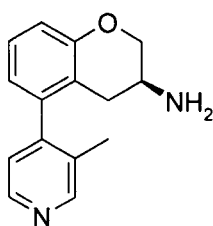
**Ejemplo de Intermedio I-22**

**(3S)-N,N-Dibencil-5-(3-metilpiridin-4-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 76 % de rendimiento, partiendo del ácido 3-metilpiridin-4-borónico y

trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-croman-5-ilo; <sup>1</sup>H

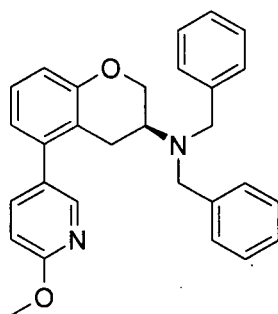
5 RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.54 (d, 1 H), 8.46 (dd, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 8 H), 7.05 - 7.24 (m, 4 H), 6.76 - 6.83 (m, 1 H), 6.59 - 6.64 (m, 1 H), 4.26 - 4.34 (m, 1 H), 4.04 - 4.13 (m, 1 H), 3.55 - 3.68 (m, 4 H), 2.93 - 3.07 (m, 1 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H), 2.08 - 2.22 (m, 1 H), 1.92 - 2.02 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 421 [M+H<sup>+</sup>].

**10 Ejemplo de Intermedio I-23****Amina 10: (3S)-5-(3-Metilpiridin-4-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 90 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(3-metilpiridin-4-il)croman-3-

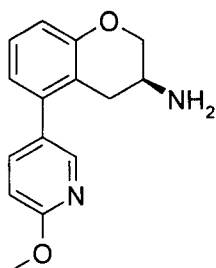
15 amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.52 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 7.05 - 7.20 (m, 2 H), 6.82 (d, 1 H), 6.58 - 6.67 (m, 1 H), 4.02 - 4.12 (m, 1 H), 3.49 - 3.64 (m, 1 H), 2.95 - 3.09 (m, 1 H), 2.21 - 2.46 (m, 1 H), 2.02 (d, 3 H), 1.89 - 2.17 (m, 1 H), 1.61 (s a, 2 H); MS (ESI) *m/z* 241 [M+H<sup>+</sup>].

20

**Ejemplo de Intermedio I-24****(3S)-N,N-Dibencil-5-(6-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina**

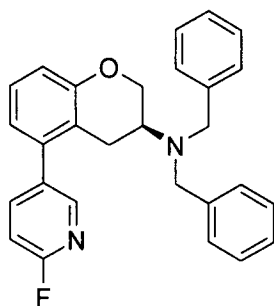
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con

25 un 84 % de rendimiento, partiendo del ácido 2-metoxi-5-piridinborónico (1.7 equiv.) y trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-croman-5-ilo; MS (ESI) *m/z* 437 [M+H<sup>+</sup>].

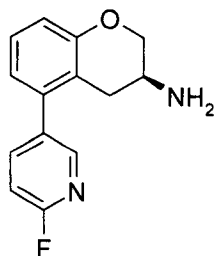
**Ejemplo de Intermedio I-25****Amina 11: (3S)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio en el ejemplo I-3

- 5 con un 89 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(6-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina utilizando 10 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.05 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 4.14 - 4.20 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.12 - 3.20 (m, 1 H), 2.78 - 2.86 (m, 1 H), 2.47 (dd, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  257  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .
- 10

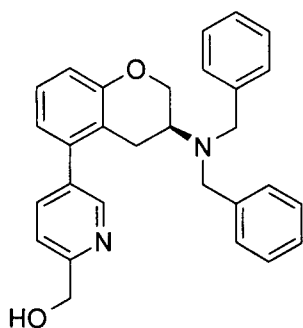
**Ejemplo de Intermedio I-26****(3S)-N,N-Dibencil-5-(6-fluoropiridin-3-il)croman-3-amina**

- 15 El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 64 % de rendimiento, partiendo del ácido 2-fluoropiridilborónico y trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-ilo;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.22 (d, 1 H), 7.95 - 8.03 (m, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 9 H), 7.11 - 7.23 (m, 3 H), 6.75 - 6.84 (m, 2 H), 4.30 - 4.38 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 4 H), 2.92 - 3.07 (m, 2 H), 2.40 - 2.49 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .
- 20

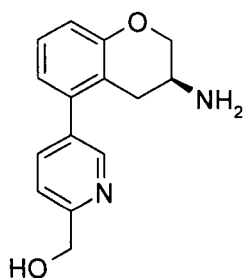
**Ejemplo de Intermedio I-27**

**Amina 12: (3S)-5-(6-Fluoropiridin-3-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 94 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(6-fluoropiridin-3-il)croman-3-amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.21 (d, 1 H), 7.91 - 8.05 (m, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 6.75 - 6.87 (m, 2 H), 4.06 - 4.15 (m, 1 H), 3.64 (t, 1 H), 2.95 - 3.10 (m, 1 H), 2.62 (dd, 1 H), 2.33 - 2.44 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 245 [M+H<sup>+</sup>].

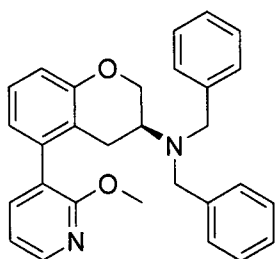
**Ejemplo de Intermedio I-28****{5-[(3S)-3-(Dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]piridin-2-il}metanol**

Se irradió una mezcla de (5-bromopiridin-2-il)metanol (0.205 g, 1.09 mmol), (3S)-N,N-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina (0.13 M en isopropanol, 8.4 mL, 1.09 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) (0.045 g, 0.05 mmol) y carbonato de potasio 2 M (1.64 mL, 3.28 mmol) en un sintetizador microondas a 140 °C durante 20 min. La solución se filtró a través de un lecho de celita y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano. El crudo se disolvió en cloroformo y se retiró un material insoluble. El solvente se evaporó al vacío para dar un aceite, 0.360 g (76 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.46 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 8 H), 7.06 - 7.22 (m, 3 H), 6.69 - 6.83 (m, 2 H), 5.51 (t, 1 H), 4.64 (d, 2 H), 4.28 - 4.39 (m, 1 H), 3.99 - 4.10 (m, 1 H), 3.59 - 3.74 (m, 4 H), 2.86 - 3.11 (m, 1 H), 2.39 - 2.49 (m, 1 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 437 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-29****Amina 13: {5-[(3S)-3-Amino-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]piridin-2-il}metanol**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 73 % de rendimiento, partiendo de {5-[(3*S*)-3-(Dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]piridin-2-il}metanol, utilizando 15 equiv. de formiato amónico y 37 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.39 - 8.45 (m, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 6.75 - 6.84 (m, 2 H), 5.48 (t, 1 H), 4.61 (d, 2 H), 4.06 - 4.13 (m, 1 H), 3.56 - 3.66 (m, 1 H), 2.97 - 3.07 (m, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 2.36 - 2.45 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 257 [M+H<sup>+</sup>].

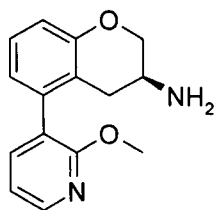
### Ejemplo de Intermedio I-30



#### (3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(2-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina

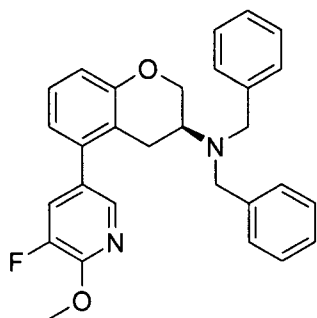
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 93 % de rendimiento, partiendo del ácido 2-metoxipiridin-3-borónico y trifluorometanosulfonato de (3*S*)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-ilo. La mezcla de reacción se irradia en un microondas a 150 °C durante 1 h; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.52 (dd, 1 H), 7.25 - 7.34 (m, 9 H), 7.16 - 7.24 (m, 2 H), 7.04 - 7.14 (m, 2 H), 6.76 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 4.25 - 4.35 (m, 1 H), 4.05 (t, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.55 - 3.70 (m, 4 H), 2.93 - 3.04 (m, 1 H), 2.55 - 2.84 (m, 1 H), 2.27 - 2.38 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 437 [M+H<sup>+</sup>].

### Ejemplo de Intermedio I-31

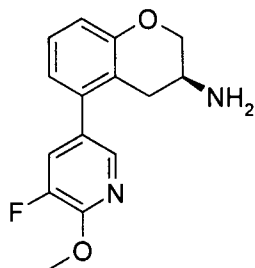


#### Amina 14: (3*S*)-5-(2-Metoxipiridin-3-il)croman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 98 % de rendimiento, partiendo de (3*S*)-*N,N*-dibencil-5-(2-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.20 (dd, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.03 - 7.15 (m, 2 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 4.05 - 4.10 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.56 (t, 1 H), 3.00 (s a, 1 H), 2.02 - 2.46 (m, 2 H), 1.64 (s a, 2 H); MS (ESI) *m/z* 257 [M+H<sup>+</sup>].

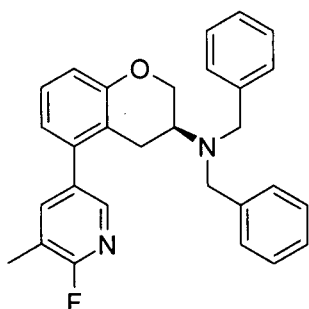
**Ejemplo de Intermedio I-32****(3S)-N,N-Dibencil-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina**

- 5 El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 71 % de rendimiento, partiendo del ácido 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilborónico (1.7 equiv.) y trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-ilo (1 equiv.): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.96 (d, 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 7.23 - 7.37 (m, 8 H), 7.06 - 7.22 (m, 3 H), 6.78 (dd, 2 H), 4.34 (d, 1 H), 3.92 - 4.08 (m, 4 H), 3.60 - 3.79 (m, 4 H), 3.18 - 3.30 (m, 1 H), 2.89 - 3.10 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 455 [M+H<sup>+</sup>].
- 10

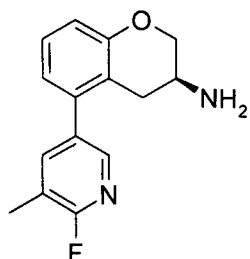
**Ejemplo de Intermedio I-33****Amina 15: (3S)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina**

- 15 El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio en el ejemplo I-3 con un 75 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina utilizando un 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.89 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 4.19 (ddd, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.84 (ddd, 1 H), 3.27 - 3.36 (m, 1 H), 2.87 (ddd, 1 H), 2.44 (dd, 1 H); MS (ESI) *m/z* 275 [M+H<sup>+</sup>].
- 20

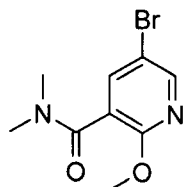
**Ejemplo de Intermedio I-34**

**(3S)-N,N-Dibencil-5-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 79 % de rendimiento, partiendo del ácido 6-fluoro-5-metilpiridin-3-ilborónico (1.7 equiv.) y trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-ilo: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 8 H), 7.17 - 7.26 (m, 2 H), 7.14 (t, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 4.32 - 4.42 (m, 1 H), 4.03 (t, 1 H), 3.65 - 3.76 (m, 4 H), 3.11 - 3.25 (m, 1 H), 2.73 - 2.85 (m, 1 H), 2.61 (dd, 1 H), 2.36 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 439 [M+H<sup>+</sup>].

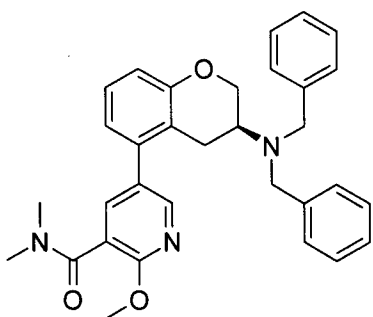
**Ejemplo de Intermedio I-35****Amina 16: (3S)-5-(6-Fluoro-5-metilpiridin-3-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 73 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)croman-3-amina utilizando un 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.94 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 4.15 - 4.21 (m, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 3.12 - 3.22 (m, 1 H), 2.81 (dd, 1 H), 2.46 (dd, 1 H), 2.34 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 259 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-36****5-Bromo-2-metoxi-N,N-dimetilnicotinamida**

Se añadió dimetilamina, 2 M en tetrahydrofurano (172  $\mu$ l, 0.34 mmol), a una mezcla del ácido 5-bromo-2-metoxinicotínico (80 mg, 0.34 mmol), trietilamina (192  $\mu$ l, 1.38 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio en acetonitrilo (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano para dar 54 mg (60 %) del compuesto del título como un sólido blanco:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.36 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  259, 261 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

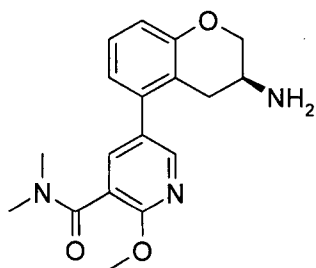
### Ejemplo de Intermedio I-37



### 15 5-[(3S)-3-(Dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]-2-metoxi-N,N-dimetilnicotinamida

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio I-28 con un 38 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina y 5-bromo-2-metoxi-N,N-dimetilnicotinamida. La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 140 °C durante 45 min:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.19 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.25 – 7.40 (m, 8 H), 7.11 – 7.22 (m, 3 H), 6.70 – 6.80 (m, 2 H), 4.32 – 4.38 (m, 1 H), 3.97 – 4.04 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.62 – 3.75 (m, 4 H), 3.02 – 3.13 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.91 – 2.98 (m, 1 H), 2.85 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  508 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

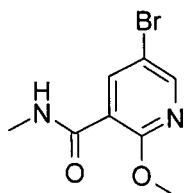
### 25 Ejemplo de Intermedio I-38



**Amina 17: 5-[(3*S*)-3-Amino-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N,N*-dimetilnicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 93 % de rendimiento, partiendo de {5-[(3*S*)-3-(Dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N,N*-dimetilnicotinamida, utilizando 55%p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.77 - 6.82 (m, 2 H), 4.05 - 4.12 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.54 - 3.67 (m, 1 H), 2.99 - 3.08 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 2.61 - 2.69 (m, 1 H), 2.41 (dd, 1 H); MS (ESI) *m/z* 328 [M+H<sup>+</sup>].

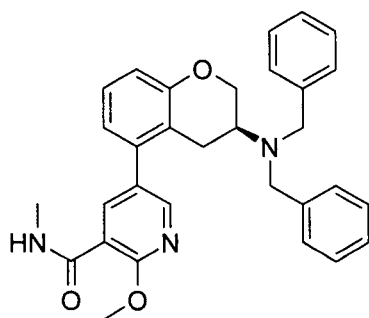
**Ejemplo de Intermedio I-39**



**5-Bromo-2-metoxi-*N*-metilnicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-36 con un 43 % de rendimiento, partiendo del ácido 5-bromo-2-metoxinicotínico y clorhidrato de metilamina (4.3 equiv); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.42 (d, 1 H), 8.26 - 8.35 (m, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.79 (d, 3 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 245, 247 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-40**

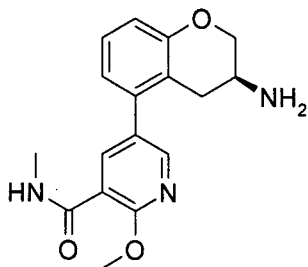


**5-[(3*S*)-3-(Dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N*-metilnicotinamida**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio I-28 con un 66 % de rendimiento, partiendo de (3*S*)-*N,N*-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina y 5-bromo-2-metoxi-*N*-metilnicotinamida; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.33 (c, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.24 - 7.32 (m, 8 H), 7.11 - 7.21 (m, 3 H), 6.71 - 6.82 (m, 2 H), 4.26 - 4.38 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 4.01 - 4.11 (m, 1

H), 3.57 - 3.73 (m, 4 H), 2.87 - 3.09 (m, 2 H), 2.84 (d, 3 H), 2.46 - 2.54 (m, 1 H, oculto por el DMSO); MS (ESI)  $m/z$  494  $[M+H^+]$ .

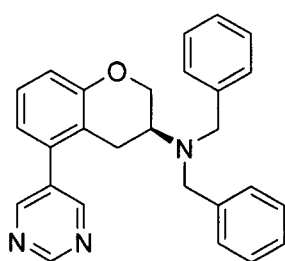
#### Ejemplo de Intermedio I-41



#### Amina 18: 5-[(3S)-3-Amino-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]-2-metoxi-N-metilnicotinamida

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 91 % de rendimiento, partiendo de 5-[(3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]-2-metoxi-N-metilnicotinamida, utilizando 55%p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.31 (c, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 6.77 - 6.83 (m, 2 H), 4.06 - 4.11 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.58 - 3.65 (m, 1 H), 2.97 - 3.06 (m, 1 H), 2.82 (d, 3 H), 2.55 - 2.69 (m, 1 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  314  $[M+H^+]$ .

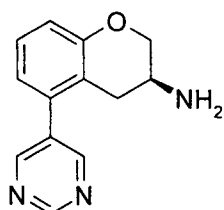
#### Ejemplo de Intermedio I-42



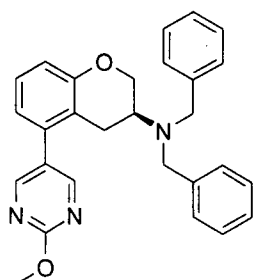
#### (3S)-N,N-Dibencil-5-pirimidin-5-ilcroman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 78 % de rendimiento, partiendo del ácido 5-pirimidinilborónico y trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-ilo;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.24 (s, 1 H), 8.86 (s, 2 H), 7.24 - 7.34 (m, 8 H), 7.15 - 7.23 (m, 3 H), 6.86 (d, 2 H), 4.32 - 4.38 (m, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 3.61 - 3.75 (m, 4 H), 3.05 - 3.14 (m, 1 H), 2.93 - 3.03 (m, 1 H), 2.46 - 2.54 (m, 1 H, oculto por el DMSO); MS (ESI)  $m/z$  408  $[M+H^+]$ .

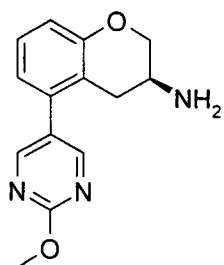
#### Ejemplo de Intermedio I-43

**Amina 19: (3S)-5-Pirimidin-5-ilcroman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 79 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-pirimidin-5-ilcroman-3-amina utilizando 20 equiv. de formiato amónico y un 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.21 (s, 1 H), 8.84 (s, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 6.80 - 6.89 (m, 2 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 3.64 (dd, 1 H), 2.99 - 3.10 (m, 1 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 1.67 (s a, 2 H); MS (ESI) *m/z* 228 [M+H<sup>+</sup>].

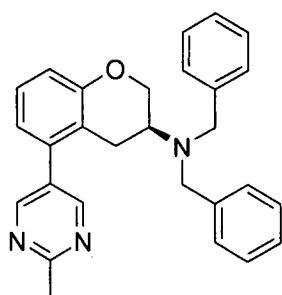
**Ejemplo de Intermedio I-44****(3S)-N,N-Dibencil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 93 % de rendimiento, partiendo del ácido 2-metoxi-5-pirimidinborónico y trifluorometanosulfonato de (3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-ilo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (s, 2 H), 7.24 - 7.36 (m, 8 H), 7.11 - 7.23 (m, 3 H), 6.82 (d, 2 H), 4.27 - 4.39 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.93 - 4.06 (m, 1 H), 3.57 - 3.76 (m, 4 H), 3.02 - 3.14 (m, 1 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 2.51 - 2.58 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 438 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-45****Amina 20: (3S)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 98 % de rendimiento, partiendo de (3*S*)-*N,N*-dibencil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)croman-3-amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.62 (s, 2 H), 7.18 (t, 1 H), 6.81 - 6.86 (m, 2 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.57 - 3.65 (m, 1 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 2.61 - 2.70 (m, 1 H), 2.43 (dd, 1 H), 1.64 (s a, 2 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 258 [M+H<sup>+</sup>].

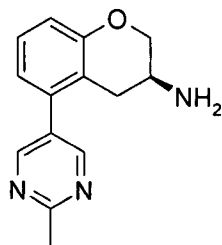
#### Ejemplo de Intermedio I-46



#### (3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(2-metilpirimidin-5-il)croman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 79 % de rendimiento, partiendo del ácido (2-metilpirimidin-5-il)borónico y trifluorometanosulfonato de (3*S*)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-ilo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.73 (s, 2 H), 7.24 - 7.35 (m, 8 H), 7.14 - 7.22 (m, 3 H), 6.80 - 6.86 (m, 2 H), 4.31 - 4.37 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.61 - 3.74 (m, 4 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.51 - 2.56 (m, 1 H, oculto por el DMSO); MS (ESI) *m/z* 422 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo de Intermedio I-47

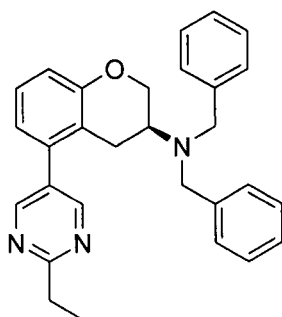


#### Amina 21: (3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)croman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 81 % de rendimiento, partiendo de (3*S*)-*N,N*-dibencil-5-(2-metilpirimidin-5-il)croman-3-amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.71 (s, 2 H), 7.20 (t, 1 H), 6.80 -

6.88 (m, 2 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 3.63 (dd, 1 H), 2.98 - 3.10 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.60 - 2.67 (m, 1 H), 2.38 - 2.47 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  242  $[M+H]^+$ .

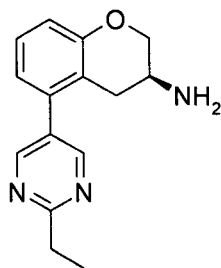
#### Ejemplo de Intermedio I-48



#### (3S)-N,N-Dibencil-5-(2-etilpirimidin-5-il)croman-3-amina

Se irradió una mezcla de (3S)-N,N-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina (278 mg, 0.61 mmol), 5-bromo-2-etilpirimidina (114 mg, 0.61 mmol), dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (24 mg, 0.04 mmol) y carbonato de potasio 2M (0.64 mL, 1.28 mmol) en dioxano (6 mL) en un microondas en atmósfera de argón a 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita, que se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El crudo se particionó entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se secó y concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano, dio 145 mg (55 %) del compuesto deseado,  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.76 (s, 2 H), 7.23 - 7.35 (m, 8 H), 7.14 - 7.22 (m, 3 H), 6.78 - 6.87 (m, 2 H), 4.29 - 4.39 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.59 - 3.75 (m, 4 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 2.92 - 3.03 (m, 3 H), 2.52 - 2.57 (m, 1 H, oculto por el DMSO), 1.36 (t, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  436  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo de Intermedio I-49

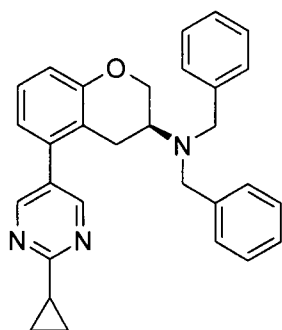


#### Amina 22: (3S)-5-(2-Etilpirimidin-5-il)croman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 93 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(2-etilpirimidin-5-il)croman-3-amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.71 (s, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 6.90 (dd, 1 H),

6.85 (dd, 1 H), 4.16 - 4.23 (m, 1 H), 3.82 (dd, 1 H), 3.13 - 3.24 (m, 1 H), 3.01 (c, 2 H), 2.76 - 2.89 (m, 1 H), 2.50 (dd, 1 H), 1.39 (t, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  256  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo de Intermedio I-50

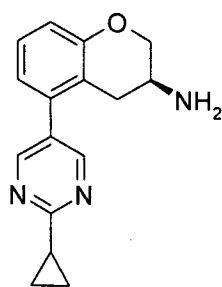


#### (3S)-N,N-Dibencil-5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)croman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-28 con un 53 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina y 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina (1.1 equiv);  $^1H$

RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8.55 (s, 2 H), 7.27 - 7.36 (m, 8 H), 7.13 - 7.26 (m, 3 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 4.32 - 4.41 (m, 1 H), 4.02 (t, 1 H), 3.70 (s, 4 H), 3.14 - 3.25 (m, 1 H), 2.76 - 2.89 (m, 1 H), 2.59 - 2.69 (m, 1 H), 2.30 - 2.40 (m, 1 H), 1.22 - 1.28 (m, 2 H), 1.13 - 1.21 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  448  $[M+H^+]$ .

### 15 Ejemplo de Intermedio I-51

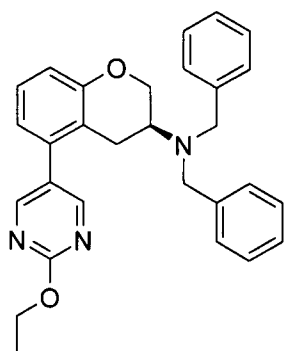


#### Amina 23: (3S)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)croman-3-amina

En dos viales de 20 mL para microondas, se agitaron suspensiones de 10 % de paladio sobre carbón vegetal (100 mg) y formiato amónico (265 mg, 4.20 mmol) en etanol (4 mL) durante 2 min en atmósfera de argón. Se añadió (3S)-N,N-dibencil-5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)croman-3-amina (235 mg, 0.525 mmol) disuelta en etanol (6 mL) a cada vial, los cuales se taparon posteriormente. Las mezclas de reacción se irradiaron en un microondas a 110 °C durante 10 min. Las mezclas crudas se dejaron enfriar hasta temperatura ambiente y se filtraron a través de lechos de celita los cuales se lavaron con metanol. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema de cloroformo/metanol/amoniaco (7M en metanol) 900/90/10. Se

combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron al vacío para dar 189 mg (67 %) of del producto deseado;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.65 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.12 - 7.26 (m, 1 H), 6.89 - 6.98 (m, 1 H), 6.74 - 6.86 (m, 1 H), 4.17 - 4.24 (m, 1 H), 3.79 - 3.92 (m, 1 H), 3.30 - 3.38 (m, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 1 H), 2.83 - 2.93 (m, 1 H), 2.39 - 2.51 (m, 1 H), 2.25 - 2.36 (m, 1 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H), 1.10 - 1.22 (m, 1 H), 1.05 (t, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  268  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Ejemplo de Intermedio I-52

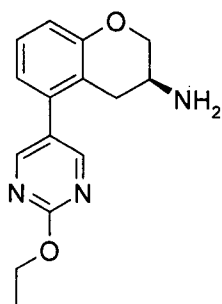


#### 10 (3S)-N,N-Dibencil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)croman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-28 con un 62% de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina y 5-bromo-2-etoxipirimidina. La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 140 °C durante 20 min; MS (ESI)  $m/z$  452  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

15

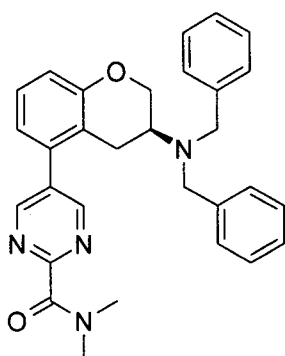
### Ejemplo de Intermedio I-53



#### Amina 24: (3S)-5-(2-Etoxipirimidin-5-il)croman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio en el ejemplo I-3 con un 86 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(2-etoxipirimidin-5-il)croman-3-amina utilizando un 47 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; MS (ESI)  $m/z$  272  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

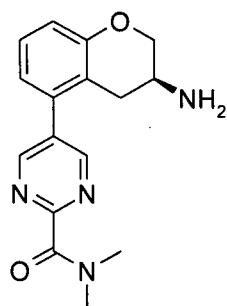
### Ejemplo de Intermedio I-54



**5-[(3S)-3-(Dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]-N,N-dimetilpirimidin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-28 con un 61 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina y 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-2-carboxamida. La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 140 °C durante 20 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.92 (s, 2 H), 7.23 - 7.34 (m, 8 H), 7.15 - 7.22 (m, 3 H), 6.84 - 6.93 (m, 2 H), 4.31 - 4.39 (m, 1 H), 4.05 (t, 1 H), 3.60 - 3.76 (m, 4 H), 3.08 - 3.15 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 452 [M+H<sup>+</sup>].

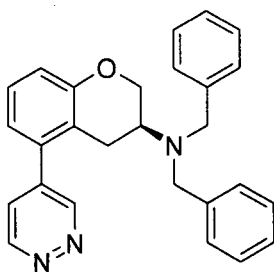
**Ejemplo de Intermedio I-55**



**Amina 25: 5-[(3S)-3-Amino-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]-N,N-dimetilpirimidin-2-carboxamida**

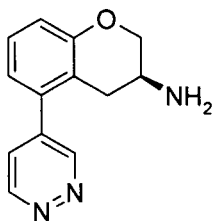
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 99 % de rendimiento, partiendo de 5-[(3S)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]-N,N-dimetilpirimidin-2-carboxamida, utilizando 15 equiv. de formiato amónico y 35 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.92 (s, 2 H), 7.23 (t, 1 H), 6.86 - 6.95 (m, 2 H), 4.08 - 4.16 (m, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.06 - 3.10 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 2.65 - 2.74 (m, 1 H), 2.41 - 2.48 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 272 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-56**

**(3S)-N,N-Dibencil-5-piridazin-4-ilcroman-3-amina**

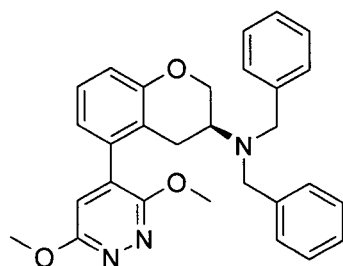
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-48 con un 62% de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina y 4-bromopiridazina (1.2 equiv.). La reacción se irradió en un microondas a 140 °C durante 45 min: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.26 (dd, 1 H), 9.19 - 9.22 (m, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 8 H), 7.16 - 7.25 (m, 3 H), 6.91 (d, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 4.36 - 4.43 (m, 1 H), 4.06 (t, 1 H), 3.64 - 3.77 (m, 4 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 2.86 (dd, 1 H), 2.57 (ddd, 1 H); MS (ESI) *m/z* 408 [M+H<sup>+</sup>].

10

**Ejemplo de Intermedio I-57****Amina 26: (3S)-5-Piridazin-4-ilcroman-3-amina**

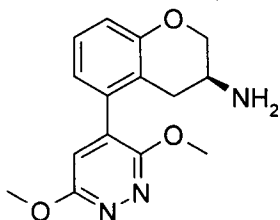
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 89 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-piridazin-4-ilcroman-3-amina utilizando un 30 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9.14 - 9.27 (m, 2 H), 7.76 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.93 (dd, 2 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 3.16 - 3.26 (m, 1 H), 2.87 (dd, 1 H), 2.55 (dd, 1 H); MS (ESI) *m/z* 228 [M+H<sup>+</sup>].

20

**Ejemplo de Intermedio I-58****(3S)-N,N-Dibencil-5-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)croman-3-amina**

Se añadió con ayuda de una jeringa una solución de *n*-butillitio 2.5 M en hexano (0.644 mL, 1.61 mmol) a tetrahidrofurano (2.0 mL) enfriado hasta -20°C. Después de 5 min, se añadió diisopropilamina (0.227 mL, 1.61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a esta temperatura y posteriormente se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de 3,6-dimetoxipiridazina (0.098 g, 0.7 mmol) en tetrahidrofurano (2.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió una solución de cloruro de cinc 1.0 M en éter dietílico (1.610 mL, 1.61 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Se añadieron una solución de (3*S*)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-croman-5-il trifluorometanosulfonato (0.368 g, 0.77 mmol) en tetrahidrofurano (2.0 mL) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (0.032 g, 0.03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano, para dar 0.235 g (72 %) del compuesto deseado como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.25 - 7.36 (m, 8 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.15 (t, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 4.04 - 4.09 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.69 (s, 4 H), 3.23 (s a, 1 H), 2.29 - 2.99 (m, 2 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 468 [M+H<sup>+</sup>].

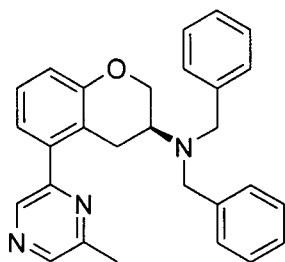
#### 20 Ejemplo de Intermedio I-59



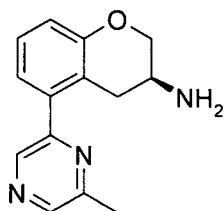
#### Amina 27: (3*S*)-5-(3,6-Dimetoxipiridazin-4-il)croman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 86 % de rendimiento, partiendo de (3*S*)-*N,N*-dibencil-5-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)croman-3-amina, utilizando 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.20 (t, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 4.16 - 4.22 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 3.82 - 3.91 (m, 1 H), 3.35 (s a, 1 H), 2.73 (s a, 2 H), 2.35 (s a, 2 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 288 [M+H<sup>+</sup>].

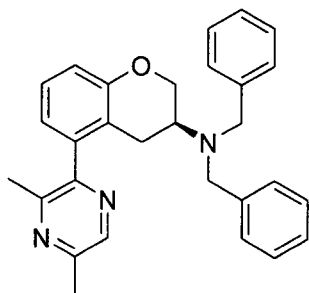
#### 30 Ejemplo de Intermedio I-60

**(3S)-N,N-Dibencil-5-(6-metilpirazin-2-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-28 con un 83 % de rendimiento, partiendo de (S)-N,N-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina y 2-cloro-6-metilpirazina (1.1 equiv); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 8.54 - 8.56 (m, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 8 H), 7.16 - 7.22 (m, 3 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 4.31 - 4.37 (m, 1 H), 4.07 (t, 1 H), 3.64 - 3.73 (m, 4 H), 3.12 - 3.21 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 2.64 - 2.73 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 422 [M+H<sup>+</sup>].

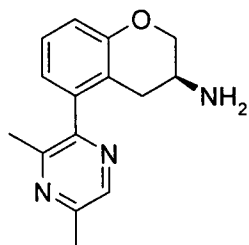
**Ejemplo de Intermedio I-61****Amina 28: (3S)-5-(6-Metilpirazin-2-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 73 % de rendimiento, partiendo de (3S)-N,N-dibencil-5-(6-metilpirazin-3-il)croman-3-amina, utilizando 50%p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.56 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 3.64 (dd, 1 H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 2.72 - 2.81 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.47 - 2.55 (m, 1 H, oculto por el DMSO); MS (APPI/APCI) *m/z* 242 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-62****(3S)-N,N-Dibencil-5-(3,5-dimetilpirazin-2-il)croman-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-28 con un 72 % de rendimiento, partiendo de (*S*)-*N,N*-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina y 2-cloro-3,5-dimetilpirazina (1,2 equiv); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 8 H), 7.17 - 7.22 (m, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 4.27 - 4.34 (m, 1 H), 4.07 (t, 1 H), 3.56 - 3.67 (m, 4 H), 2.95 - 3.05 (m, 1 H), 2.56 - 2.67 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.28 - 2.40 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 436 [M+H<sup>+</sup>].

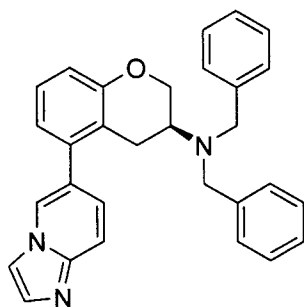
### Ejemplo de Intermedio I-63



### Amina 29: (3*S*)-5-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)croman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio en el ejemplo I-3 con un 89 % de rendimiento, partiendo de (3*S*)-*N,N*-dibencil-5-(3,5-dimetilpirazin-2-il)croman-3-amina utilizando un 15 equiv. de formiato amónico y un 30%p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; MS (ESI) *m/z* 256 [M+H<sup>+</sup>].

### Ejemplo de Intermedio I-64

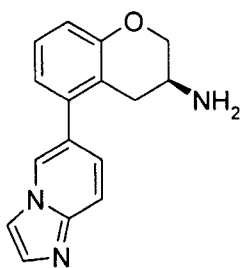


### (3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilcroman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 76 % de rendimiento, partiendo del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-borónico (1.5 equiv.) y trifluorometanosulfonato de (3*S*)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-ilo pero se realizó en isopropanol (10 mL) utilizando carbonato de potasio 2M como base. La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 140 °C durante 15 min: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.51 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 9 H), 7.13 - 7.17 (m, 3 H), 6.80 - 6.85 (m, 2 H), 4.33 - 4.36 (m, 1 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H),

3.63 - 3.72 (m, 4 H), 2.99 - 3.02 (m, 2 H), 2.53 - 2.55 (m, 1 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  446  $[M+H^+]$ .

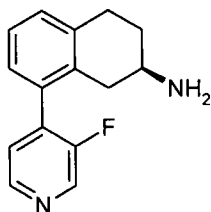
#### Ejemplo de Intermedio I-65



#### Amina 30: (3S)-5-Imidazo[1,2-a]piridin-6-ilcroman-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio en el ejemplo I-3 con un 86 % de rendimiento, partiendo de (3S)-*N,N*-dibencil-5-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilcroman-3-amina utilizando un 68 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.55 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.59 - 7.61 (m, 2 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 6.82 - 6.87 (m, 2 H), 4.07 - 4.12 (m, 1 H), 3.63 (t, 1 H), 3.02 - 3.07 (m, 1 H), 2.71 (dd, 1 H), 2.43 (dd, 1 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  266  $[M+H^+]$ .

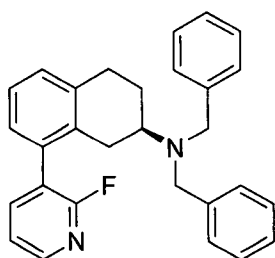
#### Ejemplo de Intermedio I-66



#### Amina 31: (2R)-8-(3-Fluoropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio I-4 con un rendimiento de un 71 %, partiendo de ácido 3-fluoropiridin-4-borónico y (2R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina utilizando 3 equiv. de carbonato de potasio 2M:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.54 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 7.05 - 7.14 (m, 1 H), 2.96 - 3.07 (m, 3 H), 2.72 - 2.84 (m, 1 H), 2.46 - 2.62 (m, 1 H), 2.12 - 2.22 (m, 1 H), 1.70 - 1.84 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  243  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo de Intermedio I-67

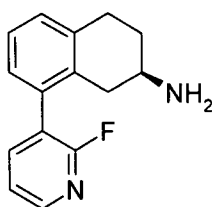


**(2R)-N,N-dibencil-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describió para el ejemplo de Intermedio I-4 con un 75 % de rendimiento, partiendo de (2R)-N,N-dibencil-8-bromo-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-2-amina y ácido 2-fluoropiridin-3-borónico; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

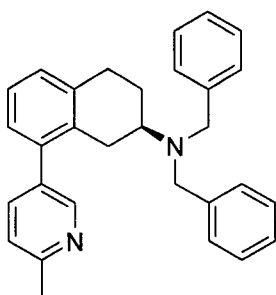
5 DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.29 - 8.34 (m, 1 H), 7.78 - 7.89 (m, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 8 H), 7.11 - 7.21 (m, 4 H), 7.01 (dd, 1 H), 3.51 - 3.61 (m, 4 H), 2.89 - 3.00 (m, 1 H), 2.83 (s a, 1 H), 2.59 - 2.78 (m, 2 H), 2.34 - 2.46 (m, 1 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 1.64 - 1.79 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 424 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-68****Amina 32: (2R)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 91 % de rendimiento, partiendo de (2R)-N,N-dibencil-8-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-

15 tetrahidronaftalen-2-amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.24 - 8.31 (m, 1 H), 7.80 - 7.92 (m, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 2 H), 6.96 - 7.08 (m, 1 H), 2.74 - 2.98 (m, 3 H), 2.42 - 2.57 (m, 1 H), 2.07 - 2.26 (m, 1 H), 1.80 - 1.94 (m, 1 H), 1.64 (s a, 2 H), 1.31 - 1.51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 242 [M+H<sup>+</sup>].

20

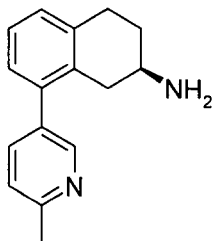
**Ejemplo de Intermedio I-69****(2R)-N,N-Dibencil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-48

25 con un 63 % de rendimiento partiendo del ácido [(7R)-7-(dibencilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]borónico y 5-bromo-2-metilpiridina (1.6 equiv): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.45 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 4 H), 7.23 - 7.29 (m, 5 H), 7.07 - 7.23 (m, 4 H), 7.00 (d, 1 H), 3.63 (s, 4 H), 2.90 - 3.04 (m, 2 H), 2.74 - 2.86 (m, 1

H), 2.68 - 2.73 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 1.67 - 1.82 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  420  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo de Intermedio I-70

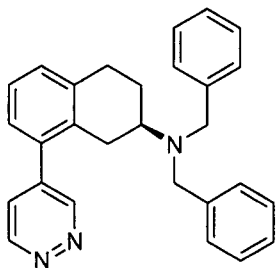


#### Amina 33: (2R)-8-(6-Metilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 95 % de rendimiento, partiendo de (2R)-N,N-dibencil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina utilizando un 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.31 (d, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.12 - 7.23 (m, 2 H), 7.01 (dd, 1 H), 2.86 - 3.06 (m, 3 H), 2.76 (dd, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.42 (dd, 1 H), 1.97 - 2.11 (m, 1 H), 1.53 - 1.67 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  239  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo de Intermedio I-71

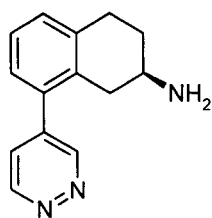


#### (2R)-N,N-Dibencil-8-piridazin-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

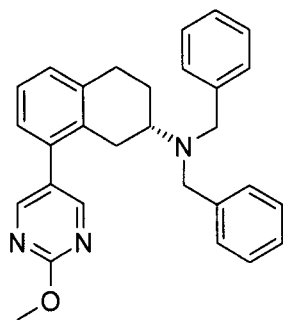
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-48 con un 45 % de rendimiento partiendo del ácido [(7R)-7-(dibencilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]borónico y 4-bromopiridazina (1 equiv):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.24 (dd, 1 H), 9.17 (dd, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 5 H), 7.25 - 7.30 (m, 4 H), 7.15 - 7.24 (m, 4 H), 7.00 (dd, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 4 H), 2.92 - 3.08 (m, 2 H), 2.69 - 2.89 (m, 2 H), 2.51 - 2.62 (m, 1 H), 2.13 - 2.25 (m, 1 H), 1.71 - 1.86 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  406  $[M+H^+]$ .

### Ejemplo de Intermedio I-72

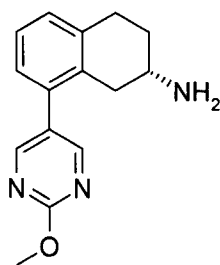
**Amina 34: (2R)-8-piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio en el ejemplo I-6 con un 47 % de rendimiento, partiendo de (2R)-N,N-dibencil-8-piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina utilizando 10 equiv. de formiato amónico: Tras calentar a  
5 reflujo durante 20 h, se añadieron 10 equiv. de formiato amónico adicionales y un 5%p de 10% de paladio sobre carbón vegetal:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9.19 - 9.24 (m, 2 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 2.87 - 3.08 (m, 3 H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H), 2.51 (dd, 1 H), 2.02 - 2.11 (m, 1 H), 1.55 - 1.70 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  226  
10  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo de Intermedio I-73****(2S)-N,N-Dibencil-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio en el ejemplo I-4 con un 80 % de rendimiento, partiendo de (S)-N,N-dibencil-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina y el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico (1.9 equiv.). La  
mezcla de reacción se irradió en un microondas en atmósfera de argón a 140 °C durante 1h;  
15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.59 (s, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 8 H), 7.09 - 7.20 (m, 4  
H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.53 - 3.70 (m, 4 H), 2.87 - 3.00 (m, 2 H), 2.64 -  
20 2.85 (m, 2 H), 2.45 - 2.54 (m, 1 H, oculto por el DMSO), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 1.62 - 1.78  
(m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  436  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

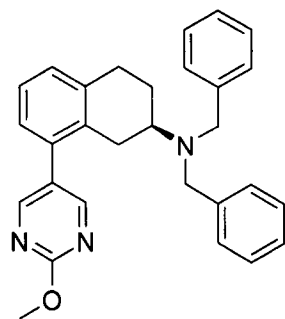
**Ejemplo de Intermedio I-74**

**Amina 35: (2S)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 88 % de rendimiento, partiendo de (2S)-N,N-dibencil-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-

5 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.58 (s, 2 H), 7.12 - 7.24 (m, 2 H), 7.05 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.87 - 2.97 (m, 2 H), 2.74 - 2.86 (m, 1 H), 2.63 (dd, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 1.58 (s a, 2 H), 1.36 - 1.51 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  256  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

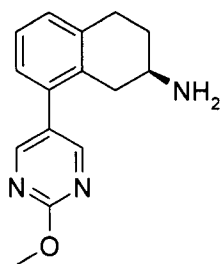
10

**Ejemplo de Intermedio I-75****(2R)-N,N-Dibencil-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un rendimiento de un 63 %, partiendo de ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico y (2R)-N,N-dibencil-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina. La mezcla de reacción se irradió en un microondas en atmósfera de argón a 150 °C durante 1h;  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.59 (s, 2 H), 7.21 - 7.33 (m, 8 H), 7.08 - 7.21 (m, 4 H), 7.02 (dd, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.53 - 3.70 (m, 4 H), 2.87 - 3.01 (m, 2 H), 2.64 - 2.84 (m, 2 H), 2.43 - 2.53 (m, 1 H, oculto por el DMSO), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 1.62 - 1.77 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  436  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

20

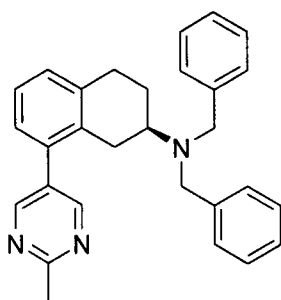
**Ejemplo de Intermedio I-76**

**Amina 36: (2R)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 81 % de rendimiento, partiendo de (2R)-N,N-dibencil-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-

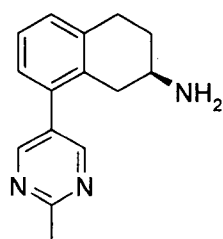
5 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.58 (s, 2 H), 7.12 - 7.22 (m, 2 H), 7.05 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.86 - 2.96 (m, 2 H), 2.75 - 2.85 (m, 1 H), 2.63 (dd, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 1.56 (s a, 2 H), 1.36 - 1.50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  256  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

10

**Ejemplo de Intermedio I-77****(2R)-N,N-Dibencil-8-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

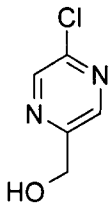
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-2 con un 58 % de rendimiento, partiendo del ácido (2-metilpirimidin-5-il)borónico y (2R)-N,N-dibencil-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.68 (s, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 8 H), 7.11 - 7.21 (m, 4 H), 7.03 (dd, 1 H), 3.50 - 3.70 (m, 4 H), 2.88 - 3.02 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.66 - 2.83 (m, 2 H), 2.42 - 2.53 (m, 1 H, oculto por el DMSO), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 1.64 - 1.79 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  420  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

20

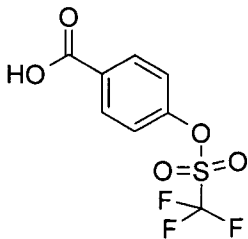
**Ejemplo de Intermedio I-78**

**Amina 37: (2*R*)-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-3 con un 55 % de rendimiento, partiendo de (2*R*)-*N,N*-dibencil-8-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina, utilizando 20 equiv. de formiato amónico y 20 %p de 10 % de paladio sobre carbón vegetal; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.63 (s, 2 H), 7.15 - 7.28 (m, 2 H), 7.03 (dd, 1 H), 2.80 - 3.05 (m, 3 H), 2.69 - 2.80 (m, 4 H), 2.45 (dd, 1 H), 1.98 - 2.08 (m, 1 H), 1.53 - 1.67 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 240 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-79****(5-Cloropirazin-2-il)metanol**

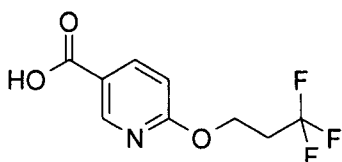
Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (4.29 mL, 4.29 mmol) en el transcurso de 5 min a una solución de 5-cloropirazin-2-carboxylato de metilo (185 mg, 1.07 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) a -70 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 5 min y posteriormente se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y se añadieron aproximadamente 2 mL de hidróxido sódico 1 M gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano para dar 43 mg (28 %) del producto del título; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.72 (d, 1 H), 8.52 - 8.55 (m, 1 H), 5.71 (t, 1 H), 4.64 (d, 2 H);

**Ejemplo de Intermedio I-80****Ácido 3: Ácido 4-[[trifluorometil)sulfonyl]oxi}benzoico**

Se calentó una suspensión de 4-(trifluorometanosulfonyl)benzaldehído (5.2 g, 20.5 mmol, descrito en *JACS*, **1987**, *109*, 5478) y dicromato potásico (2.5 g) en ácido sulfúrico (30 %, 47 mL) a 65 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y posteriormente se vertió sobre hielo. El precipitado formado se filtró y se lavó con varias

porciones de agua. El producto crudo se recrystalizó en agua/etanol (1:1) para dar 2.63 g (47 % de rendimiento) del compuesto del título: p.f. 178-180 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (d, 2 H), 7.64 (d, 2 H).

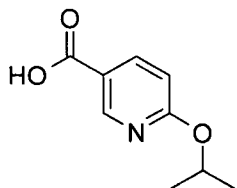
#### 5 Ejemplo de Intermedio I-81



#### Ácido 5: Ácido 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico

A una solución de *tert*-butóxido de potasio (0.864g, 7.7 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) se le añadió 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0.878g, 7.7 mmol) a 0 °C. Pasados 5 min, se  
10 añadió 6-cloronicotinato (1.3 g, 7.0 mmol) a la solución agitada. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido como  
15 un aceite amarillo (1.26g, 4.8 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahydrofurano (4 mL) y agua (1 mL), y se trató con hidróxido de litio (0.126g, 3.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h, posteriormente se eliminó el tetrahydrofurano al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 mL) y el pH se ajustó a 2 por adición de ácido clorhídrico 4M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío  
20 para dar el producto del título como un sólido blanco (0.913g, 81 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.72 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.56 (t, 2 H), 2.81 (dd, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  236  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo de Intermedio 1-82

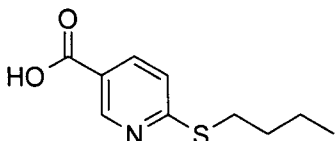


#### 25 Ácido 6: Ácido 6-isopropoxinicotínico

A una solución de *tert*-butóxido de potasio (0.891 g, 7.94 mmol) en tetrahydrofurano (40 mL) a 0 °C se le añadió isopropanol (0.608 mL, 7.94 mmol). Se añadió además 6-cloronicotinonitrilo (1.0 g, 7.22 mmol) después de agitar durante 5 min y se dejó que la  
mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró  
30 al vacío, se añadió agua (50 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x 50 mL). El crudo se suspendió en hidróxido sódico 4M (30 mL) y se calentó a reflujo hasta

el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió ácido clorhídrico 1M hasta alcanzar un pH ácido. El precipitado formado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar 1.140 g (85 %) del compuesto del título;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.99 (s, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 5.21 - 5.40 (m, 1 H), 1.31 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  182  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

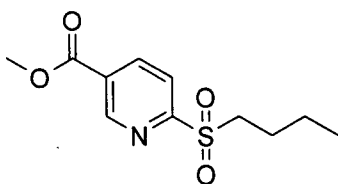
### Ejemplo de Intermedio I-83



### Ácido 6-(butiltio)nicotínico

Se añadió una suspensión de butanotiol (150 mg, 1.68 mmol) en hidróxido sódico 1 M (0.7 mL) a una solución de ácido 6-cloronicotínico (265 mg, 1.68 mmol) en hidróxido sódico 1 M (2 mL). Se añadió tetrahidrofurano (2 mL) y la mezcla se agitó a 60°C hasta el día siguiente. Se añadieron otros 150 mg de butanotiol y 2 mL de etanol, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 24 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH de la fase acuosa a 5. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano para dar 74 mg del compuesto del título (21 %) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  212  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Ejemplo de Intermedio I-84

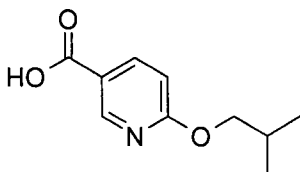


### 6-(Butilsulfonil)nicotinato de metilo

Se agitó una mezcla de ácido 6-(butiltio)nicotínico (61 mg, 0.29 mmol) y ácido *m*-cloroperbenzoico (60 %, 175 mg, 0.61 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL) a temperatura ambiente hasta el día siguiente. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en metanol. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0.15 mL) y la solución se calentó a reflujo durante 4 h. Se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió con éter dietílico y se lavó con una solución de hidróxido sódico 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (de 50 a 100 %) para dar 36 mg (48 %) de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

(ppm) 9.24 (m, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.49 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.36 (m, 2 H), 0.83 (t, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  258  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo de Intermedio I-85



5

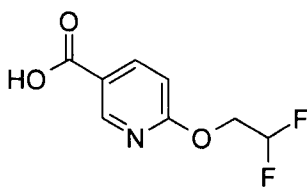
#### Ácido 9: Ácido 6-isobutoxynicotínico

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-81 con un 25 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y 2-metilpropan-1-ol. La reducción se llevó a cabo utilizando 3 equiv. de hidróxido de litio, la mezcla de

10 reacción se agitó a 35 °C hasta el día siguiente. El producto contenía un 58 % del ácido 6-etoxynicotínico;

MS (ESI)  $m/z$  194  $[M-H]^+$ .

#### Ejemplo de Intermedio I-86



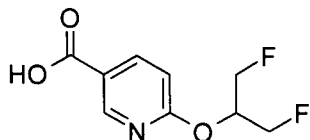
15

#### Ácido 11: Ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)nicotínico

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-81 con un 79 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y 2,2,2-trifluoroetanol. La reducción se llevó a cabo utilizando 3 equiv. de hidróxido de litio, la mezcla de

20 reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.73 (d, 1 H), 8.20 (dd, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.21 - 6.57 (m, 1 H), 4.65 (dt, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  202  $[M-H]^+$ .

#### Ejemplo de Intermedio I-87



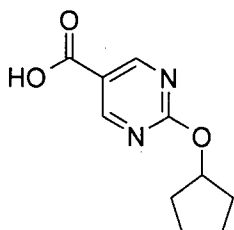
25

#### Ácido 12: Ácido 6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]nicotínico

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-81 con un 47 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y 1,3-difluoro-2-propanol. La reducción se llevó a cabo utilizando 3 equiv. de hidróxido de litio, la mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.71 (d, 1 H), 8.19 (dd, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 5.62 - 5.80 (m, 1 H), 4.77 - 4.87 (m, 2 H), 4.65 - 4.75 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  216  $[\text{M}-\text{H}^+]$ .

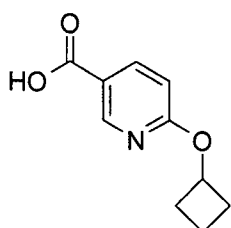
5 **Ejemplo de Intermedio I-88**



**Ácido 13: Ácido 2-(ciclopentiloxi)pirimidin-5-carboxílico**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-81 con un 32 % de rendimiento, partiendo de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo y  
10 ciclopentanol. La reducción se llevó a cabo utilizando 3 equiv. de hidróxido de litio, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.99 (s, 2 H), 5.38 - 5.48 (m, 1 H), 1.89 - 2.04 (m, 2 H), 1.67 - 1.83 (m, 4 H), 1.55 - 1.67 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  207  $[\text{M}-\text{H}^+]$ .

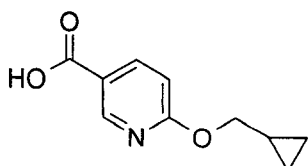
15 **Ejemplo de Intermedio I-89**



**Ácido 14: Ácido 6-(ciclobutiloxi)nicotínico**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-82 con un 62 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y ciclobutanol. La  
20 solución ácida se extrajo con acetato de etilo para recoger el producto;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.69 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 5.13 - 5.26 (m, 1 H), 2.37 - 2.47 (m, 2 H), 2.00 - 2.14 (m, 2 H), 1.73 - 1.86 (m, 1 H), 1.54 - 1.73 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  192  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

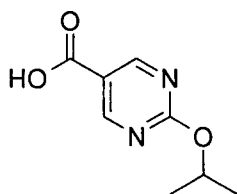
25 **Ejemplo de Intermedio I-90**



**Ácido 15: Ácido 6-(ciclopropilmetoxi)nicotínico**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-89 con un 57 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinonitrilo y ciclopropanometanol;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.69 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 4.17 (d, 2 H), 1.12 - 1.34 (m, 1 H), 0.47 - 0.61 (m, 2 H), 0.27 - 0.38 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  192 [M+H<sup>+</sup>].

### Ejemplo de Intermedio I-91

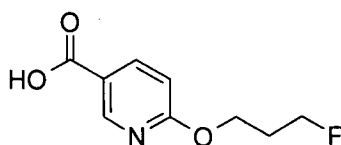


### Ácido 17: Ácido 2-isopropoxipirimidin-5-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-81 con un 14% de rendimiento, partiendo de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo e isopropanol.

La hidrólisis se llevó a cabo mientras se calentaba hasta 75 °C durante 2 h y 12 h más a 40 °C y el producto se recogió por extracción de la capa acuosa ácida con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 9.05 (s, 2 H), 5.29 - 5.51 (m, 1 H), 1.41 (d, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  181 [M-H<sup>+</sup>].

### Ejemplo de Intermedio I-92



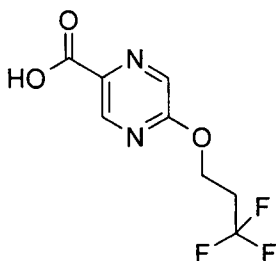
### Ácido 19: Ácido 6-(3-fluoropropoxi)nicotínico

Se añadió hidruro sódico (0.220 g, 5.50 mmol) a una solución de 3-fluoropropan-1-ol (0.390 g, 5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 25 min y se añadió una solución de 6-cloronicotinato de etilo (0.928 g, 5.00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 35 min y posteriormente se desactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. De la purificación por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano se obtuvo un aceite. El crudo se disolvió en hidróxido sódico 1M (16.50 mL, 16.50 mmol) y etanol (20 mL), y se calentó hasta 50 °C durante 1.5 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío y la solución acuosa residual se enfrió sobre hielo. Se añadió ácido clorhídrico 2 M hasta alcanzar un pH

ácido. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua helada y se secó al vacío para dar el compuesto del título, 0.53 g (81 %) como un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.71 (dd, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 4.65 (t, 1 H), 4.54 (t, 1 H), 4.43 (t, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  228  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

5

#### Ejemplo de Intermedio I-93

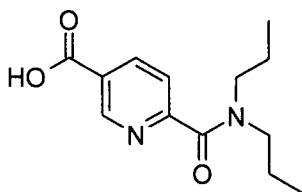


#### Ácido 20: Ácido 5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazin-2-carboxílico

- El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-81 con un 53% de rendimiento, partiendo de 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo y 3,3,3-trifluoropropan-1-ol. Se añadió 1 equivalente adicional de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol desprotonado con tert-butoxido de potasio a 0 °C tras agitar 1h a temperatura ambiente. Debía contener agua ya que la hidrólisis del éster se llevó a cabo sin añadir hidróxido de litio y agua. El producto se recogió por extracción de la capa acuosa ácida con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de una mezcla 74:26 con el ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico que también se formó durante la reacción;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.81 (s, 1 H), 8.30 - 8.47 (m, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 2.78 - 2.95 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  237  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ,  $m/z$  235  $[\text{M}-\text{H}]$ ;

20

#### Ejemplo de Intermedio I-94



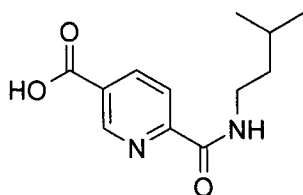
#### Ácido 27: Ácido 6-(dipropilcarbamoil)nicotínico

- Se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (145 mg, 0.89 mmol) a una solución del ácido 5-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico (162 mg, 0.89 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2.5 mL) a 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 10 min. Se añadió dipropilamina (90 mg, 0.89 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla se particionó

25

entre bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La mitad de la cantidad de intermedio crudo (83 mg, 0.31 mmol) se disolvió en etanol (3 mL) e hidróxido sódico 1 M (3 mL, 3 mmol) y se calentó hasta 50 °C durante 30 min. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en agua (3 mL) y se enfrió sobre hielo. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 6 M gota a gota y los solventes se eliminaron al vacío. Se añadió acetonitrilo al residuo, seguido de evaporación al vacío para eliminar las trazas de agua. El procedimiento se repitió dos veces. El material se suspendió en *N,N*-dimetilformamida y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar 80 mg (un 64% de rendimiento); MS (APPI/APCI)  $m/z$  251  $[M+H^+]$ .

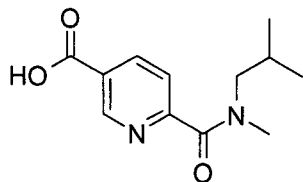
#### Ejemplo de Intermedio I-95



#### Ácido 28: Ácido 6-[(3-metilbutil)carbamoil]nicotínico

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-94 con un 58 % de rendimiento, partiendo del ácido 5-(metoxycarbonil)piridin-2-carboxílico y 3-metilbutan-1-amina; MS (APPI/APCI)  $m/z$  237  $[M+H^+]$ .

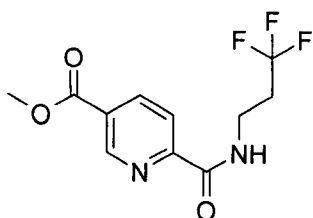
#### Ejemplo de Intermedio I-96



#### Ácido 29: Ácido 6-[isobutil(metil)carbamoil]nicotínico

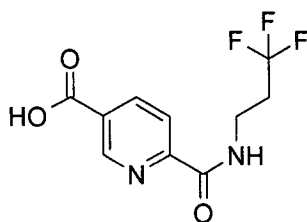
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-94 con un 75 % de rendimiento, partiendo del ácido 5-(metoxycarbonil)piridin-2-carboxílico y *n*-metilisobutilamina; MS (APPI/APCI)  $m/z$  237  $[M+H^+]$ .

#### Ejemplo de Intermedio I-97

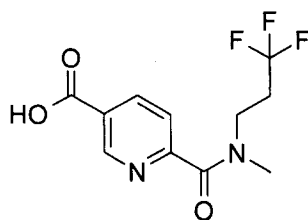


**6-[(3,3,3-Trifluoropropil)carbamoil]nicotinato de metilo**

Se disolvió ácido 5-(metoxycarbonil)piridin-2-carboxílico (100 mg, 0.55 mmol) en acetonitrilo (1 mL). Se añadieron trietilamina (0.230 mL, 1.66 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-tetrametiluronio (314 mg, 0.83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 min, se añadió clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropilamina (83 mg, 0.55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El solvente se eliminó al vacío y el crudo se particionó entre acetato de etilo e hidróxido sódico 1M. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano para dar 38 mg (25%) del compuesto del título como un sólido blanco; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.17 (t, 1 H), 9.11 (d, 1 H), 8.48 (dd, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.53 - 3.60 (m, 2 H), 2.54 - 2.66 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 277 [M+H<sup>+</sup>], *m/z* 275 [M-H<sup>+</sup>];

**Ejemplo de Intermedio I-98****Ácido 30: Ácido 6-[(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil]nicotínico**

Se calentó una solución de 6-[(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil]nicotinato de metilo (0.265 g, 0.96 mmol), hidróxido sódico (9.60 ml, 9.60 mmol) y etanol (10 mL) hasta 50 °C durante 3.5 h. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se suspendió en agua (20 mL) y el material insoluble se filtró. El filtrado se enfrió sobre hielo y se añadió ácido clorhídrico 6 M con agitación hasta alcanzar un pH ácido. El precipitado se filtró, se lavó con agua helada y se secó al vacío para dar 78 mg (31 %); MS (APPI/APCI) *m/z* 263 [M+H<sup>+</sup>].

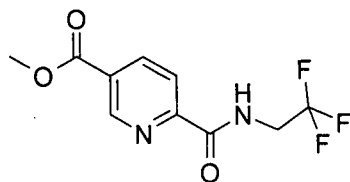
**Ejemplo de Intermedio I-99****Ácido 31: Ácido 6-[metil(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil]nicotínico**

A una solución de 6-[(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil]nicotinato de metilo (2.4 g, 8.6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se le añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) (1.3g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

170

1 h. Se añadió yoduro de metilo (3.42 g, 5.0 mL, 24.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente y posteriormente se añadió agua (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min y posteriormente se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico, y el precipitado formado se filtró y se secó en un horno al vacío para dar 1.12 g (47 %) del compuesto del título;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.26 (d, 1 H), 8.49 (d, 1H), 7.78-7.91 (dd, 1H), 3.80 (t, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 1 H), 3.16 (d, 3 H), 2.46 - 2.76 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  277  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

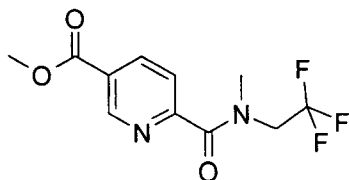
### Ejemplo de Intermedio I-100



### 6-[(2,2,2-Trifluoroetil)carbamoil]nicotinato de metilo

Se disolvió el ácido 5-(metoxycarbonil)piridin-2-carboxílico (100 mg, 0.55 mmol) en cloruro de tionilo (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se añadieron unas gotas de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El solvente se eliminó al vacío y al crudo se le añadió tolueno el cual se evaporó de nuevo tres veces para eliminar todo el cloruro de tionilo. El crudo se disolvió en diclorometano seco (5 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución de 2,2,2-trifluoroetilamina (176  $\mu\text{L}$ , 2.21 mmol) en diclorometano (2ml) y se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. El solvente se eliminó al vacío y el crudo se particionó entre acetato de etilo e hidróxido sódico 1M. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano para dar 89 mg (62 %) del compuesto del título como un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.50 (t, 1 H), 9.14 (d, 1 H), 8.51 (dd, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 4.03 - 4.16 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  263  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ,  $m/z$  261  $[\text{M}-\text{H}^+]$ ;

### Ejemplo de Intermedio I-101

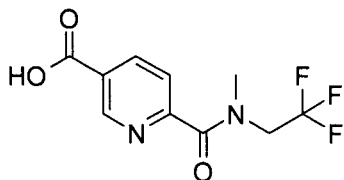


### 6-[Metil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]nicotinato de metilo

131

A una solución de 6-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]nicotinato de metilo (3.0 g, 11.5 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se le añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) (1.4 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se añadió yoduro de metilo (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente y posteriormente se desactivó con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar 1.72 g (61 %) del compuesto del título;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.43 (d, 1 H), 4.50 (c, 1 H), 4.23 (c, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.24 (d, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  277  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

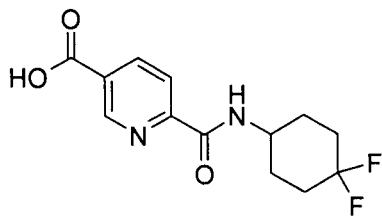
#### Ejemplo de Intermedio I-102



#### Ácido 32: Ácido 6-[metil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]nicotínico

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (193 mg, 4.60 mmol) a 6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)nicotinato de metilo (425 mg, 1.54 mmol) en tetrahidrofurano (17 mL) y agua (8.5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. El solvente orgánico se evaporó, se añadió ácido clorhídrico 1M hasta alcanzar un pH ácido seguido de la extracción con acetato de etilo (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 366 mg (91%) del compuesto del título como un sólido; MS (APPI/APCI)  $m/z$  263  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo de Intermedio I-103

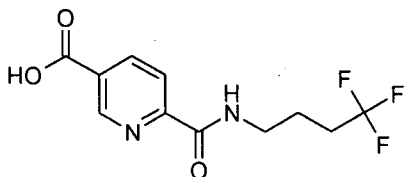


#### Ácido 33: Ácido 6-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoil]nicotínico

El compuesto del título se sintetizó en dos pasos. El primero como se describió para el ejemplo de Intermedio I-97, partiendo del ácido 5-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico y clorhidrato de 4,4-difluorociclohexilamina, y el segundo como se describió para el ejemplo de Intermedio I-98 a 55 °C, partiendo del producto recibido en el primer paso que se purificó primero por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano. Rendimiento total (dos pasos) 65 %;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm

9.08 (dd, 1 H), 8.89 (d, 1 H), 8.43 (dd, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 3.95 - 4.07 (m, 1 H), 1.68 - 2.11 (m, 8 H); MS (ESI)  $m/z$  285  $[M+H^+]$ ,  $m/z$  283  $[M-H^+]$ ;

#### Ejemplo de Intermedio I-104



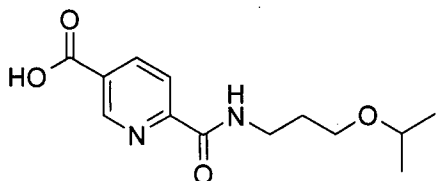
5

#### Ácido 34: Ácido 6-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]nicotínico

El compuesto del título se sintetizó en dos pasos. El primero como se describió para el ejemplo de Intermedio I-97, partiendo del ácido 5-(metoxycarbonil)piridin-2-carboxílico y 4,4,4-trifluorobutan-1-amina, y el segundo como se describió para el ejemplo de Intermedio I-98 a 55 °C, partiendo del producto recibido en el primer paso que se purificó primero por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano. Rendimiento total (dos pasos) 34 %;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.16 (t, 1 H), 9.09 (dd, 1 H), 8.44 (dd, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 3.38 (c, 2 H), 2.20 - 2.36 (m, 2 H), 1.71 - 1.81 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  277  $[M+H^+]$ ,  $m/z$  275  $[M-H^+]$ ;

15

#### Ejemplo de Intermedio I-105

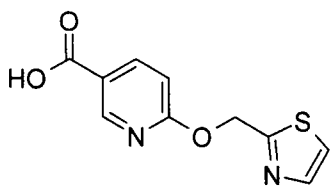


#### Ácido 35: Ácido 6-[(3-isopropoxipropil)carbamoil]nicotínico

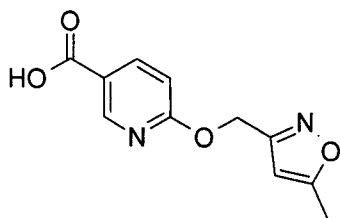
El compuesto del título se sintetizó en dos pasos. El primero como se describió para el ejemplo de Intermedio I-97, partiendo del ácido 5-(metoxycarbonil)piridin-2-carboxílico y 3-isopropoxipropilamina, y el segundo como se describió para el ejemplo de Intermedio I-98, partiendo del producto recibido en el primer paso que se purificó primero por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano. Rendimiento total (dos pasos) 22 %;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.06 (d, 1 H), 8.99 (t, 1 H), 8.43 (dd, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 3.48 - 3.56 (m, 1 H), 3.34 - 3.45 (m, 4 H, oculto por el  $\text{H}_2\text{O}$ ), 1.70 - 1.80 (m, 2 H), 1.09 (d, 6 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  267  $[M+H^+]$ ;

25

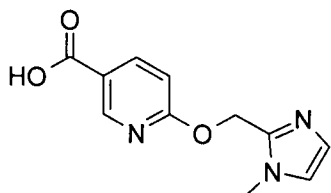
#### Ejemplo de Intermedio I-106

**Ácido 36: Ácido 6-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)nicotínico**

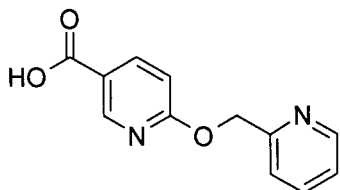
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-81 con un 21 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y 1,3-tiazol-2-ilmetanol. El paso de desprotonación se llevó a cabo a temperatura ambiente y el producto intermedio se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano. El paso de reducción se llevó a cabo en hidróxido sódico:etanol 50/50 calentado hasta 50 °C durante 1.5 h;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.74 (d, 1 H), 8.21 (dd, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 5.74 (s, 2 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  237  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo de Intermedio I-107****Ácido 37: Ácido 6-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]nicotínico**

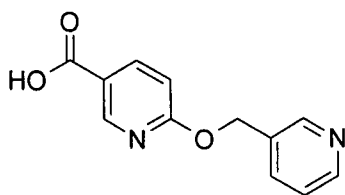
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-106 con un 10 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y 1,3-tiazol-2-ilmetanol;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.73 (d, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 2.39 (s, 3 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  235  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo de Intermedio I-108****Ácido 38: Ácido 6-[(1-metil-1H-isoxazol-2-il)metoxi]nicotínico**

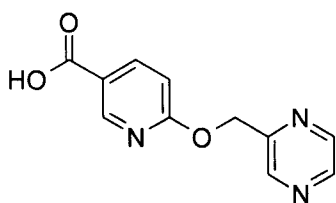
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-92 con un 46 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.74 (d, 1 H), 8.24 (dd, 1 H), 7.58 - 7.74 (m, 2 H), 7.06 (d, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  234  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo de Intermedio I-109****Ácido 39: Ácido 6-(piridin-2-ilmetoxi)nicotínico**

- 5 El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-92 con un 56 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y (1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanol;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.71 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.19 (dd, 1 H), 7.81 (td, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 5.50 (s, 2 H).

**10 Ejemplo de Intermedio I-110****Ácido 40: Ácido 6-(piridin-3-ilmetoxi)nicotínico**

- El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-92 con un 66 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y piridin-3-metanol;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.67 - 8.76 (m, 2 H), 8.54 (d, 1 H), 8.17 (dd, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 5.47 (s, 2 H); (APPI/APCI)  $m/z$  231  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .
- 15

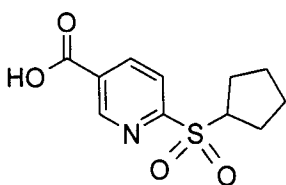
**Ejemplo de Intermedio I-111****20 Ácido 41: Ácido 6-(pirazin-2-ilmetoxi)nicotínico**

- El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-92 con un 66 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y piridin-3-metanol;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.75 - 8.80 (m, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.58 - 8.66 (m, 2 H), 8.19 (dd, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 5.57 (s, 2 H); (APPI/APCI)  $m/z$  232  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

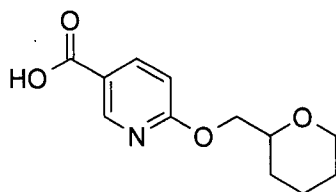
25

**Ejemplo de Intermedio I-112**

178

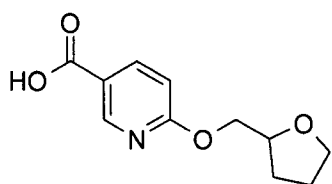
**Ácido 42: Ácido 6-(ciclopentilsulfonil)nicotínico**

Se añadió hidruro sódico (0.022 g, 0.55 mmol) a una solución de ciclopentanotiol (0.053 mL, 0.50 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.7 mL). La mezcla de reacción se agitó en  
5 atmósfera de nitrógeno durante 5 min. Se añadió 6-cloronicotinato de etilo (0.093 g, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. De la purificación por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano se obtuvo un aceite incoloro. El crudo se disolvió  
10 en *N,N*-dimetilformamida (1.7 mL) y se añadió el ácido *m*-cloroperbenzoico (60%, 171 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente hasta el día siguiente. El solvente se evaporó, y el residuo se particionó entre hidróxido sódico 1 M y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El intermedio formado se redujo al compuesto del título como se  
15 describe para el ejemplo de Intermedio I-97 para dar 58 mg (46%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.22 (d, 1 H), 8.58 (dd, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 4.04 - 4.15 (m, 1 H), 1.79 - 1.93 (m, 4 H), 1.52 - 1.72 (m, 4 H); MS (APPI/APCI) *m/z* 256 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-113****Ácido 43: Ácido 6-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetoxi)nicotínico**

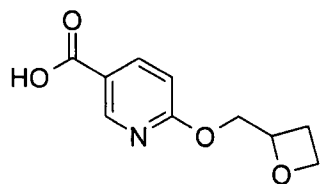
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-92 con un 34 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetanol, la mezcla de reacción final se agitó durante 1.5 h; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  
25 DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.69 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.26 (d, 2 H), 3.87 (d, 1 H), 3.58 - 3.68 (m, 1 H), 3.37 - 3.44 (m, 1 H, oculto por el H<sub>2</sub>O), 1.72 - 1.86 (m, 1 H), 1.62 (d, 1 H), 1.39 - 1.55 (m, 3 H), 1.23 - 1.36 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 238 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo de Intermedio I-114**

**Ácido 44: Ácido 6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)nicotínico**

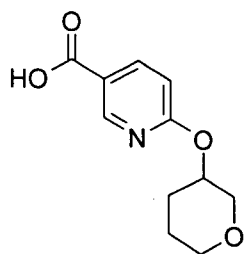
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-92 con un 24 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y tetrahidrofuran-2-

ilmetanol;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.70 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 4.23 - 4.35 (m, 2 H), 4.10 - 4.21 (m, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 3.61 - 3.71 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 1.74 - 1.93 (m, 2 H), 1.58 - 1.70 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  224  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ,  $m/z$  222  $[\text{M}-\text{H}^+]$ ;

**Ejemplo de Intermedio I-115****Ácido 45: Ácido 6-(oxetan-2-ilmetoxi)nicotínico**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-81 con un 42 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y oxetan-2-ilmetanol.

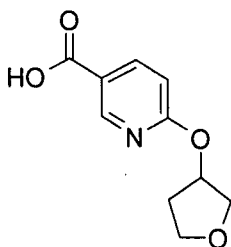
La reducción se llevó a cabo utilizando 3 equiv. de hidróxido de litio mientras se calentaba hasta 75 °C durante 3.5 h. La solución acuosa final se extrajo con acetato de etilo para recoger el producto;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.71 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 4.96 - 5.06 (m, 1 H), 4.41 - 4.57 (m, 4 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.46 - 2.56 (m, 1 H); S (ESI)  $m/z$  210  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ,  $m/z$  208  $[\text{M}-\text{H}^+]$ .

**Ejemplo de Intermedio I-116****Ácido 46: Ácido 6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotínico**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio I-89 con un 65 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinonitrilo y tetrahidropiran-3-ol;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.69 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 4.98 - 5.15 (m, 1 H),

3.84 (dd, 1 H), 3.48 - 3.65 (m, 3 H), 1.98 - 2.11 (m, 1 H), 1.70 - 1.86 (m, 2 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H); S (ESI)  $m/z$  224  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  222  $[M-H]^+$ ;

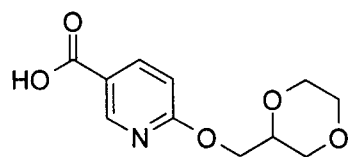
#### Ejemplo de Intermedio I-117



#### Ácido 47: Ácido 6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)nicotínico

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el Intermedio I-89 con un 65 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinonitrilo y 3-hidroxitetrahydrofurano;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.70 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 5.52 - 5.61 (m, 1 H), 3.72 - 3.96 (m, 4 H), 2.17 - 2.32 (m, 1 H), 1.92 - 2.08 (m, 1 H) MS (ESI)  $m/z$  210  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  208  $[M-H]^+$ .

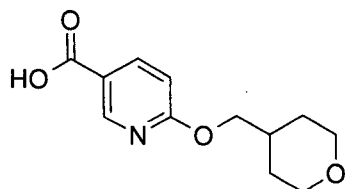
#### Ejemplo de Intermedio I-118



#### Ácido 48: Ácido 6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)nicotínico

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-81 con un 58 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y 1,4-dioxan-2-ilmetanol. La reducción se llevó a cabo utilizando 3 equiv. de hidróxido de litio. La solución acuosa final se extrajo con acetato de etilo para recoger el producto;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.70 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 4.28 - 4.32 (m, 2 H), 3.84 - 3.92 (m, 1 H), 3.72 - 3.83 (m, 2 H), 3.56 - 3.69 (m, 2 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 3.35 - 3.42 (m, 1 H); S (ESI)  $m/z$  240  $[M+H]^+$ ,  $m/z$  238  $[M-H]^+$ .

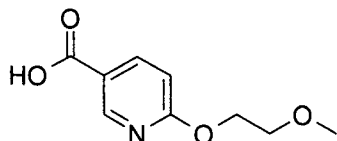
#### Ejemplo de Intermedio I-119



#### Ácido 49: Ácido 6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)nicotínico

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-92 con un 60 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetanol; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.70 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 4.19 (d, 2 H), 3.86 (dd, 2 H), 3.09 - 3.50 (m, 2 H, oculto por el H<sub>2</sub>O), 1.95 - 2.10 (m, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 2 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 236 [M-H<sup>+</sup>].

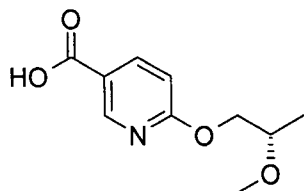
#### Ejemplo de Intermedio I-120



#### Ácido 50: Ácido 6-(2-metoxietoxi)nicotínico

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-81 con un 67% de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y 2-metoxietanol. La reducción se llevó a cabo utilizando 3 equiv. de hidróxido de litio mientras se calentaba hasta 40 °C durante el fin de semana. La solución acuosa final se extrajo con acetato de etilo para recoger el producto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.70 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.42 - 4.47 (m, 2 H), 3.62 - 3.68 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 198 [M+H<sup>+</sup>].

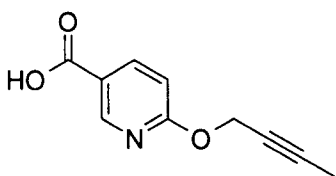
#### Ejemplo de Intermedio I-121



#### Ácido 51: Ácido 6-[(2*S*)-2-metoxipropil]oxi}nicotínico

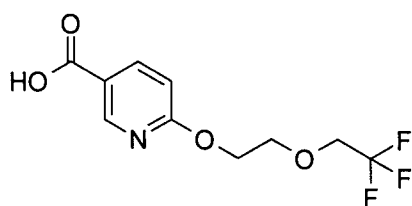
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-81 con un 67 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y (s)-(+)-2-metoxipropanol. La reducción se llevó a cabo utilizando 3 equiv. de hidróxido de litio mientras se calentaba hasta 75 °C durante 3h. La solución acuosa final se extrajo con acetato de etilo para recoger el producto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.77 (d, 1 H), 8.21 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 4.27 - 4.40 (m, 2 H), 3.69 - 3.81 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 1.24 (d, 3 H); MS (ESI) *m/z* 212 [M+H<sup>+</sup>], *m/z* 210 [M-H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo de Intermedio I-122

**Ácido 52: Ácido 6-(but-2-in-1-iloxi)nicotínico**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-92 con un 38 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y 2-butin-1-ol;  $^1\text{H}$

5 RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.61 - 8.76 (m, 1 H), 8.03 - 8.23 (m, 1 H), 6.83 - 6.98 (m, 1 H), 4.94 - 5.05 (m, 2 H), 1.74 - 1.91 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  192 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ],  $m/z$  190 [ $\text{M}-\text{H}^+$ ].

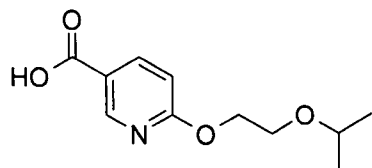
**Ejemplo de Intermedio I-123**

10

**Ácido 54: Ácido 6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotínico**

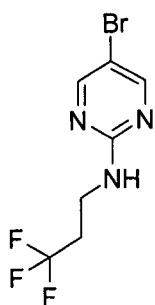
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-92 con un 71 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y 2-(2,2,2-

15 trifluoroetoxi)etanol. La reacción entre hidruro sódico y 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etanol se llevó a cabo a 0 °C durante 3 min, posteriormente a temperatura ambiente durante 15 min y posteriormente se enfrió hasta 0 °C antes de añadir 6-cloronicotinato de etilo;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.71 (d, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 4.42 - 4.52 (m, 2 H), 4.14 (c, 2 H), 3.92 - 3.97 (m, 2 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  266 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

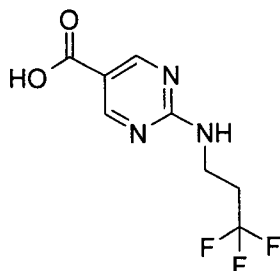
**Ejemplo de Intermedio I-124****Ácido 55: Ácido 6-(2-isopropoxietoxi)nicotínico**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-92 con un 51 % de rendimiento, partiendo de 6-cloronicotinato de etilo y 2-isopropoxietanol;

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.70 (dd, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.39 - 4.43 (m, 2 H), 3.67 - 3.71 (m, 2 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 1.09 (d, 6 H); MS (APPI/APCI)  $m/z$  226 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**Ejemplo de Intermedio I-125****5-Bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)pirimidin-2-amina**

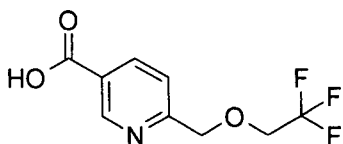
Se añadió hidruro sódico (560 mg, 14.0 mmol) en porciones a una solución de 3,3,3-trifluoropropilamina (1.59 g, 14.0 mmol) en tetrahidrofurano seco a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió una solución de 5-bromo-2-iodopirimidina (2.0 g, 7.0 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y posteriormente se desactivó con agua (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexano para dar 950 mg (48 %) del compuesto del título;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.30 (s, 2H), 5.42 (s a, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.41 (m, 2H).

**Ejemplo de Intermedio I-126****Ácido 56: Ácido 2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]pirimidin-5-carboxílico**

Se desgasificó una solución de 5-bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)pirimidin-2-amina (500 mg, 1.8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida/metanol (3:1) (6 ml) y trietilamina (1 mL, 7.2 mmol) durante 1 h. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.1 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C burbujeando monóxido de carbono constantemente en la mezcla durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el solvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexano. El producto intermedio se disolvió en tetrahidrofurano/agua (4:1) (8 mL), se añadió hidróxido de litio (25.4 mg, 1 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se redisolvió en agua y se neutralizó con ácido

cítrico. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno al vacío para dar 200 mg (88%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.77 (s a, 1 H), 8.71 (s a, 1 H), 8.14 (t, 1 H), 3.58 (c, 2 H), 2.43 - 2.67 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  236  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

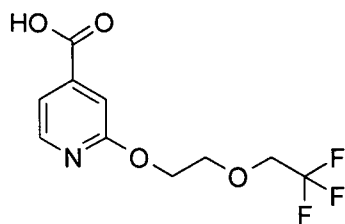
#### 5 Ejemplo de Intermedio I-127



#### Ácido 57: Ácido 6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]nicotínico

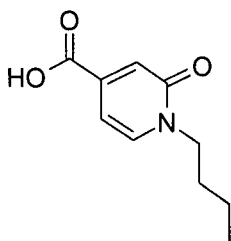
A una solución de 6-(hidroximetil)nicotinato de metilo (500 mg, 2.99 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se le añadió una dispersión de hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (126 mg, 3.14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (729 mg, 3.14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió más hidruro sódico (42 mg, 1.05 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (243 mg, 1.45 mmol) después de 5 min. Se añadió agua (20 mL) cuidadosamente seguida de hidróxido de litio monohidrato (0.376 g, 8.97 mmol) y la mezcla de reacción formada se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 h. El solvente se eliminó parcialmente al vacío y se añadió ácido clorhídrico 1M hasta alcanzar un pH ácido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL) y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. De la purificación por cromatografía en columna utilizando un gradiente de metanol en diclorometano se obtuvieron 171 mg (24%) del compuesto del título;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.02 (dd, 1 H), 8.32 (dd, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.26 (c, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  236  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo de Intermedio I-128

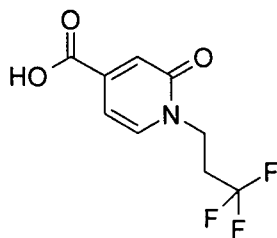


#### Ácido 58: Ácido 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]isonicotínico

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-89 con un 62 % de rendimiento, partiendo de 2-cloroisonicotinonitrilo y 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etanol;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.32 (dd, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 2 H), 4.00 - 4.04 (m, 2 H), 3.97 (c, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  266  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ,  $m/z$  264  $[\text{M}-\text{H}^+]$ .

**Ejemplo de Intermedio I-129****Ácido 59: Ácido 1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico**

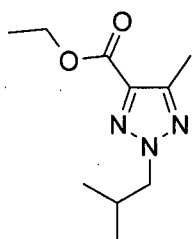
- 5 A una solución de isonicotinato de metilo (540 mg, 3.94 mmol) en acetona seca (5 mL) se le añadió 1-yodobutano (1.35 mL, 11.8 mmol) seguido de tolueno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h y posteriormente se calentó hasta 50 °C hasta el día siguiente. Se añadió acetonitrilo (5 ml) y se elevó la temperatura hasta 80 °C durante 5h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó
- 10 durante el fin de semana. El solvente se eliminó al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de metanol en diclorometano con un 1 % de ácido acético. Se disolvieron 615 mg del producto intermedio en agua (6 mL) y se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico 10 M (1.149 mL, 11.49 mmol) y una solución 1.25 M de ferrocianuro (III) potásico (3.06 mL, 3.83 mmol) en agua caliente en el
- 15 transcurso de 2h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico 3 M hasta alcanzar un pH ácido. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 235 mg (40 % de rendimiento total) del compuesto del título como un sólido; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.78 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.53 (dd, 1 H), 3.89 (t, 2 H), 1.52 - 1.65 (m, 2 H), 1.18 - 1.34 (m, 2 H), 0.89 (t, 3 H); MS (ESI) *m/z* 196 [M+H<sup>+</sup>], *m/z* 194 [M-H<sup>+</sup>].
- 20

**Ejemplo de Intermedio I-130**

- 25 **Ácido 60: Ácido 2-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico**
- Se disolvieron isonicotinato de metilo (1.02 g, 0.88 mL, 7.44 mmol) y 1,1,1-trifluoro-3-yodo-propano (5 g, 2.6 mL, 22.3 mmol) en acetonitrilo (12 mL). La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 110 °C durante 10 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se evaporó junto con hexanos y éter varias veces.

Se disolvió parte del producto intermedio (210 mg, 0.58 mmol) en agua (1 mL). Se añadieron hidróxido sódico (139 mg, 3.49 mmol) en agua (1 mL) y ferricianuro (III) potásico (490 mg, 1.16 mmol) en agua (1 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se acidificó con ácido clorhídrico 6M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de metanol en diclorometano para dar 87 mg (29 % de rendimiento total);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 7.4 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 4.2 (m, 2H), 2.8 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  236  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

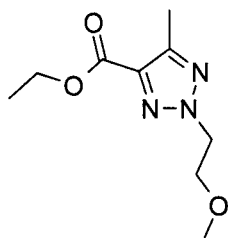
### Ejemplo de Intermedio I-131



### 2-Isobutil-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

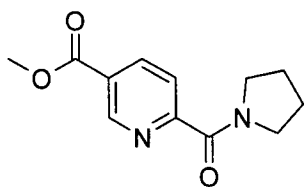
A una solución de 5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (0.5 g, 3.2 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se le añadieron 1-bromo-2-metilpropano (1.25 mL, 11.5 mmol), carbonato de potasio (2.66 g, 19.2 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro potásico. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 293 mg (43 %) del compuesto del título; MS (APPI/APCI)  $m/z$  212  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

### Ejemplo de Intermedio I-132

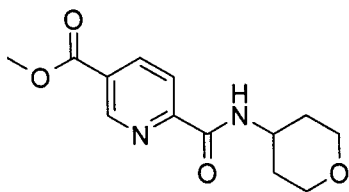


### 2-(2-Metoxietil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-131 con un 54 % de rendimiento, partiendo de 5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo y éter 2-bromoetil metílico;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.58 (t, 2 H), 4.42 (c, 2 H), 3.90 (t, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.49 - 2.56 (m, 3 H), 1.34 - 1.46 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  214  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Ejemplo de Intermedio I-133****6-(Pirrolidin-1-ilcarbonyl)nicotinato de metilo**

- 5 El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo de Intermedio I-97 con un 36 % de rendimiento, partiendo del ácido 5-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico y pirrolidina. Purificación por cromatografía en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9.15 (d, 1 H), 8.47 (dd, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.61 - 3.68 (m, 4 H), 1.90 - 2.03 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  235
- 10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo de Intermedio I-134****6-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)nicotinato de metilo**

- 15 Se suspendió el ácido 5-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico (100 mg, 0.55 mmol) en diclorometano seco (3 mL) y se añadió cloruro de oxalilo (0.190 mL, 2.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. El solvente y el exceso de cloruro de oxalilo se evaporaron al vacío y el crudo se suspendió en diclorometano seco (3 mL) y se añadió tetrahydro-2H-piran-4-amina (112 mg, 1.10 mmol). La mezcla de reacción se agitó
- 20 a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó al vacío y el crudo se particionó entre acetato de etilo e hidróxido sódico 1M. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 30 mg (21%) del compuesto del título como un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9.15 - 9.20 (m, 1 H), 8.51 (dd, 1 H), 8.18 - 8.21 (m, 1 H), 4.08 - 4.19 (m, 1 H), 3.98 - 4.03 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H),
- 25 3.55 (td, 2 H), 1.88 - 1.95 (m, 2 H), 1.67 - 1.80 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  265  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Tests biológicos**

Expresión de canales de sodio regulados por voltaje en líneas celulares:

- Se clonan uno o más genes que codifican la proteína de longitud completa del canal de
- 30 sodio regulado por voltaje de interés y se expresan con un promotor adecuado en una línea celular adecuada, como se sabe en la materia. Las líneas celulares estables construidas de

esta forma se utilizan en ensayos de selección para identificar compuestos activos adecuados en canales de sodio regulados por voltaje. Los ensayos de selección adecuados son los siguientes.

5 **Ensayo de penetración de  $\text{Li}^+$**

La línea celular que expresa el canal de sodio regulado por voltaje de interés se extiende en placas tisulares convencionales de 96 ó 384 pocillos con una densidad de células adecuada (por ejemplo, 40 000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos o 20 000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos). Posteriormente, las células se lavan repetidas veces con un  
10 tampón exento de Na adecuado utilizando un lavador adecuado adquirido de proveedores comerciales (por ejemplo, el lavador EL-405) hasta que se elimina de los pocillos todo el medio de cultivo tisular. Un tampón exento de Na adecuado podría tener la composición (mM) cloruro de colina 137, KCl 5.4,  $\text{MgSO}_4$  0.81,  $\text{CaCl}_2$  0.95, glucosa 5.55 y HEPES 25 a pH 7.4, pero puede tener también otra composición adecuada. Una vez completados  
15 todos los pasos de lavado, las células se incuban en el tampón exento de Na adecuado durante 15 min. A continuación, se retira el tampón exento de Na y las células se incuban con un tampón rico en LiCl durante 60 min a 37°C. El tampón de LiCl también está enriquecido en iones de potasio, causando un estímulo despolarizante de las células. Un tampón de este tipo puede tener la composición (mM): LiCl 100, KCl 50,  $\text{MgSO}_4$  0.81,  
20  $\text{CaCl}_2$  0.95, glucosa 5.55 y HEPES 25 a pH 7.4, pero puede tener también otra composición adecuada. Para intensificar la relación de la señal respecto al ruido, puede añadirse al medio una concentración eficaz (por ejemplo, 100  $\mu\text{M}$ ) del dilatador de los canales de sodio regulados por voltaje veratridina o cualquier otro dilatador de canales de sodio regulados por voltaje adecuado, para mejorar la detección de la señal. Además, y  
25 también para mejorar la relación de la señal respecto al ruido, también se puede añadir al medio una concentración eficaz (por ejemplo, 10  $\mu\text{g/ml}$ ) de veneno de escorpión adecuado para retardar la desactivación de canal. Para encontrar un modulador del canal de sodio regulado por voltaje de interés, el ensayo puede complementarse con compuestos de una recopilación de compuestos. Los compuestos de interés se añaden a la solución rica en Li, uno en cada pocillo. Al final del periodo de incubación se lavan las células repetidamente  
30 con tampón exento de Na hasta que se ha eliminado todo el LiCl extracelular. La lisis celular se realiza por incubación de las células con Tritón (1%) durante 15 min o mediante cualquier otro método adecuado. El lisado celular resultante se introduce posteriormente en un espectrofotómetro de absorción atómica, cuantificando así la cantidad de Li que ha  
35 penetrado durante el procedimiento descrito anteriormente.

El ensayo descrito puede realizarse con cualquier espectrofotómetro de absorción atómica utilizando placas con un formato de 96 pocillos, un formato de 384 pocillos, o cualquier otro formato de placas convencional. El ensayo descrito puede aplicarse a líneas celulares que expresan una o más de cualquiera de las subunidades  $\alpha$  de los canales de sodio regulados por voltaje dadas, así como también cualquier combinación dada de una de las subunidades  $\alpha$  de compuertas de voltaje con una o más de cualquiera de las subunidades  $\beta$ .

En caso necesario, la línea celular seleccionada puede hiperpolarizarse además por expresión de un canal iónico de pérdida de potasio adecuado, por ejemplo, TREK-1, sea por cotransfección transitoria o por establecimiento de una línea celular cotransfectada estable. La correcta expresión de una corriente de pérdida de K puede verificarse utilizando electrofisiología intracelular tradicional, sea en fijación de voltaje en microáreas de membrana en células completas, fijación de voltaje en microáreas de membrana perforadas o fijación de voltaje convencional de dos electrodos. Una línea celular seleccionada modificada para expresar correctamente un canal de sodio regulado por voltaje de interés junto con un canal iónico de pérdida de potasio adecuado transfectado se puede utilizar posteriormente para la selección utilizando espectrometría de absorción atómica, como se ha descrito anteriormente.

#### **20 Ensayo electrofisiológico de fijación de voltaje en células completas**

Los registros electrofisiológicos de las corrientes de sodio en las células que expresan de manera estable el canal de sodio regulado por voltaje de interés confirman la actividad y proporcionan una medida funcional de la potencia de los compuestos que afectan específicamente a dichos canales.

Los estudios electrofisiológicos pueden realizarse utilizando plataformas electrofisiológicas de fijación de voltaje en microáreas de membrana automatizadas, como Ion Works HT, Ion Works Quattro, PatchXpress, QPatch o cualquier otra plataforma adecuada. La línea celular que expresa el canal de sodio regulado por voltaje de interés se prepara de forma adecuada siguiendo las instrucciones del fabricante de las plataformas de fijación de voltaje en microáreas de membrana automatizadas. Se aplican tampones extracelulares e intracelulares adecuados para tales experimentos de acuerdo con las instrucciones dadas por el fabricante de las plataformas de fijación de voltaje en microáreas de membrana automatizadas. Las células que expresan la proteína del canal de sodio regulado por voltaje de interés se exponen a los fármacos a través del sistema de pipeteado integrado en las plataformas. Se utiliza un protocolo de estímulo por voltaje

adecuado para activar las proteínas de canales de sodio regulados por voltaje de interés mediante la despolarización a partir de un potencial de retención definido.

Los estudios electrofisiológicos pueden realizarse también utilizando la configuración de células enteras de la técnica de fijación de voltaje en microáreas de membrana estándar.

En este ensayo, las células que expresan la proteína del canal de sodio regulado por voltaje de interés se exponen a los fármacos por sistemas de microperfusión convencionales y se utiliza un protocolo adecuado de estímulo por voltaje para activar los canales de sodio regulados por voltaje.

Ejemplo

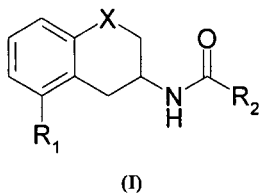
Los compuestos del título de los Ejemplos anteriores se ensayaron en el ensayo electrofisiológico de fijación de voltaje en microáreas de membrana en células completas descrito anteriormente y se descubrió que presentaban valores de CI<sub>50</sub> como los que se muestran en la siguiente tabla.

| Ejemplo |       | Ejemplo |       | Ejemplo |       | Ejemplo |       | Ejemplo |       |
|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| N.º     | pCI50 | N.º     | pCI50 | N.º     | pCI50 | N.º     | pCI50 | N.º     | pCI50 |
| 1       | 6.4   | 44      | 6.2   | 87      | 6.7   | 130     | 5.4   | 173     | 5.8   |
| 2       | 6.9   | 45      | 5.9   | 88      | 6.4   | 131     | 6.2   | 174     | 6.7   |
| 3       | 6.6   | 46      | 5.5   | 89      | 5.7   | 132     | 7.1   | 175     | 5.6   |
| 4       | 5.9   | 47      | 5     | 90      | 5.8   | 133     | 6.1   | 176     | 6.9   |
| 5       | 5.8   | 48      | 6.2   | 91      | 7.1   | 134     | 6.5   | 177     | 7.3   |
| 6       | 6     | 49      | 5.9   | 92      | 5.3   | 135     | 6.5   | 178     | 7.2   |
| 7       | 6.7   | 50      | 7.2   | 93      | 6.2   | 136     | 6.5   | 179     | 6.7   |
| 8       | 5.8   | 51      | 7.4   | 94      | 6.1   | 137     | 6.1   | 180     | 6.5   |
| 9       | 5.2   | 52      | 5.4   | 95      | 6.8   | 138     | 5.5   | 181     | 6.3   |
| 10      | 5.4   | 53      | 6.6   | 96      | 7.3   | 139     | 5.8   | 182     | 7.2   |
| 11      | 6.2   | 54      | 7.2   | 97      | 6.4   | 140     | 6.2   | 183     | 6.5   |
| 12      | 7.2   | 55      | 6.5   | 98      | 5.2   | 141     | 5.4   | 184     | 6.3   |
| 13      | 7.4   | 56      | 7.1   | 99      | 6.4   | 142     | 5.5   | 185     | 6.5   |
| 14      | 6.6   | 57      | 7.1   | 100     | 6.4   | 143     | 5.8   | 186     | 5.7   |
| 15      | 7.6   | 58      | 6.4   | 101     | 6.8   | 144     | 5.5   | 187     | 5.8   |
| 16      | 5.7   | 59      | 6.9   | 102     | 7     | 145     | 6.7   | 188     | 6.6   |
| 17      | 5.4   | 60      | 6.8   | 103     | 5     | 146     | 5.1   | 189     | 7.1   |

|    |     |    |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 18 | 7   | 61 | 7.3 | 104 | 5.6 | 147 | 5.8 | 190 | 5.1 |
| 19 | 7.1 | 62 | 6.6 | 105 | 7.2 | 148 | 6.1 | 191 | 6.1 |
| 20 | 6.8 | 63 | 7.1 | 106 | 6.6 | 149 | 5.2 | 192 | 6.2 |
| 21 | 7.2 | 64 | 5   | 107 | 5.4 | 150 | 6   | 193 | 6.8 |
| 22 | 5.2 | 65 | 5.3 | 108 | 5.4 | 151 | 6.6 | 194 | 6.7 |
| 23 | 5.9 | 66 | 6.8 | 109 | 6.9 | 152 | 5.9 | 195 | 6.4 |
| 24 | 6.9 | 67 | 6.3 | 110 | 5.7 | 153 | 6.2 | 196 | 6.3 |
| 25 | 5.7 | 68 | 7   | 111 | 6.6 | 154 | 5.2 | 197 | 6.8 |
| 26 | 6.2 | 69 | 7.1 | 112 | 5.8 | 155 | 5.9 | 198 | 6.3 |
| 27 | 6.2 | 70 | 6   | 113 | 5   | 156 | 5.7 | 199 | 6.3 |
| 28 | 7   | 71 | 5.7 | 114 | 6   | 157 | 6   | 200 | 6.5 |
| 29 | 6.8 | 72 | 6.3 | 115 | 6.5 | 158 | 5.4 | 201 | 6.4 |
| 30 | 6.7 | 73 | 5.4 | 116 | 5.7 | 159 | 5.2 | 202 | 6.1 |
| 31 | 5.6 | 74 | 6.6 | 117 | 6.3 | 160 | 5.5 | 203 | 6.7 |
| 32 | 5   | 75 | 6.2 | 118 | 5.8 | 161 | 5.1 | 204 | 5.1 |
| 33 | 6.5 | 76 | 6.4 | 119 | 5.7 | 162 | 6.3 | 205 | 5.9 |
| 34 | 6.2 | 77 | 6.9 | 120 | 5.8 | 163 | 7.4 | 206 | 5.5 |
| 35 | 6.2 | 78 | 5.5 | 121 | 5.3 | 164 | 6   | 207 | 5.4 |
| 36 | 5.9 | 79 | 5.9 | 122 | 5.7 | 165 | 6.8 | 208 | 5.8 |
| 37 | 6   | 80 | 5.6 | 123 | 6   | 166 | 6.3 | 209 | 5.1 |
| 38 | 6.2 | 81 | 6.4 | 124 | 6.8 | 167 | 6.4 | 210 | 7   |
| 39 | 6.9 | 82 | 5.6 | 125 | 6.5 | 168 | 5.2 | 211 | 6.7 |
| 40 | 7.3 | 83 | 5.3 | 126 | 5.7 | 169 | 6.7 | 212 | 7   |
| 41 | 5.3 | 84 | 6.4 | 127 | 5.5 | 170 | 6.6 | 213 | 6.5 |
| 42 | 6   | 85 | 6.3 | 128 | 6   | 171 | 6.9 |     |     |
| 43 | 6.3 | 86 | 7.1 | 129 | 6.7 | 172 | 6.7 |     |     |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



5 en la que:

X es O o CH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> es piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazopiridinilo o pirazinilo, que puede estar mono-, di- o trisustituido independientemente con R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y/o R<sub>13</sub>;

10 donde R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, ciano, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>haloalcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, ácido C<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, fenilo, fenilC<sub>1-6</sub>alquil-, fenoxi, C<sub>1-6</sub>alquilfenil-, C<sub>1-6</sub>alcoxifenil-, C<sub>1-6</sub>alquilamina, C<sub>1-6</sub>haloalquilamina, -C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, 20 -C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub> y -C(O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> es pirazinilo, fenilo, piridinilo, quinoxalinilo, triazolilo, piridonilo, naftiridinilo, pirimidinilo o quinolinilo, que puede estar mono-, di- o trisustituido independientemente con R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y/o R<sub>16</sub>;

25 donde R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>3-6</sub>alquinilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>2-6</sub>alqueniloxi, C<sub>3-6</sub>alquiniloxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloxi, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquiloxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>haloalcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, 30 hidroxilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, ácido C<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, ácido C<sub>3-6</sub>halocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilsulfónico, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-</sub>

- alquilsulfonilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquil-C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, fenilo, fenilC<sub>1-6</sub>alquil-, fenoxi, C<sub>1-6</sub>alquilfenil-, C<sub>1-6</sub>alcoxifenil-, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquil, -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, -C(O)C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo y -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo; y
- 5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilo, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo y C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde:  
X es O o CH<sub>2</sub>;  
R<sub>1</sub> es piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazopiridinilo o pirazinilo, que puede estar mono- o disustituido independientemente con R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y/o R<sub>13</sub>;  
donde R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, -C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo y -C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>;
- 15 R<sub>2</sub> es pirazinilo, fenilo, piridinilo, quinoxalinilo, triazolilo, piridonilo, naftiridinilo, pirimidinilo o quinolinilo, que puede estar mono- o disustituido independientemente con R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y/o R<sub>16</sub>;
- 20 donde R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>alquinoxilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>haloalcoxi, C<sub>1-6</sub>haloalcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, ácido C<sub>1-6</sub>haloalquilsulfónico, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil-, C<sub>3-6</sub>cicloalquilsulfonil-, fenilo, C<sub>1-6</sub>alcoxifenilo-, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y -C(O)C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo; y
- 25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>halocicloalquilo y C<sub>3-6</sub>heterocicloalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 3. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R<sub>1</sub> es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo o pirazin-2-ilo.
4. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3, donde R<sub>1</sub> está
- 35 independientemente mono-, di- o trisustituido con R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y/o R<sub>13</sub>, donde R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre ciano, fluoro, yodo, cloro, bromo, metilo, etilo, n-

propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y todas las formas isoméricas de pentilo y hexilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *i*-butoxi, metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *i*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *i*-butilsulfonilo, *s*-butilsulfonilo, *t*-butilsulfonilo y todas  
5 las formas isoméricas de pentil- y hexil-sulfonilo, metilamida, dimetilamida, *N*-etil-*N*-metilamida, etilamida, dietilamida, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

5. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde  $R_1$  está independientemente mono- o disustituido con  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y/o  $R_{13}$ , donde  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se  
10 seleccionan independientemente entre ciano, fluoro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, metilsulfonilo, metilamida, dimetilamida y ciclopropilo.

6. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde  $R_2$  es pirazin-2-ilo, fenilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, quinoxalin-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 2-  
15 piridon-4-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo o quinolin-2-ilo.

7. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde  $R_2$  está independientemente mono-, di- o trisustituido con  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y/o  $R_{16}$ , donde  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y  $R_{16}$  se  
20 seleccionan independientemente entre fluoro, yodo, cloro, bromo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y todas las formas isoméricas de pentilo y hexilo, metoxi, etoxi, propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *i*-butoxi, propinilo, butinilo, pentinilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, etoximetoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, propoximetoxi, propoxietoxi, propoxipropoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo,  
25 fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, fluorobutilo, difluorobutilo, trifluorobutilo, bromopropilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, fluoropropoxi, difluoropropoxi, trifluoropropoxi, fluorobutoxi, difluorobutoxi, trifluorobutoxi, fluoropentoxi, difluoropentoxi, trifluoropentoxi, trifluorometoximetoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoximetoxi, trifluoroetoxietoxi, trifluorometoximetilo, trifluorometoxietilo, trifluoroetoximetilo, trifluoroetoxietilo, trifluorometilamina, trifluoroetilamina, trifluoropropilamina, ácido  
30 trifluorometanosulfónico, ácido difluorometanosulfónico, ácido fluorometanosulfónico, metanosulfonilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo, fenilo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, metilamida, etilamida, propilamida, butilamida, pentilamida, dimetilamida, dietilamida, dipropilamida, *N*-metil-*N*-

- etilamida, *N*-metil-*N*-propilamida, *N*-metil-*N*-butilamida, *N*-metil-*N*-pentilamida, *N*-etil-*N*-propilamida, *N*-etil-*N*-butilamida, *N*-etil-*N*-pentilamida, *N*-propil-*N*-etilamida, *N*-propil-*N*-etilamida, *N*-propil-*N*-butilamida, *N*-propil-*N*-pentilamida, *N*-metoximetilamida, *N*-metoxietilamida, *N*-metoxipropilamida, *N*-metoxibutilamida, *N*-etoxietilamida, *N*-etoxipropilamida, *N*-etoxibutilamida, *N*-propoximetilamida, *N*-propoxietilamida, *N*-propoxipropilamida, *N*-propoxibutilamida, *N*-difluorociclopropilamida, *N*-difluorociclobutilamida, *N*-difluorociclopentilamida, *N*-difluorociclohexilamida, tetrahidropirani-  
 lamida, oxetanilamida, tetrahidrofuranilamida, oxepanilamida, dioxanilamida, trifluorometilamida, trifluoroetilamida, trifluoropropilamida, trifluorobutilamida, *N*-trifluorometil-*N*-etilamida, *N*-trifluorometil-*N*-propilamida, *N*-trifluoroetil-*N*-etilamida, *N*-trifluoroetil-*N*-propilamida, *N*-trifluoropropil-*N*-etilamida, *N*-trifluoropropil-*N*-propilamida, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirani-  
 lo, oxepanilo, dioxanilo, oxetaniloxi, tetrahidrofuraniloxi, tetrahidropiraniloxi, oxepaniloxi, dioxaniloxi, oxetanilmetoxi, tetrahidrofuranilmetoxi, tetrahidropiranilmetoxi, oxepanilmetoxi, dioxanilmetoxi, ciclopropilmetoxi, ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi, ciclobutiletoxi, ciclopropiloxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, pirrolidinilo, pirrolidinil-carbonilo, tiazolilo, tiazolilmetoxi, tiazoliletoxi, metil-  
 tiazolilmetoxi, metil-tiazolilmetilo, isoxazolilmetoxi, isoxazoliletoxi, metil-isoxazolilmetoxi, metil-isoxazolilmetilo, imidazolilo, imidazolilmetoxi, imidazoliletoxi, metil-imidazolilmetoxi, metil-imidazolilmetilo, piridinilo, piridinilmetoxi, piridiniletoxi, metil-piridinilmetoxi, metil-piridinilmetilo, pirazinilo, pirazinilmetoxi, piraziniletoxi, metilpirazinilmetoxi y metilpirazinilmetilo.
8. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sub>2</sub> está independientemente mono- o disustituido con R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y/o R<sub>16</sub>, donde R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente entre cloro, metilo, *n*-butilo, *i*-butilo, metoxi, etoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *i*-butoxi, butiniloxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, propoxietoxi, metoxietilo, trifluorometoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, fluoropropoxi, difluoropropoxi, trifluoropropoxi, trifluoroetoxietoxi, trifluoroetoximetilo, trifluoropropilamina, ácido trifluorometanosulfónico, butanosulfonilo, fenilo, ciclopentilsulfonilo, pentilamida, dipropilamida, *N*-metil-*N*-butilamida, *N*-propoxipropilamida, *N*-difluorociclohexilamida, tetrahidropirani-  
 lamida, trifluoroetilamida, trifluoropropilamida, trifluorobutilamida, *N*-trifluoroetil-*N*-etilamida, *N*-trifluoropropil-*N*-etilamida, tetrahidrofuraniloxi, tetrahidropiraniloxi, oxetanilmetoxi, tetrahidrofuranilmetoxi, tetrahidropiranilmetoxi, dioxanilmetoxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, pirrolidinil-carbonilo,

tiazolilmetoxi, metil-isoxazolilmetoxi, metil-imidazolilmetoxi, piridinilmetoxi y pirazinilmetoxi.

9. Compuestos seleccionados del grupo conformado por:

- 5 *N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,  
4-Butoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]benzamida,  
Trifluorometanosulfonato de 4-{[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamoil} fenilo,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,  
10 *N*-[(3*S*)-5-Piridin-2-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,  
Trifluorometanosulfonato de 4-{[(2*R*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamoil} fenilo,  
15 5-Metil-*N*-[(2*R*)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2-fenil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,  
20 Trifluorometanosulfonato de 4-{[(2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamoil} fenilo,  
*N*-[(2*R*)-8-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,  
25 *N*-[(2*R*)-8-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,  
6-Ciclopentiloxi-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,  
2,4-Dimetoxi-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]benzamida,  
30 5-Metil-2-fenil-*N*-[(2*R*)-8-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
35 6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
6-Ciclopentiloxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
2,4-Dimetoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]benzamida,

5-Metil-2-fenil-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida,

6-Isobutoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-Etoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

5 6-(2,2-Difluoroetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-[2-Fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

2-(Ciclopentiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirimidin-5-carboxamida,

10 6-Ciclobutiloxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-Ciclopropilmetoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

*N*-[(2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-isopropoxinicotinamida,

15 6-(2,2-Difluoroetoxi)-*N*-[(2*R*)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,

2-(Ciclopentiloxi)-*N*-[(2*R*)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]pirimidin-5-carboxamida y

6-Butilsulfonil-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

10. Compuestos seleccionados del grupo conformado por:

6-Cloro-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

2-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirimidin-5-carboxamida,

25 5-Metoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida,

5-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida,

*N*-[(2*R*)-8-(3-Fluoropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-isopropoxinicotinamida,

30 *N*-[(2*R*)-8-(3-Fluoropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]quinoxalin-2-carboxamida,

5-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazin-2-carboxamida,

35 5-Metoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-1,8-naftiridin-2-carboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-1,5-naftiridin-2-carboxamida,

- 2-Metil-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-1,6-naftiridin-3-carboxamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazin-2-carboxamida,  
5     5-Metoxi-*N*-[(3*S*)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-carboxamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
10     2-Isobutil-5-metil-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
15     6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,  
20     6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
25     *N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-fluoropiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-isopropoxinicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-Fluoropiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
30     *N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]quinoxalin-2-carboxamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]quinolin-2-carboxamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(3-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(6-fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-isopropoxinicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(3-Metilpiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,  
35     *N*-[(3*S*)-5-(6-Fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,

- 6-(2,4-Dimetoxifenil)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-  
trifluoropropoxi)nicotinamida,
- 5 6-Isopropoxi-*N*-[(2*S*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-  
il]nicotinamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-  
isopropoxinicotinamida,  
*N*-[(2*R*)-8-Piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(3,3,3-  
10 trifluoropropoxi)nicotinamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-  
trifluoropropoxi)nicotinamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(2*R*)-8-piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,
- 15 *N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-metoxipirazin-  
2-carboxamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridazin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-  
trifluoroetoxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridazin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-  
20 trifluoropropoxi)nicotinamida,  
6-Isopropoxi-*N*-[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-  
il]nicotinamida,  
5-Metoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]pirazin-2-  
carboxamida,
- 25 *N*-[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(3,3,3-  
trifluoropropoxi)nicotinamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-  
trifluoroetoxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-  
30 trifluoroetoxi)nicotinamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2,2,2-  
trifluoroetoxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-  
trifluoroetoxi)nicotinamida,
- 35 *N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-metil-2-(2,2,2-  
trifluoroetoxi)pirimidin-5-carboxamida,

*N*-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-carboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

5     2-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Etoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

10     6-(Ciclobutiloxi)-*N*-[(3*S*)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Etilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3-fluoropropoxi)nicotinamida,

15     *N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(3,6-Dimetoxipiridazin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

20     *N*-[(3*S*)-5-(6-Metilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

6-(3-Fluoropropoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-(3-Fluoropropoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

25     *N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,

2-Isopropoxi-*N*-[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]isonicotinamida,

30     2-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]isonicotinamida,

6-Ciclobutiloxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-Ciclobutiloxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

35     2-Isopropoxi-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]isonicotinamida,

- N*-[(3*S*)-5-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(3-fluoropropoxi)nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida,
- 5 *N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dipropilpiridin-2,5-dicarboxamida,
- N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3-metilbutil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*<sup>2</sup>-Isobutil-*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metilpiridin-2,5-dicarboxamida,
- 10 *N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)nicotinamida,
- 15 6-[(5-Metilisoxazol-3-il)metoxi]-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 6-[(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi]-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 6-{(Ciclopentilsulfonil)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 20 *N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(piridin-2-ilmetoxi)nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(piridin-3-ilmetoxi)nicotinamida,
- 6-(Pirazin-2-ilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoxi)nicotinamida,
- 25 *N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-2-ilmetoxi)nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)nicotinamida,
- 6-(But-2-in-1-iloxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 30 *N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- 6-(2-Metoxietoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 6-(Oxetan-2-ilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 35 6-{[(2*R*)-2-Metoxipropil]oxi}-*N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

- N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,  
*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2,5-dicarboxamida,  
5 *N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-Piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida,  
*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,  
*N*-[(3*S*)-5-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)pirazin-2-carboxamida,  
10 *N*-[(3*S*)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida,  
15 *N*-[(3*S*)-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida,  
6-(2-Metoxietoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
2-(2-Metoxietil)-5-metil-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida,  
20 6-(Oxetan-2-ilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
6-(2-Metoxietoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
6-(2-Metoxietoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
25 6-(2-Metoxietoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(3-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(6-Fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(2-metoxietoxi)nicotinamida,  
30 *N*-[(2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,  
*N*-[(2*R*)-8-Piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida,  
35 *N*-[(2*R*)-8-(6-Metilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-3-iloxi)pirimidin-5-carboxamida,

- 1-Butil-*N*-[(3*S*)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-(tetrahydrofuran-3-iloxi)pirimidin-5-carboxamida,
- 5 1-Butil-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(6-Fluoro-5-metilpiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida,
- 10 1-Butil-*N*-[(3*S*)-5-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(6-Fluoro-5-metilpiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-3-iloxi)pirimidin-5-carboxamida,  
*N*-[(2*S*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,
- 15 *N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-
- 20 3-iloxi)nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)nicotinamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)nicotinamida,
- 25 *N*-[(2*R*)-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotinamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoxi)nicotinamida,  
*N*-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-6-[2-(2,2,2-
- 30 trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,  
*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,  
6-(1,4-Dioxan-2-ilmetoxi)-*N*-[(2*R*)-8-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,
- 35 6-(1,4-Dioxan-2-ilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipiridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

6-(1,4-Dioxan-2-ilmetoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

*N*<sup>5</sup>-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,

5 6-(But-2-in-1-iloxi)-*N*-[(2*R*)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)nicotinamida,

*N*<sup>2</sup>-(4,4-Difluorociclohexil)-*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]piridin-2,5-dicarboxamida,

10 *N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2,5-dicarboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]isonicotinamida,

15 *N*<sup>2</sup>-Metil-*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida,

*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Etilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,

*N*-{(3*S*)-5-[6-(Metilsulfonil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il}-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

20 *N*-[(3*S*)-5-(6-Cianopiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

25 *N*-[(3*S*)-5-(2-Etilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,

30 *N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

6-Ciclopentilsulfonil-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(6-Metilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

35 *N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,

- 6-(2-Isopropoxietoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 6-(2-Isopropoxietoxi)-*N*-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,
- 5 *N*<sup>2</sup>-(3-Isopropoxipropil)-*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*<sup>2</sup>-(3-Isopropoxipropil)-*N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(4,4,4-
- 10 trifluorobutil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,
- N*-[(2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]isonicotinamida,
- 15 *N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-
- 20 trifluoroetoxi)metil]nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]nicotinamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]pirimidin-5-carboxamida,
- 25 *N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*<sup>5</sup>-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-
- 30 (3,3,3-trifluoropropil)piridin-2,5-dicarboxamida,
- N*-[(3*S*)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida,
- N*-[(3*S*)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]pirimidin-5-carboxamida,
- 35 *N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]pirimidin-5-carboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]nicotinamida,

5     2-Metoxi-*N,N*-dimetil-5-[(3*S*)-3-({[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]nicotinamida,

5-[(3*S*)-3-{{[6-Isopropoxipiridin-3-il]carbonil}amino}-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N*-metilnicotinamida,

10     2-Metoxi-*N*-metil-5-[(3*S*)-3-({[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]nicotinamida,

5-[(3*S*)-3-{{[6-Isopropoxipiridin-3-il]carbonil}amino}-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N,N*-dimetilnicotinamida,

2-Metoxi-*N,N*-dimetil-5-[(3*S*)-3-({[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]nicotinamida,

15     *N,N*-Dimetil-5-[(3*S*)-3-({[6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-il]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]pirimidin-2-carboxamida,

*N*-[(3*S*)-5-[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

20     6-(3-Fluoropropoxi)-*N*-[(3*S*)-5-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]nicotinamida,

*N*-[(3*S*)-5-[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida y

*N*-[(3*S*)-5-[5-(Hidroximetil)pirazin-2-il]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotinamida,

25     o sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia.

30     12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor nociceptivo, dolor visceral, dolor inflamatorio y/o dolor neuropático central o periférico agudo o crónico.

35     13. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones

1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con uno o más diluyentes, excipientes y/o portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

14. Un método de tratamiento de trastornos de dolor, o dolor nociceptivo, dolor visceral, dolor inflamatorio y/o dolor neuropático central y/o periférico agudo o crónico, que comprende administrar a un mamífero, incluido un ser humano que requiera tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Compuestos seleccionados del grupo conformado por:

Trifluorometanosulfonato de (3*S*)-3-(dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il,

(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-piridin-4-ilcroman-3-amina,

(3*S*)-5-Piridin-4-ilcroman-3-amina,

(2*R*)-8-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,

- 15 (3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-piridin-3-ilcroman-3-amina,

(3*S*)-5-Piridin-3-ilcroman-3-amina,

(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-piridin-2-ilcroman-3-amina,

(3*S*)-5-Piridin-2-ilcroman-3-amina,

(2*R*)-*N,N*-Dibencil-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,

- 20 (2*R*)-8-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,

(2*R*)-*N,N*-Dibencil-8-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,

(2*R*)-8-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,

(2*R*)-8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,

(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina,

- 25 (3*S*)-5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-3-amina,

Ácido [(7*R*)-7-(dibencilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]borónico,

(2*R*)-*N,N*-Dibencil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,

(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(2-fluoropiridin-4-il)croman-3-amina,

- 30 (3*S*)-5-(2-Fluoropiridin-4-il)croman-3-amina,

(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(2-metoxipiridin-4-il)croman-3-amina,

(3*S*)-5-(2-Metoxipiridin-4-il)croman-3-amina,

(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(3-metilpiridin-4-il)croman-3-amina,

(3*S*)-5-(3-Metilpiridin-4-il)croman-3-amina,

- 35 (3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(6-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina,

(3*S*)-5-(6-Metoxipiridin-3-il)croman-3-amina,

(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(6-fluoropiridin-3-il)croman-3-amina,

- (3S)-5-(6-Fluoropiridin-3-il)croman-3-amina,  
{5-[(3S)-3-(Dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]piridin-2-il}metanol,  
{5-[(3S)-3-Amino-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]piridin-2-il}metanol,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-(2-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina,  
5 (3S)-5-(2-Metoxipiridin-3-il)croman-3-amina,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina,  
(3S)-5-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)croman-3-amina,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)croman-3-amina,  
(3S)-5-(6-Fluoro-5-metilpiridin-3-il)croman-3-amina,  
10 5-Bromo-2-metoxi-*N,N*-dimetilnicotinamida,  
5-[(3S)-3-(Dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N,N*-  
dimetilnicotinamida,  
5-[(3S)-3-amino-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N,N*-dimetilnicotinamida,  
5-Bromo-2-metoxi-*N*-metilnicotinamida,  
15 5-[(3S)-3-(Dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N*-metilnicotinamida,  
5-[(3S)-3-amino-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-2-metoxi-*N*-metilnicotinamida,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-pirimidin-5-ilcroman-3-amina,  
(3S)-5-Pirimidin-5-ilcroman-3-amina,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)croman-3-amina,  
20 (3S)-5-(2-Metoxipirimidin-5-il)croman-3-amina,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-(2-metilpirimidin-5-il)croman-3-amina,  
(3S)-5-(2-Metilpirimidin-5-il)croman-3-amina,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-(2-etilpirimidin-5-il)croman-3-amina,  
(3S)-5-(2-Etilpirimidin-5-il)croman-3-amina,  
25 (3S)-*N,N*-Dibencil-5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)croman-3-amina,  
(3S)-5-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)croman-3-amina,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-(2-etoxipirimidin-5-il)croman-3-amina,  
(3S)-5-(2-Etoxipirimidin-5-il)croman-3-amina,  
5-[(3S)-3-(Dibencilamino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-*N,N*-dimetilpirimidin-2-  
30 carboxamida,  
5-[(3S)-3-Amino-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]-*N,N*-dimetilpirimidin-2-carboxamida,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-piridazin-4-ilcroman-3-amina,  
(3S)-5-Piridazin-4-ilcroman-3-amina,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-(3,6-dimetoxipiridin-4-il)croman-3-amina,  
35 (3S)-5-(3,6-Dimetoxipiridazin-4-il)croman-3-amina,  
(3S)-*N,N*-Dibencil-5-(6-metilpirazin-2-il)croman-3-amina,  
(3S)-5-(6-Metilpirazin-2-il)croman-3-amina,

- (3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-(3,5-dimetilpirazin-2-il)croman-3-amina,  
(3*S*)-5-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)croman-3-amina,  
(3*S*)-*N,N*-Dibencil-5-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilcroman-3-amina,  
(3*S*)-5-Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilcroman-3-amina,  
5 (2*R*)-8-(3-Fluoropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2*R*)-*N,N*-Dibencil-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina  
(2*R*)-8-(2-Fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2*R*)-*N,N*-dibencil-8-(6-Metilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina  
(2*R*)-8-(6-Metilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
10 (2*R*)-*N,N*-Dibencil-8-piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2*R*)-8-Piridazin-4-il-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2*S*)-*N,N*-Dibencil-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina  
(2*S*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2*R*)-*N,N*-Dibencil-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina  
15 (2*R*)-8-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(2*R*)-*N,N*-Dibencil-8-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina  
(2*R*)-8-(2-Metilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina,  
(5-Cloropirazin-2-il)metanol,  
Ácido 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico,  
20 Ácido 6-(butiltio)nicotínico,  
6-(Butilsulfonil)nicotinato de metilo,  
Ácido 6-isobutoxinicotínico,  
Ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)nicotínico,  
Ácido 6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]nicotínico,  
25 Ácido 2-(ciclopentiloxi)pirimidin-5-carboxílico,  
Ácido 6-(ciclobutiloxi)nicotínico,  
Ácido 6-(ciclopropilmetoxi)nicotínico,  
Ácido 2-isopropoxipirimidin-5-carboxílico,  
Ácido 6-(3-fluoropropoxi)nicotínico,  
30 Ácido 5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirazin-2-carboxílico,  
Ácido 6-(dipropilcarbamoil)nicotínico,  
Ácido 6-[(3-metilbutil)carbamoil]nicotínico,  
Ácido 6-[isobutilmetilcarbamoil]nicotínico,  
6-[(3,3,3-Trifluoropropil)carbamoil]nicotinato de metilo,  
35 Ácido 6-[(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil]nicotínico,  
Ácido 6-[metil(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil]nicotínico,  
6-[(2,2,2-Trifluoroetil)carbamoil]nicotinato de metilo,

- 6-[Metil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]nicotinato de metilo,  
Ácido 6-[metil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]nicotínico,  
Ácido 6-[(4,4-Difluorociclohexil)carbamoil]nicotínico,  
Ácido 6-[(4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]nicotínico,  
5 Ácido 6-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)nicotínico,  
Ácido 6-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]nicotínico,  
Ácido 6-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi]nicotínico,  
Ácido 6-(piridin-2-ilmetoxi)nicotínico,  
Ácido 6-(piridin-3-ilmetoxi)nicotínico,  
10 Ácido 6-(pirazin-2-ilmetoxi)nicotínico,  
Ácido 6-(ciclopentilsulfonil)nicotínico,  
Ácido 6-(tetrahydro-2*H*-piran-2-ilmetoxi)nicotínico,  
Ácido 6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoxi)nicotínico,  
Ácido 6-(oxetan-2-ilmetoxi)nicotínico,  
15 Ácido 6-(tetrahydro-2*H*-piran-3-iloxi)nicotínico,  
Ácido 6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)nicotínico,  
Ácido 6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)nicotínico,  
Ácido 6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)nicotínico,  
Ácido 6-{[(2*S*)-2-metoxipropil]oxi}nicotínico,  
20 Ácido 6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]nicotínico,  
Ácido 6-(2-isopropoxietoxi)nicotínico,  
5-Bromo-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)pirimidin-2-amina,  
Ácido 2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]pirimidin-5-carboxílico,  
Ácido 6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]nicotínico,  
25 Ácido 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]isonicotínico,  
Ácido 1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico,  
Ácido 2-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico,  
2-Isobutil-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo,  
2-(2-Metoxietil)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo y  
30 6-(Tetrahydro-2*H*-piran-4-ilcarbamoil)nicotinato de metilo.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION [ x ]

MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ x ] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ x ] 1
- ◆ Descripción de la invención [ x ] 31
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ x ] 2

COMPLETA [ x ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

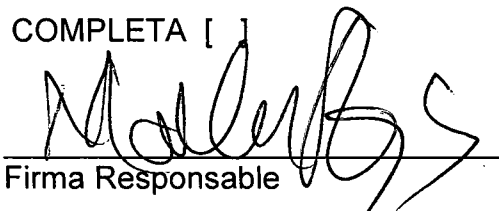
INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

  
Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha\_



No. 09-122476- -00000-0000

Fecha: 2009-10-29 16:33:51 Dep. 2020 NUECREACIONI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 208

rrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)

[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)

Bogotá, D.C., Colombia



Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
LLOREDA RICAURTE ALICIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
ASTRAZENECA AB

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 9 122476          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/SE2008/050459 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 23/11/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 14359             |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 17 DIC. 2009  
adpall

Al contestar favor indique el número  
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000  
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070  
Call Center 6513240. Línea 01800-910165  
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co  
Bogotá D.C. Colombia