SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-004186- -00000-0000

Fecha: 2014-01-10 16:09:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 626

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO: ANTAGONISTAS TRPM8 Y SU USO EN TRATAMIENTOS**

51. **CLASIFICACION INTRNACIONAL C07D 213/40**

71. **SOLICITANTE: AMGEN INC.**

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América.

74. **APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**

22. **BOGOTÁ, D.C.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-004185- -00000-0000
Fecha: 2014-01-10 16:09:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 626

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2	**DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**			
	Solicitud Internacional No.	**PCT/US2012/043566**	**Fecha**	**21 de Junio de 2012**
	Publicación Internacional No.	**WO 2012/177893 A2**	**Fecha**	**27 de Diciembre de 2012**

3 **TÍTULO DE LA INVENCIÓN** (200 caracteres o espacios máximos)

ANTAGONISTAS TRPM8 Y SU USO EN TRATAMIENTOS

4 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 213/40**

5 **SOLICITANTE (S)** ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
AMGEN INC.			

6 **DATOS DEL SOLICITANTE**

DIRECCIÓN: **One Amgen Center drive, Thousand Oaks,** No. TELÉFONO:

CIUDAD: **California 91320-1799,** CORREO ELECTRONICO:

PAÍS DE RESIDENCIA: **Estados Unidos de América** LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **Estados Unidos de América**

7 **INVENTOR (ES)** **VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA**

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 **DATOS INVENTOR (ES)**

DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ	**SILVANA MARIA**	**C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ**

DIRECCIÓN	**Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6**	No. TELÉFONO	**6181088**
CIUDAD	**Bogotá, D.C.**	CORREO ELECTRÓNICO	**notificaciones@clarkemodet.com.co**
PAÍS	**Colombia**		

10 **DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
Estados Unidos de América	**US**	**61/500.843**	**2011/06/24**

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-001158 14-001243	Fecha 08/01/2014 08/01/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 526
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 82
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. **Regla 4.17**
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

ANEXO INVENTORES

1.) **BISWAS, Kaustav**
(5666 Silver Valley Avenue Agoura Hills, California 91301, Estados Unidos de América);

2.) **BROWN, James**
(4438 Appleglen Court Moorpark, California 93021, Estados Unidos de América);

3.) **CHEN, Jian, J.**
(5448, Castillo de Rosa, Camarillo Estados Unidos de América);

4.) **GORE, Vijay, Keshav**
(12 Dove Street Aliso Viejo, California 92656, Estados Unidos de América);

5.) **HARRIED, Scott**
(1407 Arch Street Pittsburgh, Pennsylvania 15212, Estados Unidos de América);

6.) **HORNE, Daniel, B.**
(125 Parkside Drive Simi Valley, California 93065, Estados Unidos de América);

7.) **KALLER, Matthew, R.**
(1644 Red Rock Avenue Ventura, California 93004, Estados Unidos de América);

8.) **LIU, Qingyian**
(4631 Paseo Girasol Camarillo, California 93012, Estados Unidos de América);

9.) **MA, Vu, Van**
(346 George Urban Blvd, Cheektowaga, New York 14225, Estados Unidos de América);

10.) **MONENSCHEIN, Holger**
(8425 Kern Crescent San Diego, Califoria 92127, Estados Unidos de América);

11.) **NGUYEN, Thomas, T.**
(468 Calle Veracruz Newbury Park, California 91320, Estados Unidos de América);

12.) **YUAN, Chester, Chenguang**
(1416 Geyser Court Newbury Park, California 91320, Estados Unidos de América);

13.) **ZHONG, Wenge**
(2921 Venezia Lane Thousand Oaks, California 91362, Estados Unidos de América);

14.) **ST. JEAN, David, J., Jr.**
(4690 Marrisa Way Camarillo, California 93012, Estados Unidos de América)

ANTAGONISTAS TRPM8 Y SU USO EN TRATAMIENTOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención actual se refiere a compuestos que tienen propiedades antagonistas TRPM8 y son útiles para preparar medicamentos y composiciones y en el tratamiento de enfermedades y afecciones tal como aquellas mediadas por TRPM8. Los compuestos y composiciones pueden usarse para tratar varias enfermedades o afecciones moduladas por TRPM8 tales como, pero no limitadas a, migrañas y dolor neuropático.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La sensación de frío se deriva de la activación del sistema somatosensorial por un estimulo frío. Los experimentos de formación de imágenes de calcio y fijación de membrana en neuronas de ganglios de raíz trigeminal y dorsal disociados ha revelado influjo de calcio inducido por estímulos de frío, lo que sugiere la abertura directa de canales de iones permeables al calcio por el frío (Thut et al., 2003; Reid, 2005). Un canal de cationes no selectivo clonado recientemente, TRPM8 (melastatina 8 de potencial receptor transitorio) o trp-p8 (identificado como un gen específico de próstata, se sobreregula en el cáncer de próstata y otras neoplasias, (Tsavaler et al., 2001)) se activa por estímulos de frío de 10 hasta 24°C de

temperatura (McKemy et al., 2002; Peier et al., 2002). Además, la TRPM8 se activa también por compuestos que producen sensación de frío tal como metanol, icilina (AG-3-5) (McKemy et al., 2002), y el lípido endógeno PIP_2 (Rohacs et al., 2005). Correlacionada con la sensibilidad al frío de fibras tanto C como delta A, TRPM8 se expresa altamente en neuronas sensoriales del ganglio de raíz trigeminal y dorsal (McKemy et al., 2002; Peier et al., 2002; Thut et al., 2003). TRPM8 también se expresa en fibras de nervio que inervan la vejiga urinaria en conejillos de indias (Tsukimi et al., 2005) y humanos (Mukerji et al., 2006) y se considera que contribuyen a la hipersensibilidad de la vejiga.

El mecanismo de activación de TRPM8 por mentol e icilina parece ser diferente. La icilina requiere calcio para la activación robusta de TRPM8, mientras que el mentol y el frío no (Chuang et al., 2004). Típicamente, la activación por todos estos agonistas sigue a un periodo de desensibilización dependiente del calcio. El análisis de intercambio de dominio de TRPM8 de pollo y rata y estudios mutacionales adicionales revelan que las determinantes de sensibilidad a la icilina mapean a una región de TRPM8 que corresponden al sitio de enlace a la capsaicina en región 3 hasta 4 del dominio de transmembrana TRPV1 (Chuang et al., 2004).

La alodinia fría e hiperalgesia mecánica están

asociadas con dolor neuropático en humanos y modelos en roedor de dolor neuropático e inducido por quimioterapia. La TRPM8 se muestra que media la analgesia por agonistas tales como mentol e icilina (por desensibilización del receptor) durante el dolor neuropático experimental en roedores (Proudfoot et al., 2006). Además, la atenuación de sensación de frío y alodinia fría después de un modelo de lesión por opresión crónica de dolor neuropático en ratones agénicos TRPM8 (Colburn et al., 2007; Dhaka et al., 2007) sugiere que los antagonistas de TRPM8 pueden considerarse como terapéuticos del dolor para dolor inducido por quimioterapia, dolor neuropático y trastornos de vejiga.

El aceite de menta que contiene mentol, un agonista de TRPM8, se ha reportado para aliviar el dolor en neuralgia post-herpética (Davies et al., 2002), una afección de dolor neuropático. Adicionalmente, la toma oral o por inyección intracerebroventricular de mentol reduce las respuestas nociceptivas a la prueba de placa caliente y de retorcimiento inducida por ácido acético en ratones (Galeotti et al., 2002). Estas respuestas se consideran que están mediadas por la activación y desensibilización de la TRPM8. Estas observaciones y los estudios en ratones agémnicos indican que la modulación de la TRPM8 por antagonistas puede ser benéfico para pacientes que experimentan dolor neuropático.

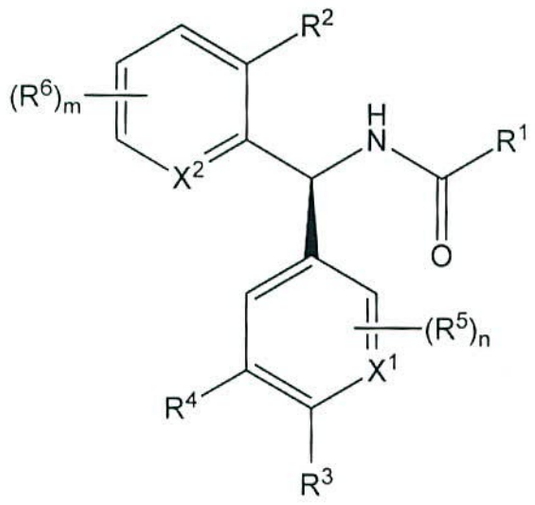
Existe una necesidad para compuestos antagonistas de TRPM8 que puedan usarse para tratar enfermedades y afecciones mediadas por TRPM8 tales como, pero no limitadas a, migrañas y dolor neuropático y aquellas otras afecciones descritas en la presente.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención actual comprende una clase nueva de compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades, tales como enfermedades mediadas por TRPM8 y otros padecimientos, tal como dolor inflamatorio o neuropático y enfermedades que involucran la función del nervio sensorial tal como asma, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, incontinencia urinaria, migraña y psoriasis. En particular, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, ansiedad, depresión, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor

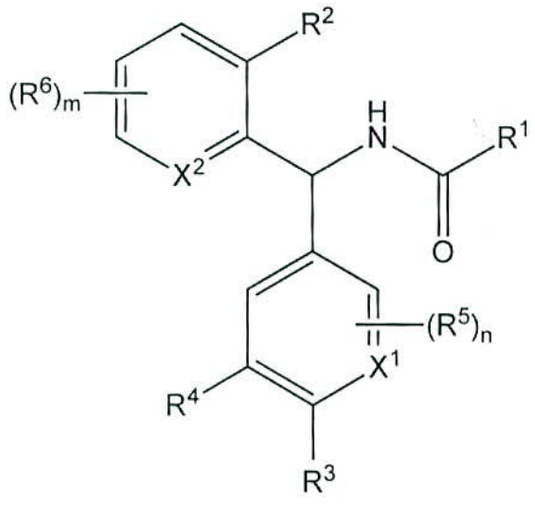
neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello, rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga. En consecuencia, la invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de TRPM8, tales como dolor inflamatorio o neuropático, asma, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, incontinencia urinaria, migraña y enfermedades por psoriasis, usando los compuestos y composiciones de la invención, e intermediarios y procesos útiles para la preparación de los compuestos de la invención.

En un aspecto, los compuestos de la invención se representan por la siguiente estructura general:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X^1, X^2, m y n se definen enseguida.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos de la Fórmula I que tiene la estructura:



I

una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tautómero de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un estereoisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, en donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0 o 1;

X^1 es $C(R^4)$ o N;

X^2 es CH, CF, o N;

R^1 es $alqC_{1-6}$ o un anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a $alqC_{1-2}O$, ligado a $alqC_{1-2}$, de enlace directo que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $alqC_{1-6}OH$, $alqC_{1-6}$-$C(=O)R^a$, $alqC_{1-6}$-$C(=O)OR^a$, haloalq C_{1-4}, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, =S, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, en donde el anillo está adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a SO_2, ligado a C(=O) o ligado a CH_2, unido directamente que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, y sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupos

seleccionados de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, y $-N(R^a)C(=O)R^a$;

R^2 es H, halo, ciano, R^c, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$; o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes halo y adicionalmente sustituido por 0 o 1 sustituyentes seleccionados de R^c;

R^3 es H, $alqC_{1-8}$, $alqC_{1-8}OH$, $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^aalqC_{2-}$

$_6OR^a$;

R^4 es independientemente, cada que se presenta, H, $alqC_{1-6}$, $-haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-6}$, $-OhaloalqC_{1-3}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, $-NHalqC_{1-6}$, $-NC(=O)alqC_{1-6}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, F, Cl, Br, CN, OH o NH_2; o R^3 y R^4 juntos forman un puente insaturado de cuatro átomos que contiene 0 o 1 átomos N, en donde el puente está sustituido por 0, 1 o 2 R^5 sustituyentes;

R^5 es independientemente, cada que se presenta, halo, OR^a, CH_3 o CF_3;

R^6 es F, $alqC_{1-6}$, u OR^a;

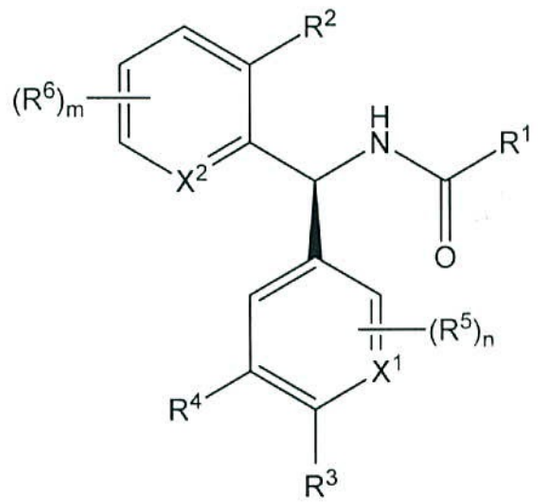
R^a es independientemente, cada que se presenta, H o R^b;

R^b es independientemente, cada que se presenta, fenilo, bencilo o $alqC_{1-6}$, el fenilo, bencilo y $alqC_{1-6}$ está sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $alqC_{1-4}$, $haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-4}$, $-OH$, $-NH_2$, $-OalqC_{1-4}$, $-OhaloalqC_{1-4}$, $-NHalqC_{1-4}$, y $-N(alqC_{1-4})alqC_{1-4}$; y

R^c es independientemente, cada que se presenta, un anillo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0 o 1 grupos oxo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo y ciano.

En algunas de tales modalidades, el compuesto de la

Fórmula I tiene la Fórmula IA:



IA.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula IA,

X^2 se selecciona de CH o N;

R^1 se selecciona de $alqC_{1-6}$ o un anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a $alqC_{1-2}O$, ligado a $alqC_{1-2}$, de enlace directo que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$,

$-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, en donde el anillo está adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a SO_2, ligado a C(=O) o ligado a CH_2, unido directamente sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, y $-N(R^a)C(=O)R^a$;

R^3 es H, $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$; o R^3 y R^4 juntos forman un puente insaturado de cuatro átomos que contiene 0 o 1 átomos N, en donde el puente está sustituido por 0, 1 o 2 R^5 sustituyentes;

R^5 es independientemente, cada que se presenta, F, CH_3 o CF_3; y

R^6 es F.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto de cualquiera de las modalidades o la sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Aún en otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, depresión, ansiedad, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello,

A

rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga en un sujeto. Tales métodos incluyen típicamente administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos al sujeto. En algunas de tales modalidades, el sujeto padece de dolor neuropático mientras que en otras modalidades el sujeto padece de migrañas o dolor por migraña.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para preparar composiciones farmacéuticas y medicamentos. Por lo tanto, en algunas modalidades, la invención proporciona el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos en la preparación de un medicamento.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos para tratar dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por

tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, depresión, ansiedad, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello, rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga en un sujeto. En algunas de tales modalidades, el compuesto se usa para tratar dolor neuropático. En otras modalidades, el compuesto se usa para tratar migrañas o dolor por migraña.

Lo anterior únicamente resume ciertos aspectos de la invención y no se pretende, ni debe construirse, como limitante de la invención de ninguna manera. Todas las

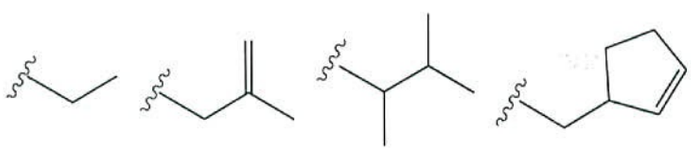
patentes, solicitudes de patente y otras publicaciones recitadas en la presente se incorporan por ello para referencia en su totalidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de esta invención pueden tener en general diversos centros asimétricos y se representan típicamente en la forma de mezclas racémicas. Esta invención se pretende para abarcar mezclas racémicas, mezclas parcialmente racémicas y enantiómeros y diastereómeros separados.

A menos que se especifique de otra manera, las siguientes definiciones aplican a términos encontrados en la especificación y reivindicaciones:

"alq$C_{\alpha-\beta}$" significa un grupo alquilo que comprende un mínimo de α y un máximo de β átomos de carbono en una relación ramificada, cíclica o lineal o cualquier combinación de los tres, en donde α y β representan enteros. Los grupos alquilo descritos en esta sección también pueden contener uno o dos enlaces dobles o triples. Una designación de alqC_0 indica un enlace directo. Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen, pero no se limitan a los siguientes:



Donde el término "alquiloC$_{\alpha-\beta}$" y "cicloalquiloC$_{\alpha-\beta}$" se usan, con relación a alquilos saturados acíclicos y alquilos saturados cíclicos, respectivamente.

"Grupo benzo", solo o en combinación, significa el radical divalente C_4H_4=, una representación del cual es -CH=CH-CH=CH-, que cuando se une vecinalmente a otro anillo forma un anillo tipo benceno--por ejemplo tetrahidronaftileno, indol y similares.

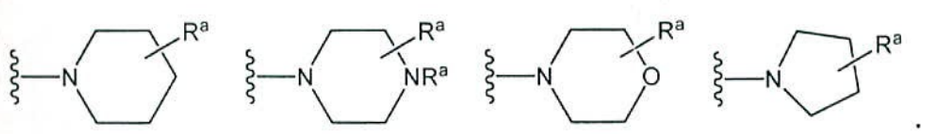
Los términos "oxo" y "tioxo" representan los grupos =O (como en carbonil) y =S (como en tiocarbonilo), respectivamente.

El término "ciano" se refiere a un grupo nitrilo que puede ser escrito como -C≡N.

"Halo" o "halógeno" significa los átomos de halógeno seleccionados de F, Cl, Br y I.

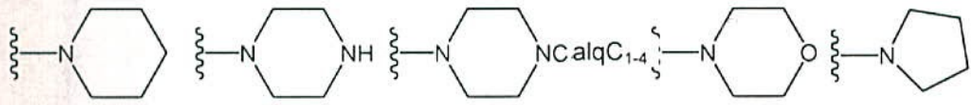
"haloalq C$_{v-w}$" significa un grupo alq, como se describe arriba, en donde cualquier número, pero al menos uno, de los átomos de hidrógeno unidos a la cadena alq se reemplazan por F, Cl, Br o I.

El grupo N(R^a)R^a y los similares incluyen sustituyentes donde los dos grupos R^a juntos forman un anillo, que incluye opcionalmente un átomo N, O, o S, e incluye grupos tales como:

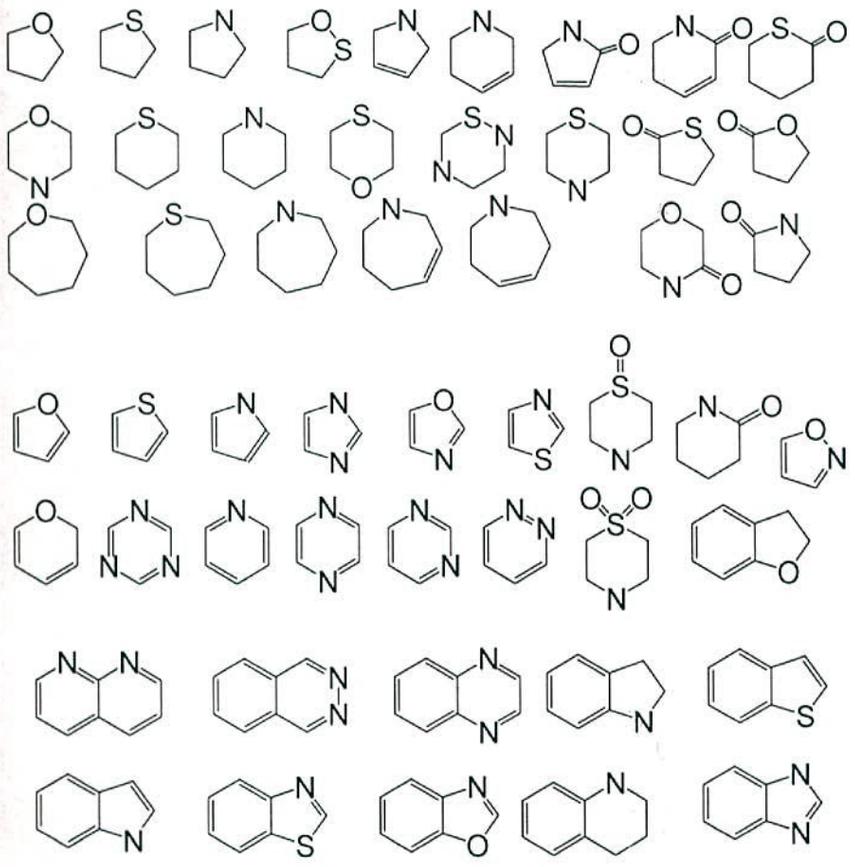


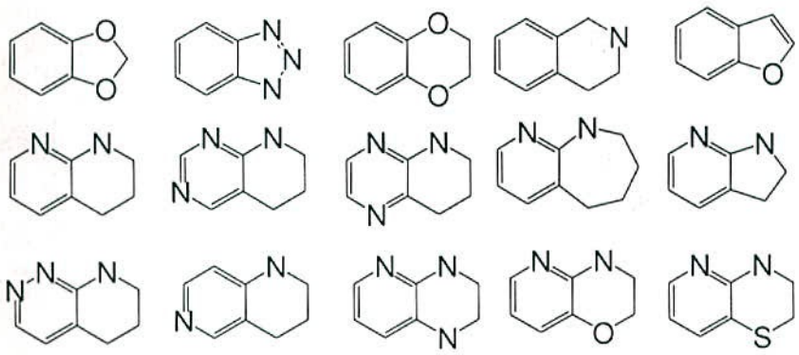
El grupo N(alqC$_{\alpha-\beta}$)alqC$_{\alpha-\beta}$, en donde α y β como se

define arriba, incluyen sustituyentes donde los dos grupos $alqC_{\alpha-\beta}$ juntos forman un anillo, que incluye opcionalmente un átomo N, O, o S, e incluye grupos tales como:



"Heterociclo" significa un anillo que comprende al menos uno átomo de carbono y al menos uno de otro átomo seleccionado de N, O y S. Los ejemplos de heterociclos que pueden encontrarse en las reivindicaciones incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente:





y .

"Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada por medios convencionales, y son bien conocidos por aquellos experimentados en la técnica. Las "sales farmacológicamente aceptables" incluyen sales básicas de ácidos orgánicos e inorgánicos, incluyendo pero no limitados a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido mandélico y similares. Cuando los compuestos de la invención incluyen una función ácida tal como un grupo carboxi, entonces los pares de catión farmacéuticamente aceptables adecuados para el grupo carboxi son bien conocidos para aquellos experimentados en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio, amonio cuaternarios y similares. Para ejemplos adicionales de "sales farmacológicamente aceptables," ver *infra* y Berge et al.,

J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

"Saturado, parcialmente saturado o insaturado" incluye sustituyentes saturados con hidrógenos, sustituyentes completamente insaturados con hidrógenos y sustituyentes parcialmente saturados con hidrógenos.

"Grupo de partida" generalmente se refiere a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tal como una amina, un tiol o un nucleófilo de alcohol. Tales grupos de partida son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de tales grupos de partida incluyen, pero no se limitan a, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos, tosilatos y similares. Los grupos de partida preferidos se indican en la presente donde sea apropiado.

"Grupo protector" generalmente se refiere a grupos bien conocidos en la técnica que se usan para prevenir grupos reactivos seleccionados, tales como carboxi, amino, hidroxi, mercapto y similares, de reacciones indeseadas experimentadas, tales como nucleofílica, electrofílica, oxidación, reducción y similares. Los grupos protectores preferidos se indican en la presente donde sea apropiado. Los ejemplos de grupos protectores amino incluyen, pero no se limitan a, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquenilalquilo y cicloalquenil alquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, acilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, sililo y similares. Los ejemplos de aralquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, orto-

metilbencilo, tritilo y benzhidrilo, los cuales pueden sustituirse opcionalmente con halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, nitro, acilamino, acilo y similares, y sales, tales como sales de fosfonio y amonio. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, antracenilo, 9-(9-fenilfluorenil), fenantrenilo, durenilo y similares. Los ejemplos de cicloalquenilalquilo o radicales de cicloalquilenilalquilo sustituidos, preferiblemente tienen 6-10 átomos de carbono, incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenil metilo y similares. Los grupos acilo, alcoxicarbonilo y aralcoxicarbonilo adecuados incluyen benciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, iso-butoxicarbonilo, benzoilo, benzoilo sustituido, butirilo, acetilo, trifluoroacetilo, tricloro acetilo, ftaloilo y similares. Una mezcla de grupos protectores puede usarse para proteger el mismo grupo amino, tal como un grupo amino primario puede protegerse por tanto un grupo aralquilo como un grupo aralcoxicarbonilo. Los grupos protectores amino también pueden formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno al cual se unen, por ejemplo, 1,2-bis(metilen)benceno, ftalimidilo, succinimidilo, maleimidilo y los similares y donde estos grupos heterocíclicos pueden incluir además anillos arilo y cicloalquilo adjuntos. Además, los grupos heterocíclicos pueden ser mono-, di- o tri sustituidos, tales como nitroftalimidilo. Los grupos amino también pueden

protegerse contra reacciones indeseadas, tales como oxidación, a través de la formación de una sal de adición, tales como clorhidrato, ácido toluensulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Muchos de los grupos protectores amino también son adecuados para proteger grupos carboxi, hidroxi y mercapto. Por ejemplo, grupos aralquilo. Los grupos alquilo también son grupos adecuados para proteger grupos hidroxi y mercapto, tales como tert-butilo.

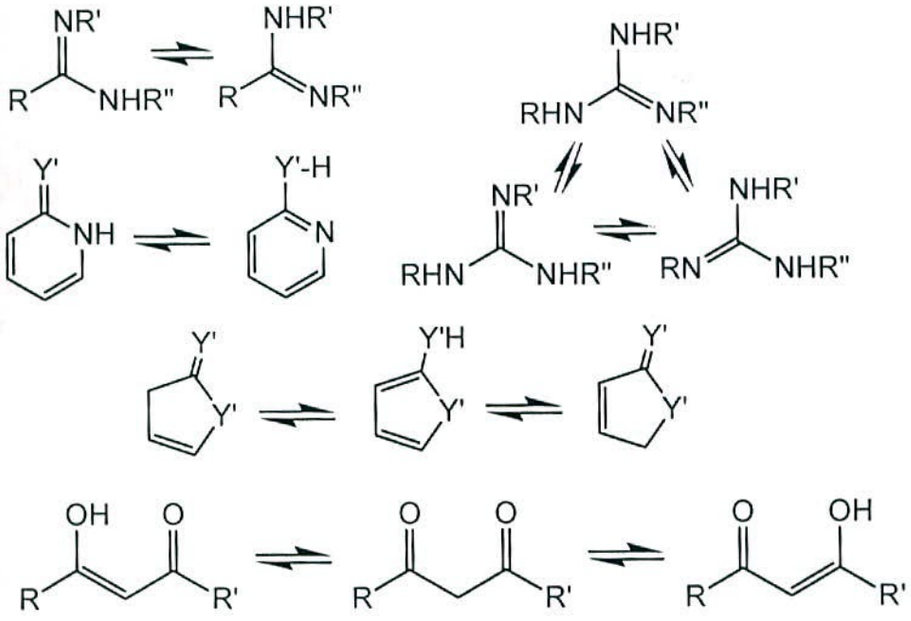
Los grupos protectores sililo son átomos de silicio opcionalmente sustituidos por uno o más grupos alquilo, arilo y aralquilo. Los grupos sililo protectores adecuados incluyen, pero no se limitan a, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, tert-butildimetilsililo, dimetilfenilsililo, 1,2-bis(dimetilsilil)benceno, 1,2-bis(dimetilsilil)etano y difenilmetilsililo. La sililación de unos grupos amino proporciona grupos mono o di-sililamino. La sililación de compuestos de aminoalcohol puede llevar a un derivado de N,N,O-trisililo. La eliminación de la función sililo de una función de éter de sililo se realiza fácilmente por tratamiento con, por ejemplo, un reactivo de fluoruro de amonio o hidróxido de metal, ya sea como una etapa de reacción discreta o in situ durante una reacción con el grupo alcohol. Los agentes de sililación adecuados son, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de tert-butil-dimetilsililo,

cloruro de fenildimetilsililo, cloruro de difenilmetil sililo o sus productos de combinación con imidazol o DMF. Los métodos para la sililación de aminas y eliminación de grupos protectores sililo son bien conocidos para aquellos experimentados en la técnica. Los métodos de preparación de estos derivados amina de aminoácidos correspondientes, amidas de aminoácido o ésteres de aminoácido también son bien conocidos para aquellos experimentados en la técnica de química orgánica incluyendo aminoácido/éster de aminoácido o química de aminoalcohol.

Los grupos protectores se remueven bajo condiciones que no afectarán la porción restante de la molécula. Estos métodos son bien conocidos en la técnica e incluyen hidrólisis ácida, hidrogenólisis y similares. Un método preferido involucra eliminación de un grupo protector, tal como eliminación de un grupo benciloxicarbonilo por hidrogenólisis utilizando paladio en carbono en un sistema de solvente adecuado tal como un alcohol, ácido acético, y los similares o mezclas de los mismos. Un grupo protector t-butoxicarbonilo puede removerse utilizando un ácido orgánico o inorgánico, tales como HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema de solvente adecuado, tales como cloruro de metileno o dioxano. La sal amino resultante puede fácilmente neutralizarse para proporcionar la amina libre. El grupo protector carboxi, tales como metilo, etilo, bencilo, tert-butil, 4-metoxifenilmetilo y

similares, puede removerse bajo condiciones de hidrólisis e hidrogenólisis bien conocidas para aquellos experimentados en la técnica.

Deberá señalarse que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tales como grupos guanidina y amidina cíclicos y acíclicos, grupos heteroarilo sustituidos por heteroátomo (Y' = O, S, NR), y similares, que se ilustran en los siguientes ejemplos:



y aunque una forma es nombrada, descrita, exhibida y/o reivindicada en la presente, todas las formas tautoméricas se pretenden para incluirse inherentemente en tal nombre, descripción, exhibición y/o reivindicación.

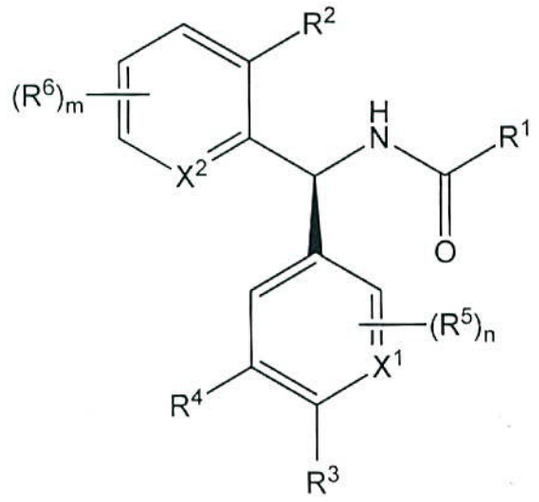
Los profármacos de los compuestos de esta invención también se contemplan por esta invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de acción fisiológica in vivo, tal como

hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un paciente. La adecuabilidad y técnicas involucradas al hacer y usar profármacos son bien conocidos por aquellos experimentados en la técnica. Para una discusión general de profármacos que involucran ésteres ver Svensson and Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión de carboxilado enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo), y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos por arilcarboniloximetilo que están escindidas por esterasas in vivo que liberan el fármaco libre y formaldehído (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). También, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tales como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxi se han enmascarado como ésteres y éteres. EP 039,051 (Sloan y Little, 4/11/81) describe profármacos de ácido hidroxámico de base Mannich, su preparación y uso.

La especificación y reivindicaciones contienen listado de especies usando el lenguaje tipo "seleccionado de . . .

y . . ." y "es . . . o . . ." (algunos referidos como grupos Markush). Cuando este lenguaje se usa en esta solicitud, a menos que se establezca de otra manera significa que incluyen el grupo como un todo, o cualquiera de los miembros sencillos de los mismos, o cualquiera de los subgrupos de los mismos. El uso de este lenguaje es meramente para propósitos de abreviar y no se pretende de ninguna forma limitar la eliminación de elementos individuales o subgrupos como sea necesario.

Un aspecto de la invención actual se refiere a compuestos que tienen la estructura general:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0 o 1;

X^1 es $C(R^4)$ o N;

X^2 es C o N;

Y es NH u O;

R^1 se selecciona de $alqC_{1-6}$ o un anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a $alqC_{1-2}O$, ligado a $alqC_{1-2}$, de enlace directo que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, en donde el anillo está adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a SO_2, ligado a C(=O) o ligado a CH_2, unido directamente sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, y $-N(R^a)C(=O)R^a$;

R^2 se selecciona de H, halo, ciano, R^c, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$,

$-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$; o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes halo y adicionalmente sustituido por 0 o 1 sustituyentes seleccionados de R^c;

R^3 es H, $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$;

R^4 es independientemente, cada que se presenta, H, $alqC_{1-6}$, $-haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-6}$, $-OhaloalqC_{1-3}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, $-NHalqC_{1-6}$, $-NC(=O)alqC_{1-6}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, F, Cl, Br, CN, OH o NH_2; o R^3 y R^4 juntos forman un puente insaturado de cuatro átomos que contiene 0 o 1 átomos N, en

donde el puente está sustituido por 0, 1 o 2 R^5 sustituyentes;

R^5 es independientemente, cada que se presenta, F, CH_3 o CF_3;

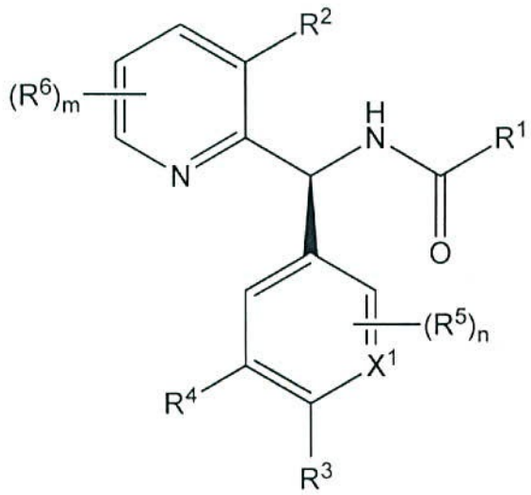
R^6 es F;

R^a es independientemente, cada que se presenta, H o R^b;

R^b es independientemente, cada que se presenta, fenilo, bencilo o $alqC_{1-6}$, el fenilo, bencilo y $alqC_{1-6}$ está sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $alqC_{1-4}$, $haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-4}$, -OH, $-NH_2$, $-OalqC_{1-4}$, $-OhaloalqC_{1-4}$, $-NHalqC_{1-4}$, y $-N(alqC_{1-4})alqC_{1-4}$; y

R^c es independientemente, cada que se presenta, un anillo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados de N, O y S, en donde el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0 o 1 grupos oxo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo y ciano.

Otro aspecto de la invención actual se refiere a compuestos que tienen la estructura general:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0 o 1;

X^1 es $C(R^4)$ o N;

R^1 se selecciona de $alqC_{1-6}$ o un anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a $alqC_{1-2}O$, ligado a $alqC_{1-2}$, de enlace directo que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$,

$-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, en donde el anillo está adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a SO_2, ligado a C(=O) o ligado a CH_2, unido directamente sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, y $-N(R^a)C(=O)R^a$;

R^2 se selecciona de H, halo, ciano, R^c, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$; o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes halo y adicionalmente sustituido por 0 o 1

sustituyentes seleccionados de R^c;

R^3 es H, $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$;

R^4 es independientemente, cada que se presenta, H, $alqC_{1-6}$, $-haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-6}$, $-OhaloalqC_{1-3}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, $-NHalqC_{1-6}$, $-NC(=O)alqC_{1-6}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, F, Cl, Br, CN, OH o NH_2; o R^3 y R^4 juntos forman un puente insaturado de cuatro átomos que contiene 0 o 1 átomos N, en donde el puente está sustituido por 0, 1 o 2 R^5 sustituyentes;

R^5 es independientemente, cada que se presenta, F, CH_3 o CF_3;

R^6 es F;

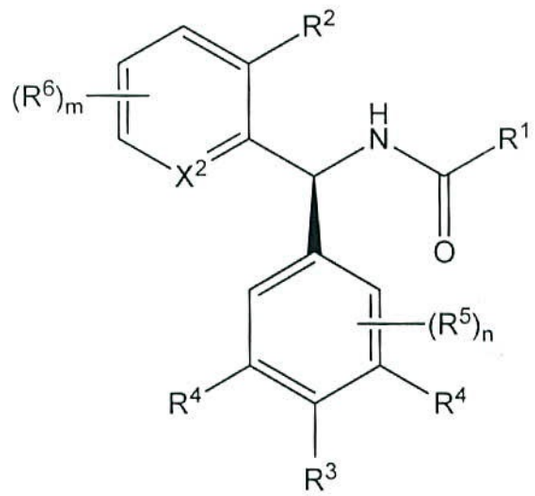
R^a es independientemente, cada que se presenta, H o R^b;

R^b es independientemente, cada que se presenta, fenilo, bencilo o $alqC_{1-6}$, el fenilo, bencilo y $alqC_{1-6}$ está sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $alqC_{1-4}$, $haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-4}$, $-OH$, $-NH_2$, $-OalqC_{1-4}$, $-OhaloalqC_{1-4}$, $-NHalqC_{1-4}$, y $-N(alqC_{1-4})alqC_{1-4}$; y

R^c es independientemente, cada que se presenta, un

anillo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados de N, O y S, en donde el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0 o 1 grupos oxo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo y ciano.

Otro aspecto de la invención actual se refiere a compuestos que tienen la estructura general:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0 o 1;

X^2 es C o N;

R^1 se selecciona de $alqC_{1-6}$ o un anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a $alqC_{1-2}O$, ligado a $alqC_{1-2}$, de enlace directo que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados de N, O y S,

pero que contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, en donde el anillo está adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a SO_2, ligado a C(=O) o ligado a CH_2, unido directamente sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, y $-N(R^a)C(=O)R^a$;

R^2 se selecciona de H, halo, ciano, R^c, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$; o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3

sustituyentes seleccionados de haloalqC_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes halo y adicionalmente sustituido por 0 o 1 sustituyentes seleccionados de R^c;

R^3 es H, $alqC_{1-8}$, haloalqC_{1-4}, halo, ciano, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$;

R^4 es independientemente, cada que se presenta, H, $alqC_{1-6}$, $-haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-6}$, $-OhaloalqC_{1-3}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, $-NHalqC_{1-6}$, $-NC(=O)alqC_{1-6}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, F, Cl, Br, CN, OH o NH_2;

R^5 es F, CH_3 o CF_3;

R^6 es F;

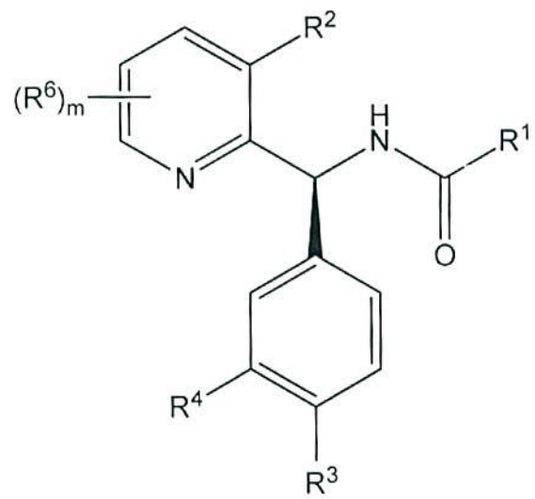
R^a es independientemente, cada que se presenta, H o R^b;

R^b es independientemente, cada que se presenta, fenilo, bencilo o $alqC_{1-6}$, el fenilo, bencilo y $alqC_{1-6}$ está

sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, oxo, alqC_{1-4}, haloalqC_{1-3}, -OalqC_{1-4}, -OH, -NH_2, -OalqC_{1-4}, -OhaloalqC_{1-4}, -NHalqC_{1-4}, y -N(alqC_{1-4})alqC_{1-4}; y

R^c es independientemente, cada que se presenta, un anillo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados de N, O y S, en donde el alqC_{1-6} y anillo están sustituidos por 0 o 1 grupos oxo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alqC_{1-8}, haloalqC_{1-4}, halo y ciano.

Otro aspecto de la invención actual se refiere a compuestos que tienen la estructura general:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R^1 es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros de enlace directo, parcialmente saturado o insaturado que contiene 1 o 2 átomos seleccionados de N, O y S, pero que

contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, haloalq C_{1-4} y ciano;

R^2 se selecciona de F y CF_3;

R^3 es CH_3, CF_3, F o Cl;

R^4 es H o F;

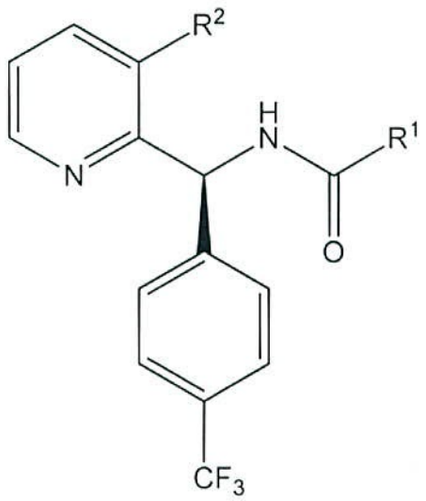
R^6 es F;

R^a es independientemente, cada que se presenta, H o R^b;

R^b es independientemente, cada que se presenta, fenilo, bencilo o $alqC_{1-6}$, el fenilo, bencilo y $alqC_{1-6}$ está sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $alqC_{1-4}$, $haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-4}$, $-OH$, $-NH_2$, $-OalqC_{1-4}$, $-OhaloalqC_{1-4}$, $-NHalqC_{1-4}$, y $-N(alqC_{1-4})alqC_{1-4}$; y

R^c es independientemente, cada que se presenta, un anillo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados de N, O y S, en donde el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0 o 1 grupos oxo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo y ciano.

Otro aspecto de la invención actual se refiere a compuestos que tienen la estructura general:



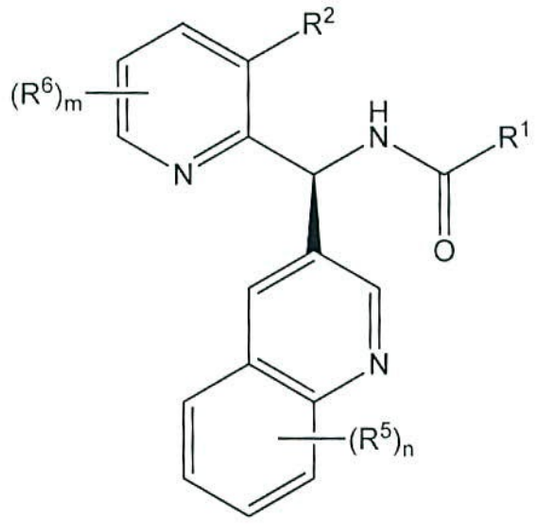
o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

R^1 es anillo monocíclico de 5 o 6 miembros de enlace directo, parcialmente saturado o insaturado que contiene 1 o 2 átomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, haloalq C_{1-4} y ciano; y

R^2 se selecciona de F y CF_3.

Otro aspecto de la invención actual se refiere a compuestos que tienen la estructura general:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0 o 1;

X^1 es $C(R^4)$ o N;

X^2 es C o N;

Y es NH u O;

R^1 se selecciona de $alqC_{1-6}$ o un anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a $alqC_{1-2}O$, ligado a $alqC_{1-2}$, de enlace directo que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$,

$-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, en donde el anillo está adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a SO_2, ligado a C(=O) o ligado a CH_2, unido directamente sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, y $-N(R^a)C(=O)R^a$;

R^2 se selecciona de H, halo, ciano, R^c, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$; o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-}$

$_6OR^a$, o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes halo y adicionalmente sustituido por 0 o 1 sustituyentes seleccionados de R^c;

R^3 es H, $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$;

R^4 es independientemente, cada que se presenta, H, $alqC_{1-6}$, $-haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-6}$, $-OhaloalqC_{1-3}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, $-NHalqC_{1-6}$, $-NC(=O)alqC_{1-6}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, F, Cl, Br, CN, OH o NH_2;

R^5 es F, CH_3 o CF_3;

R^6 es F;

R^a es independientemente, cada que se presenta, H o R^b;

R^b es independientemente, cada que se presenta, fenilo, bencilo o $alqC_{1-6}$, el fenilo, bencilo y $alqC_{1-6}$ está sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $alqC_{1-4}$, $haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-4}$, $-OH$, $-NH_2$, $-OalqC_{1-4}$, $-OhaloalqC_{1-4}$, $-NHalqC_{1-4}$, y $-N(alqC_{1-4})alqC_{1-4}$; y

R^c es independientemente, cada que se presenta, un anillo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3

o 4 átomos seleccionados de N, O y S, en donde el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0 o 1 grupos oxo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo y ciano.

En otra modalidad, en conjunto con cualquiera de las modalidades anteriores o siguientes, R^1 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$.

En otra modalidad, en conjunto con cualquiera de las modalidades anteriores o siguientes, R^1 es anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a $alqC_{1-2}$ que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el anillo está sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$,

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$.

En otra modalidad, en conjunto con cualquiera de las modalidades anteriores o siguientes, R^1 es un anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, de enlace directo que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el anillo está sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, en donde el anillo está adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a SO_2, ligado a C(=O) o ligado a CH_2, unido directamente sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$,

$-OC(=O)R^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, y $-N(R^a)C(=O)R^a$.

En otra modalidad, en conjunto con cualquiera de las modalidades anteriores o siguientes, R^1 es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros, parcialmente saturado o insaturado, de enlace directo que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el anillo está sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$.

En otra modalidad, en conjunto con cualquiera de las modalidades anteriores o siguientes, R^1 es un anillo monocíclico de 6 miembros parcialmente saturado o insaturado de enlace directo que contiene 1 o 2 átomos N, sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano y $-OR^a$.

En otra modalidad, en conjunto con cualquiera de las modalidades anteriores o siguientes, R^1 es un anillo

bicíclico de 10 miembros insaturado de enlace directo que contiene 1 o 2 átomos N, sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano y $-OR^a$.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, depresión, ansiedad, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello,

rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga, que comprende la etapa de administrar un compuesto como se describe arriba.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades de arriba como un medicamento.

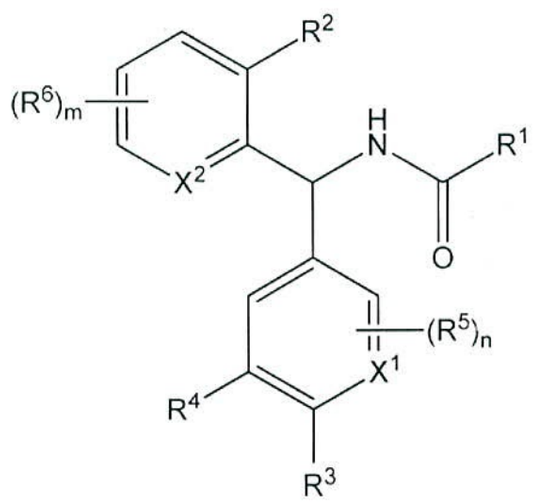
Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades de arriba en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, ansiedad, depresión, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente,

síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello, rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga.

MODALIDADES ADICIONALES

Las modalidades enlistadas a continuación se presentan en forma numerada para conveniencia y son además para las modalidades descritas arriba.

1. En una primera modalidad adicional, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I que tiene la estructura:



I

una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tautómero de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un estereoisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, en donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0 o 1;

X^1 es $C(R^4)$ o N;

X^2 es CH, CF, o N;

R^1 es $alqC_{1-6}$ o un anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a $alqC_{1-2}O$, ligado a $alqC_{1-2}$, de enlace directo que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $alqC_{1-6}OH$, $alqC_{1-6}$-$C(=O)R^a$, $alqC_{1-6}$-$C(=O)OR^a$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, =S, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, en donde el anillo está

adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a SO_2, ligado a C(=O) o ligado a CH_2, unido directamente que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, y sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, y $-N(R^a)C(=O)R^a$;

R^2 es H, halo, ciano, R^c, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$; o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes halo y adicionalmente sustituido por 0 o 1 sustituyentes seleccionados de R^c;

R^3 es H, $alqC_{1-8}$, $alqC_{1-8}OH$, $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$;

R^4 es independientemente, cada que se presenta, H, $alqC_{1-6}$, $-haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-6}$, $-OhaloalqC_{1-3}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, $-NHalqC_{1-6}$, $-NC(=O)alqC_{1-6}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, F, Cl, Br, CN, OH o NH_2; o R^3 y R^4 juntos forman un puente insaturado de cuatro átomos que contiene 0 o 1 átomos N, en donde el puente está sustituido por 0, 1 o 2 R^5 sustituyentes;

R^5 es independientemente, cada que se presenta, halo, OR^a, CH_3 o CF_3;

R^6 es F, $alqC_{1-6}$, u OR^a;

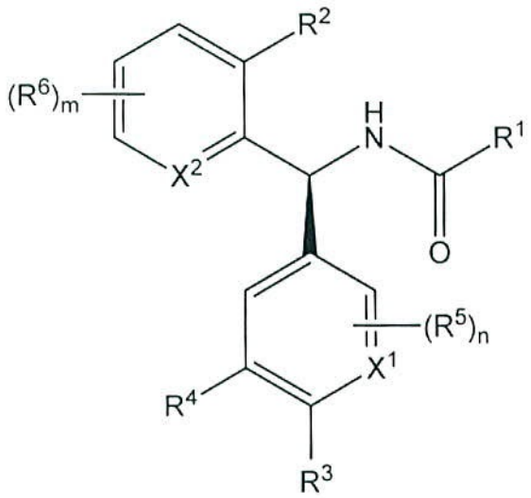
R^a es independientemente, cada que se presenta, H o R^b;

R^b es independientemente, cada que se presenta, fenilo, bencilo o $alqC_{1-6}$, el fenilo, bencilo y $alqC_{1-6}$ está sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $alqC_{1-4}$, $haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-4}$, $-OH$, $-NH_2$, $-OalqC_{1-4}$, $-OhaloalqC_{1-4}$, $-NHalqC_{1-4}$, y $-N(alqC_{1-4})alqC_{1-4}$; y

R^c es independientemente, cada que se presenta, un anillo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado,

parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0 o 1 grupos oxo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo y ciano.

2. El compuesto de la modalidad 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula IA:



IA.

3. El compuesto de la modalidad 2 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde

X^2 se selecciona de CH o N;

R^1 se selecciona de $alqC_{1-6}$ o un anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7

miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a $alqC_{1-2}O$, ligado a $alqC_{1-2}$, de enlace directo que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, en donde el anillo está adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a SO_2, ligado a C(=O) o ligado a CH_2, unido directamente sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, y $-N(R^a)C(=O)R^a$;

R^3 es H, $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$,

$-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$; o R^3 y R^4 juntos forman un puente insaturado de cuatro átomos que contiene 0 o 1 átomos N, en donde el puente está sustituido por 0, 1 o 2 R^5 sustituyentes;

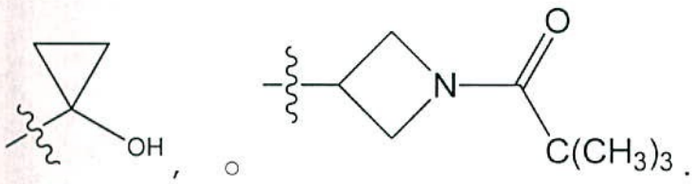
R^5 es independientemente, cada que se presenta, F, CH_3 o CF_3; y

R^6 es F.

4. El compuesto de la modalidad 3 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la modalidad 1 o modalidad 2 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^1 es el anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado y el anillo monocíclico o bicíclico está sustituido por 0, 1, 2, o 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes son seleccionados de F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(H)(CH_3)_2$, $-CH_2C(H)(CH_3)_2$, $-CH_2C(H)=CH_2$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CF_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-SO_2N(H)CH_3$, $-N(H)SO_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-OCH_2CO_2H$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(H)(CH_3)OH$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-CO_2NH_2$, , $-CO_2N(H)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2C(H)(CF_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2$-fenilo, $-C(=O)$-fenilo,

tetrazolilo, oxadiazolonilo, piridilo, oxetanilo,



6. El compuesto de la modalidad 1 o modalidad 2 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^1 es a fenilo, piridilo, piridinonilo, piperidinonilo, piridazinonilo, pirazinonilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirrolidinonilo, piperidinilo, ciclohexilo, ciclohexanonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzotiofenilo, pirazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, indazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidropirazoloxazinilo, indolinonilo, isoindolinonilo, benzoxazolonilo, oxazolopiridinonilo, benzoimidazolonilo, isoindolindionilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, benzoxazinonilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidroindenonilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridinilo, tetrazolopiridinilo, quinolinonilo, quinoxalinilo, o quinoxalindionilo sustituido por 0, 1, 2, o 3 sustituyentes.

7. El compuesto de la modalidad 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^1 es un fenilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

8. El compuesto de la modalidad 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^1 es un piridinonilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

9. El compuesto de la modalidad 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^1 es un piridilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

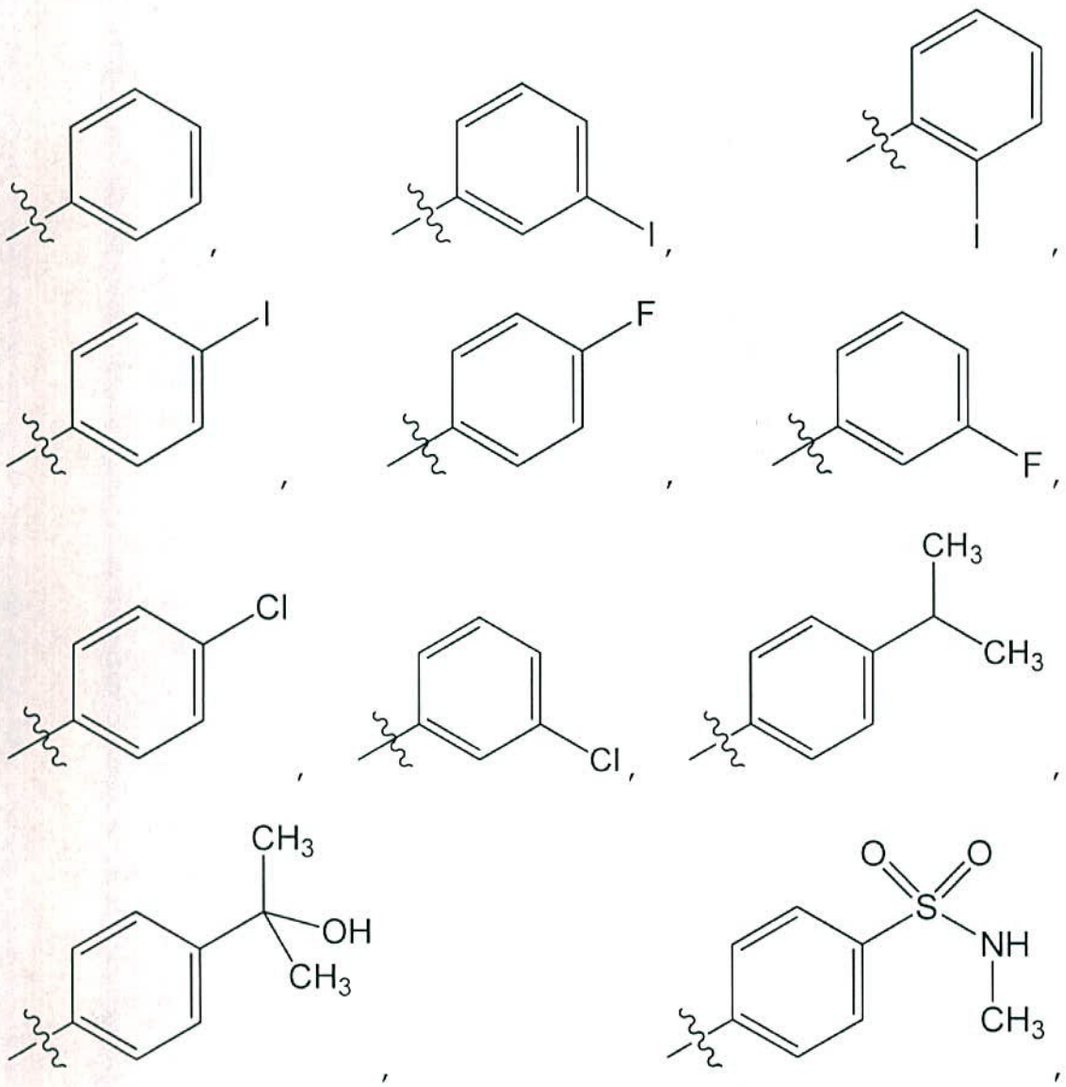
10. El compuesto de la modalidad 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^1 es un benzoxazolonilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

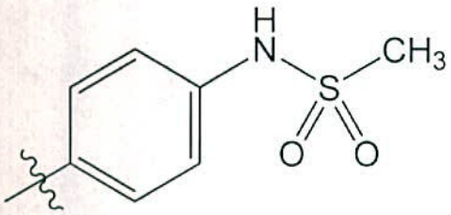
11. El compuesto de la modalidad 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^1 es un quinolinilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

12. El compuesto de la modalidad 6 o la sal

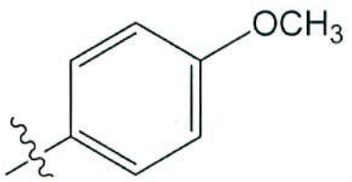
farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^1 es un benzimidazolilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

13. El compuesto de la modalidad 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^1 es un grupo de la fórmula

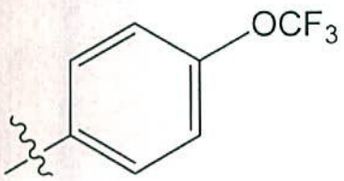



H
N
S
CH3
O
O

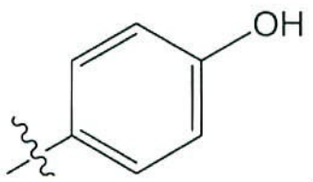
,


OCH3

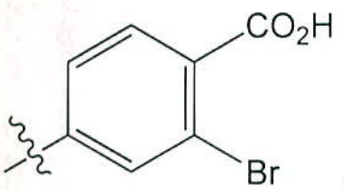
,


OCF3

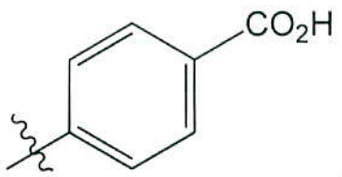
,


OH

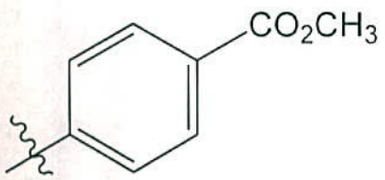
,


CO2H
Br

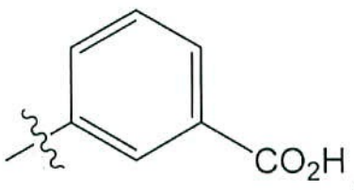
,


CO2H

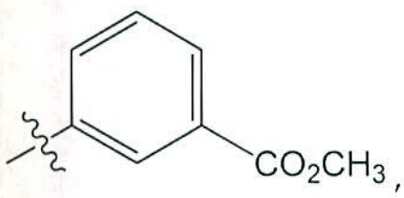
,


CO2CH3

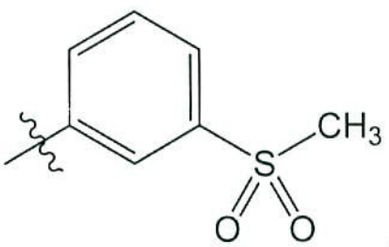
,


CO2H

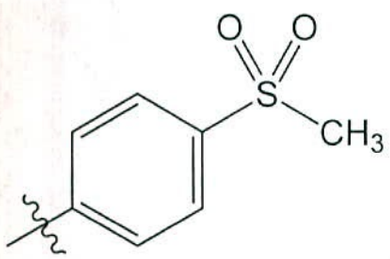
,


CO2CH3

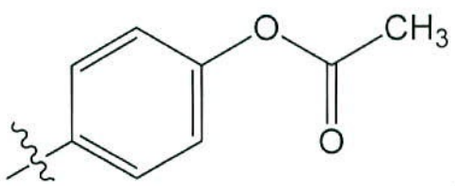
,


CH3
S
O
O

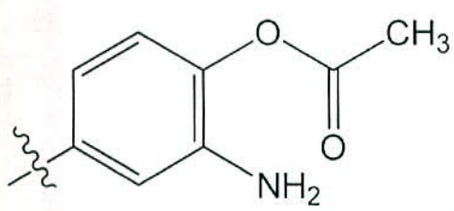
,


O
O
S
CH3

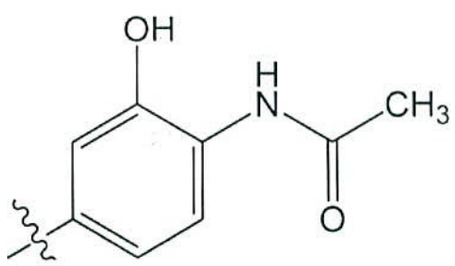
,


O
CH3
O

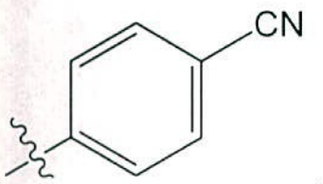
,

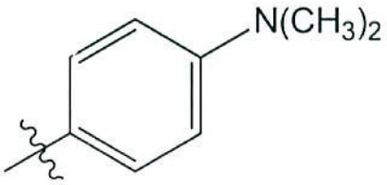

O
CH3
O
NH2

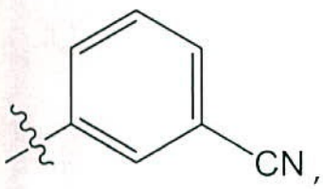
,

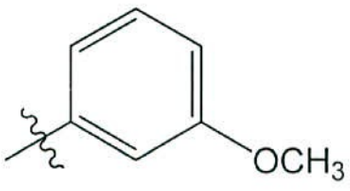

OH
H
N
CH3
O

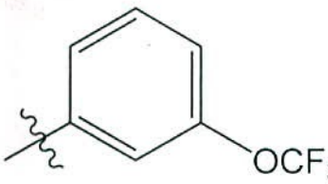
,

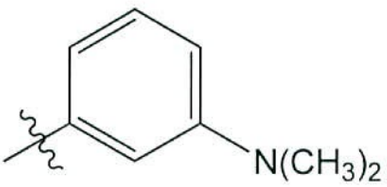

CN
,

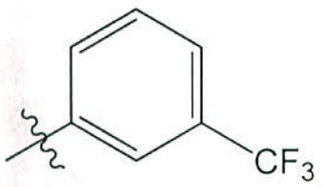

N(CH3)2
,

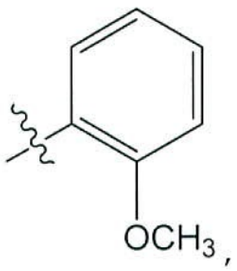

CN
,

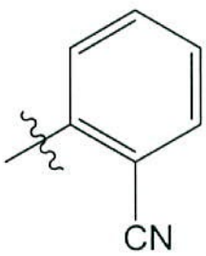

OCH3
,

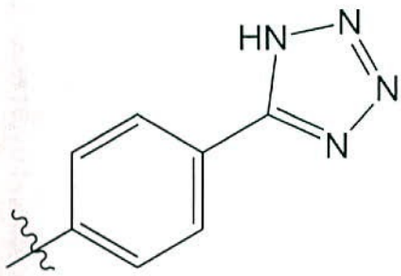

OCF3
,

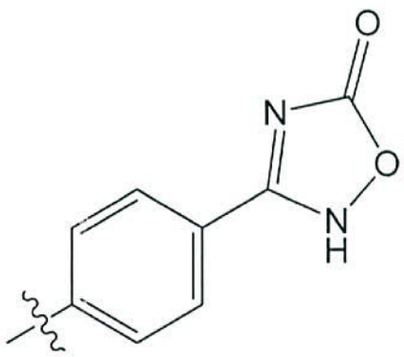

N(CH3)2
,

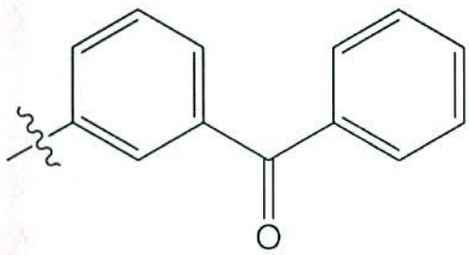

CF3
,

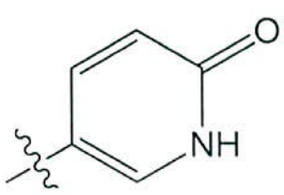

OCH3
,

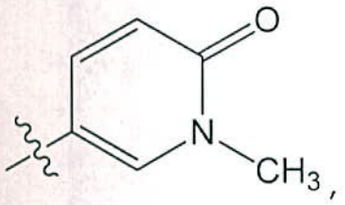
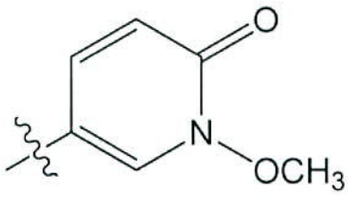
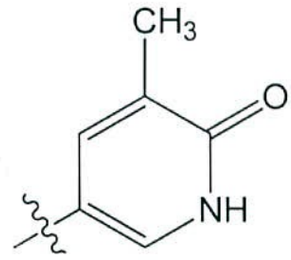

CN
,

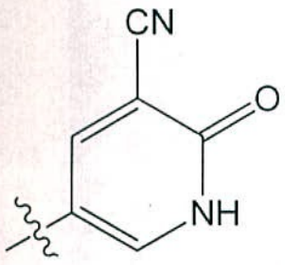

HN
N
N
N
,

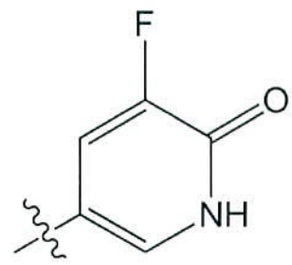

O
N
O
N
H
,

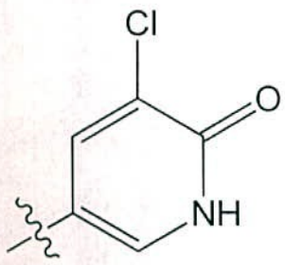
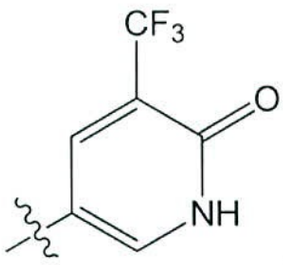
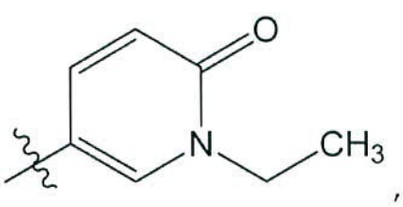

O
,

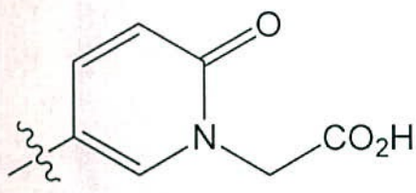
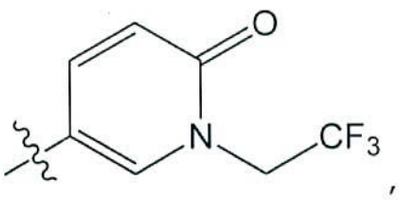

O
NH
,

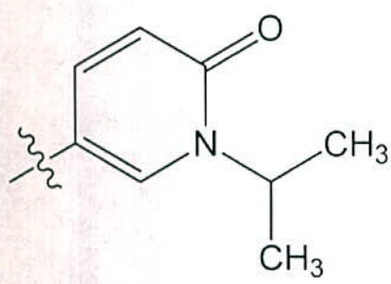
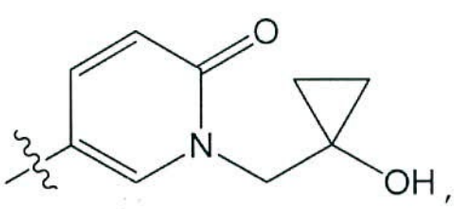

,

,

,

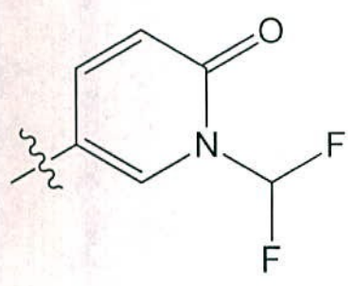
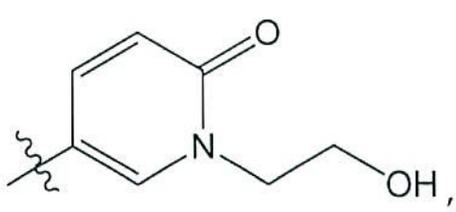

,

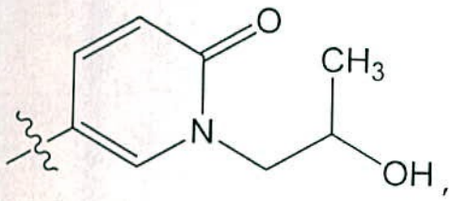
,

,

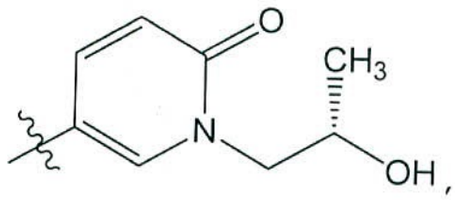

,

,

,

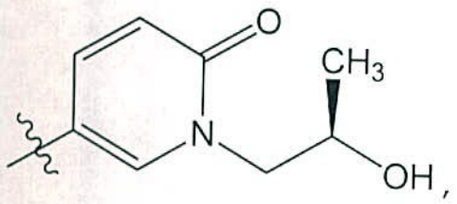

,

,

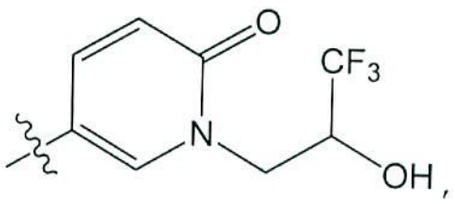

,

,

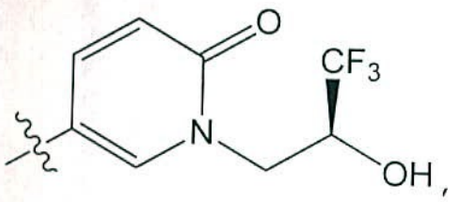

,

,

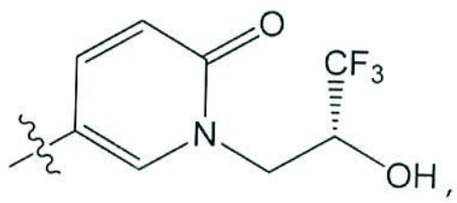


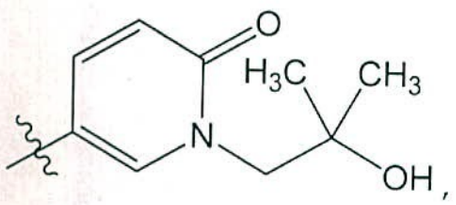


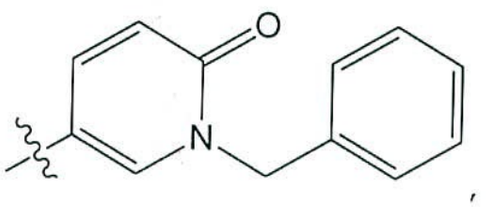


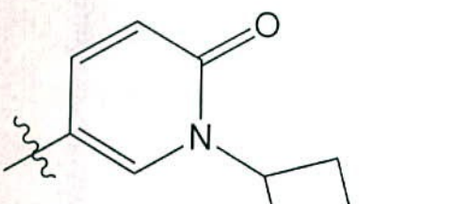


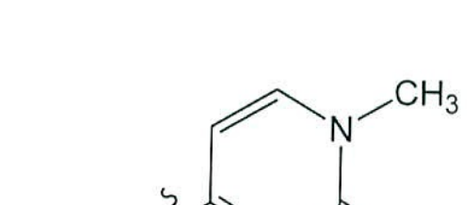


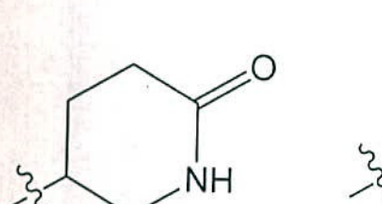


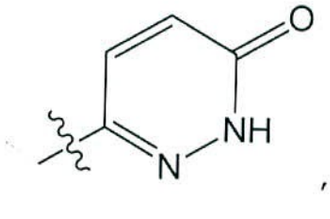


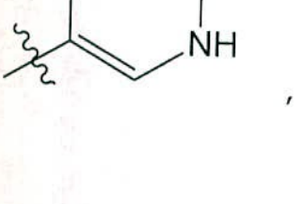


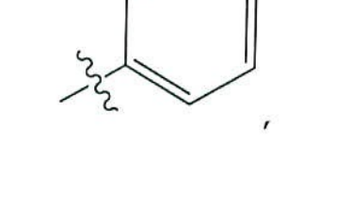


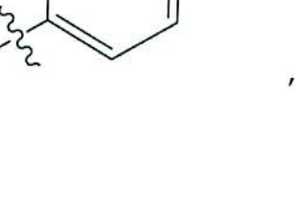


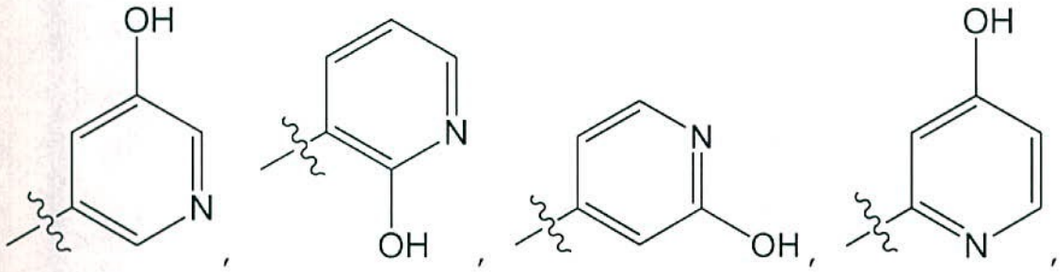


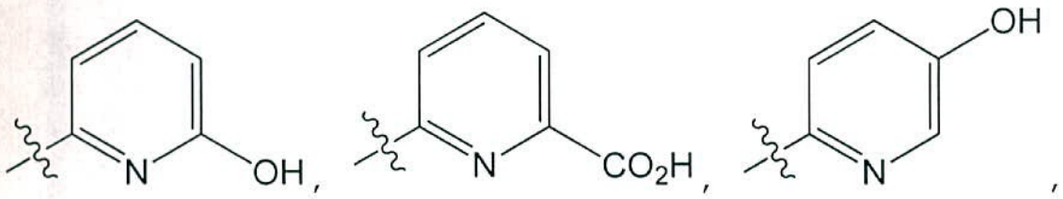




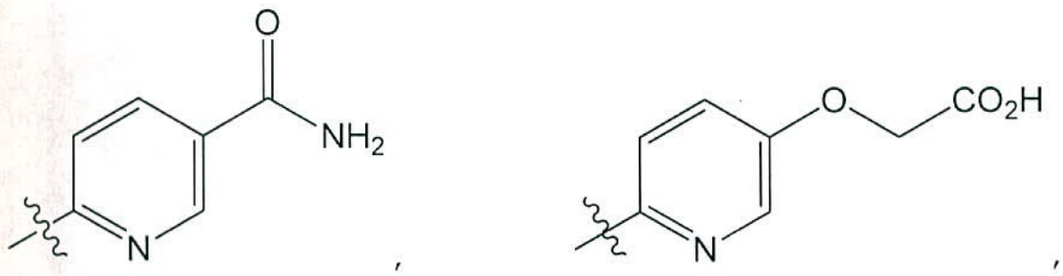


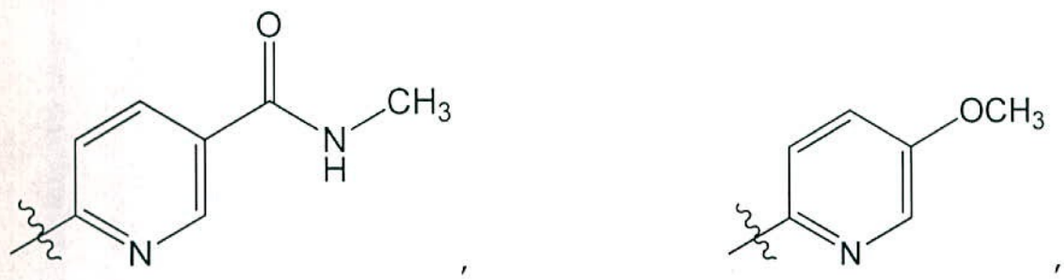


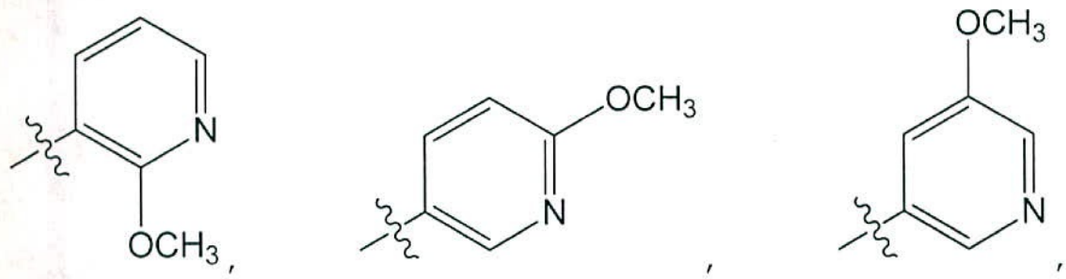

OH
N
OH
N
N
OH
OH
N

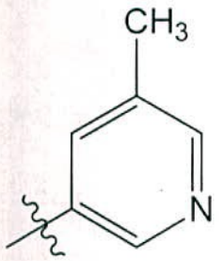

N
OH
N
CO2H
OH
N

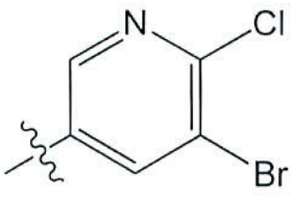
CO2H
N
CO2CH3
N

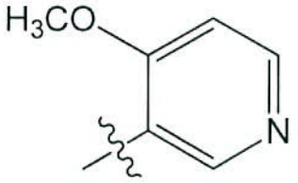

O
NH2
N
O
O
CO2H
N

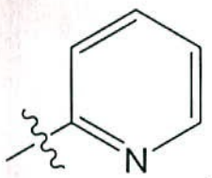

O
N
H
CH3
N
OCH3
N

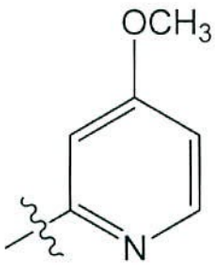

N
OCH3
OCH3
N
OCH3
N

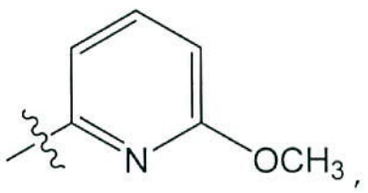

CH3
N
,

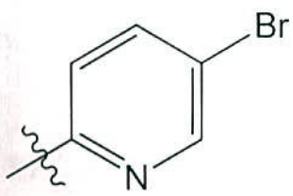

N
Cl
Br
,

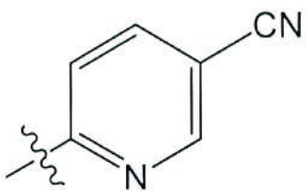

H3CO
N
,

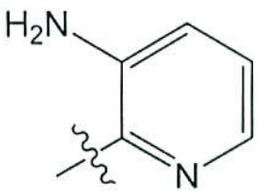

N
,

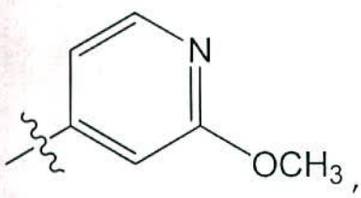

OCH3
N
,

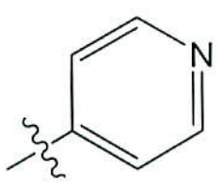

N
OCH3
,

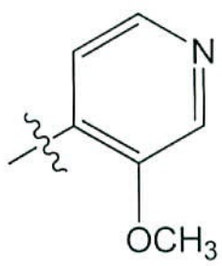

Br
N
,

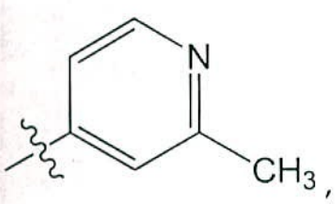

CN
N
,

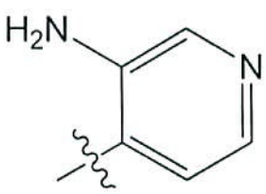

H2N
N
,

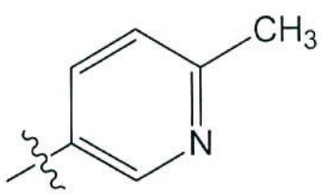

N
OCH3
,

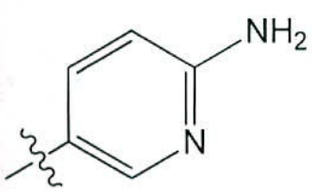

N
,

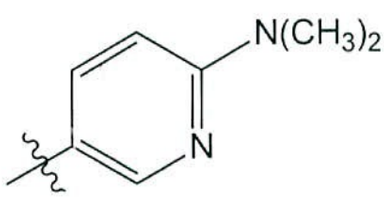

N
OCH3
,

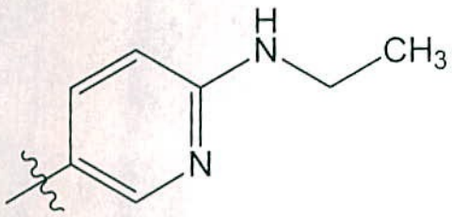
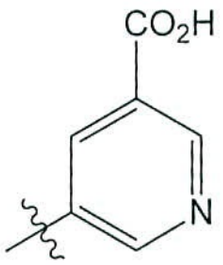
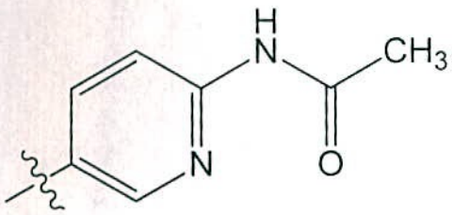
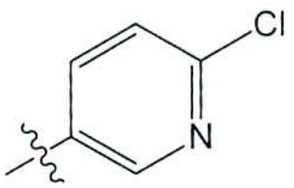
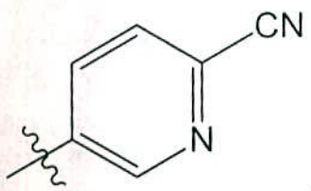
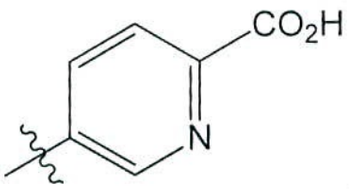
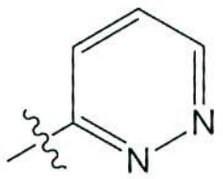
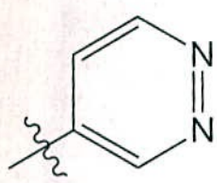
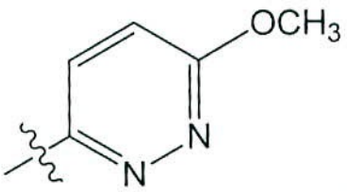
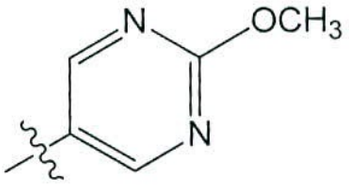
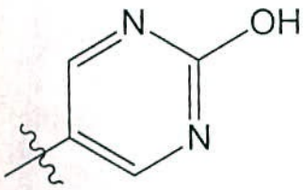
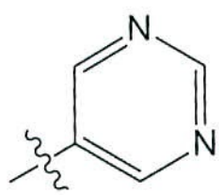
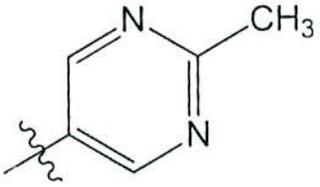
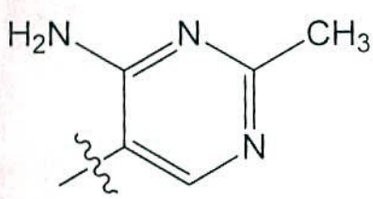
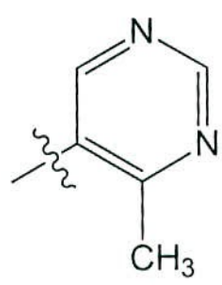
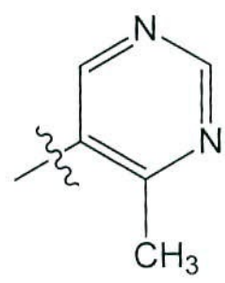
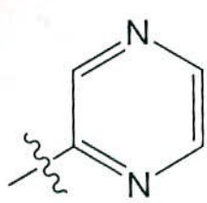
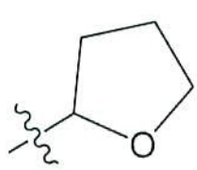

N
CH3
,

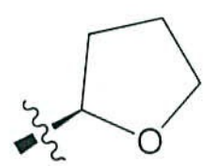

H2N
N
,

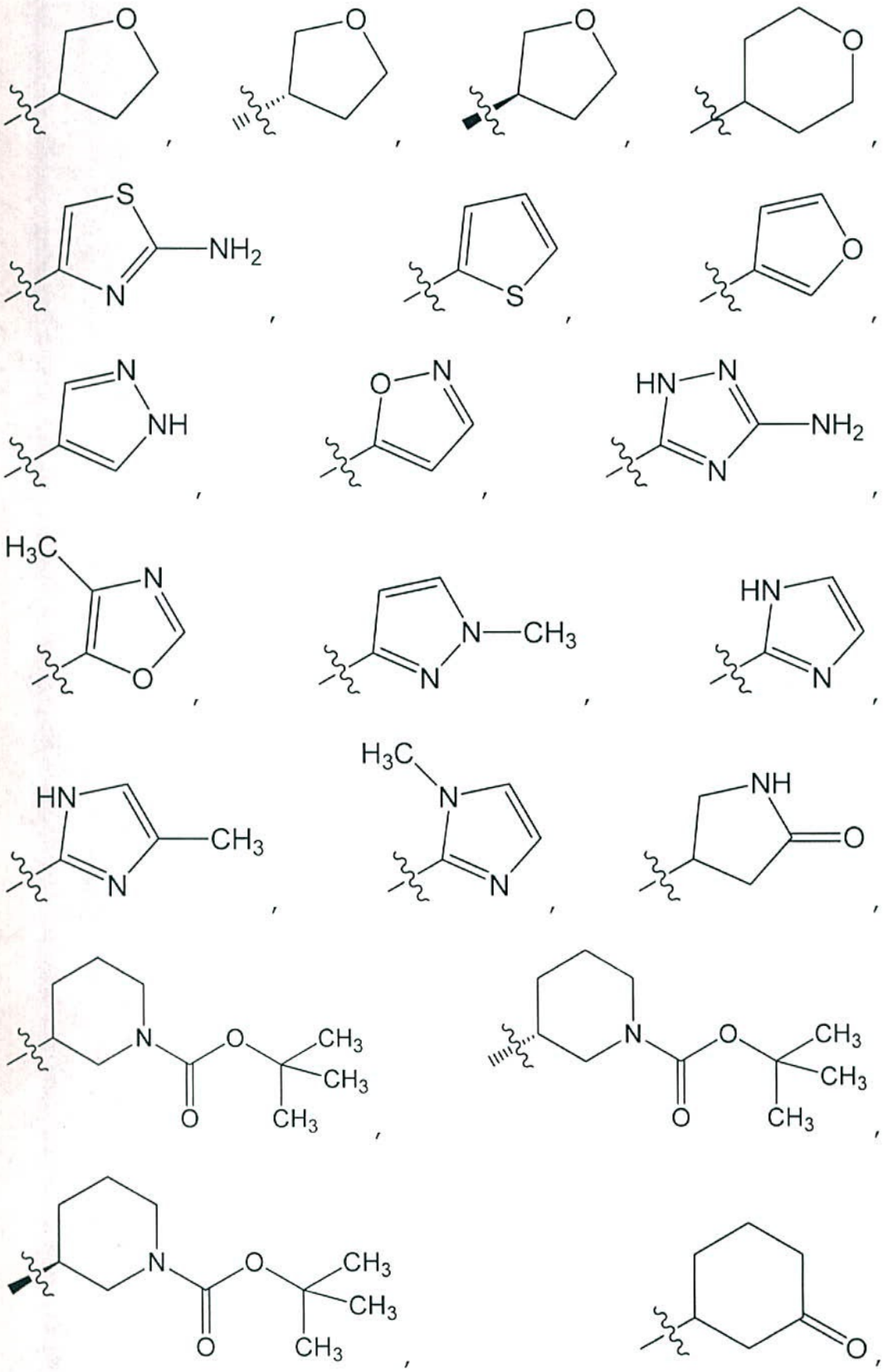

CH3
N
,

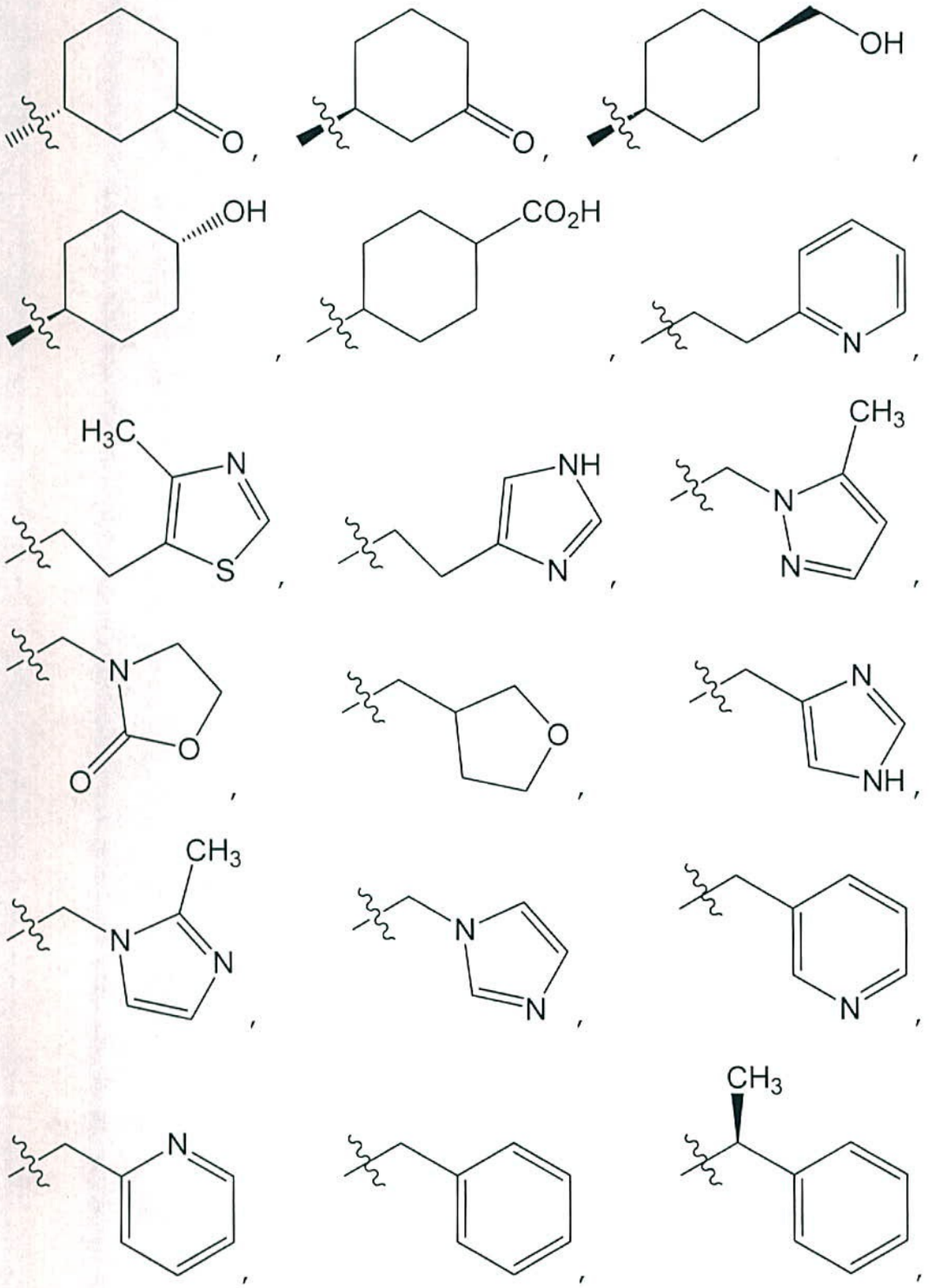

NH2
N
,

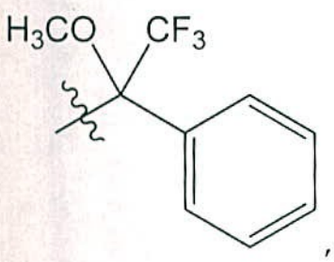

N(CH3)2
N
,

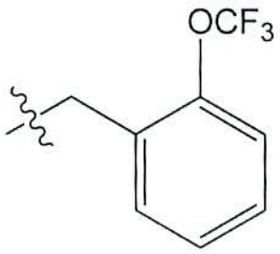

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

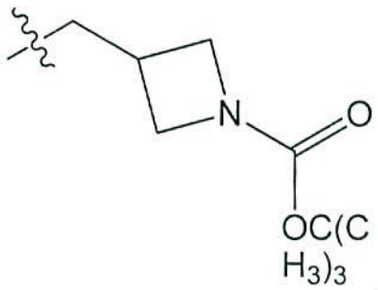
,

,

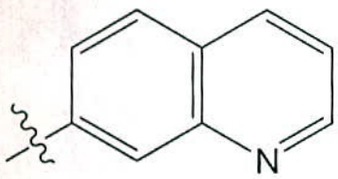


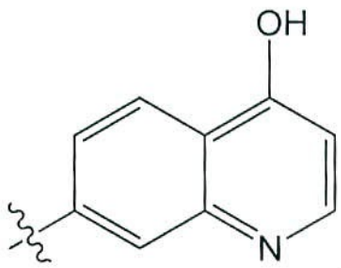

O
O
OH
OH
CO2H
N
H3C
N
S
NH
N
CH3
N
N
N
O
O
O
N
NH
CH3
N
N
N
N
N
CH3

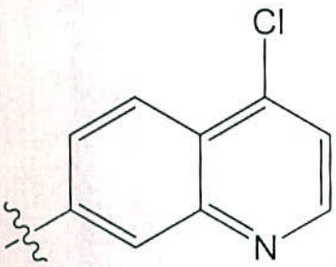

H3CO
CF3
,

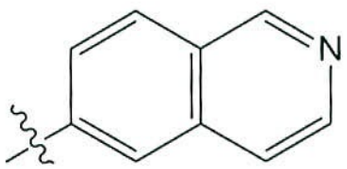

OCF3
,

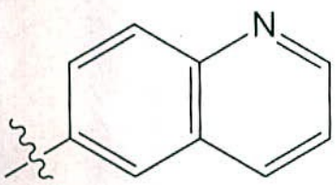

N
O
OC(C
H3)3
,

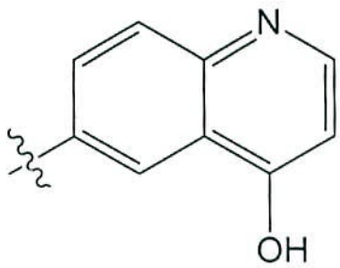

N
,

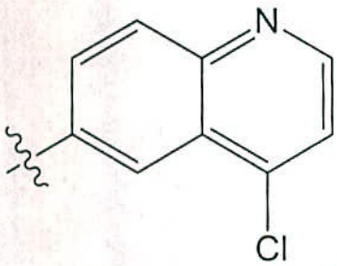

OH
N
,

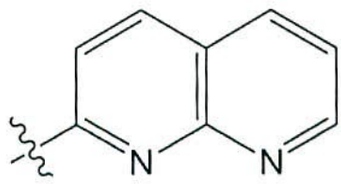

Cl
N
,

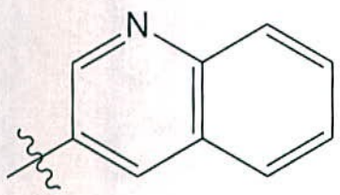
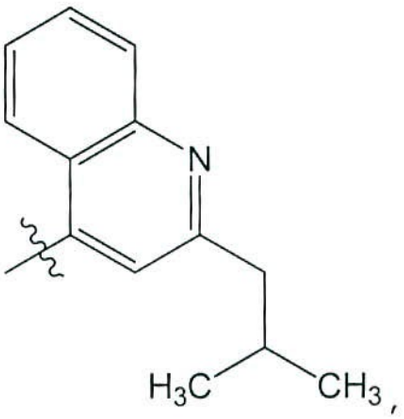
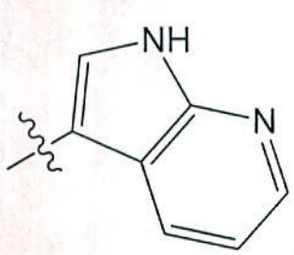
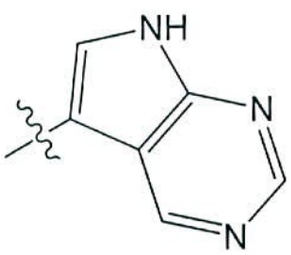
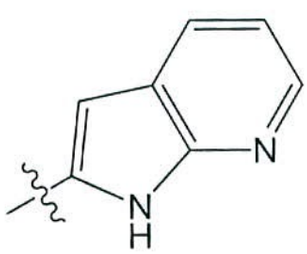
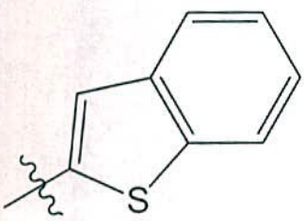
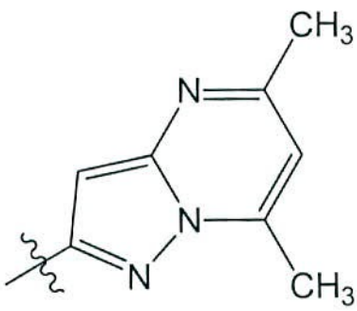
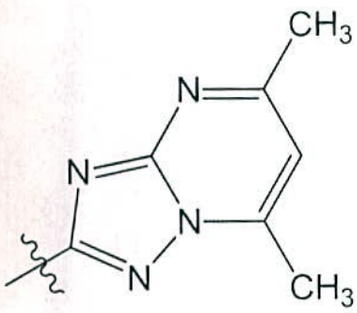
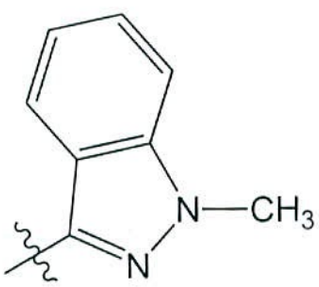
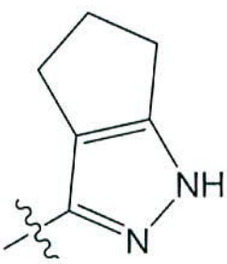
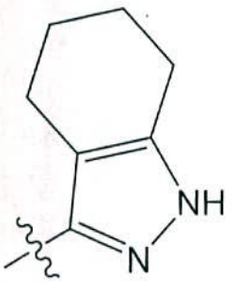
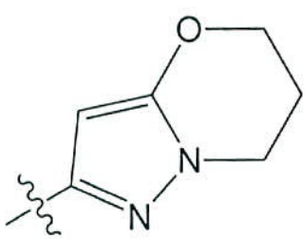
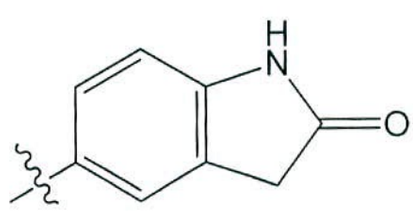

N
,

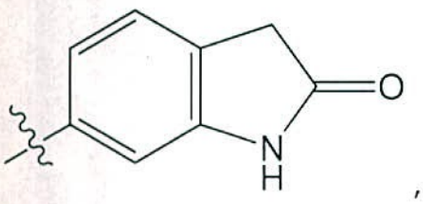

N
,

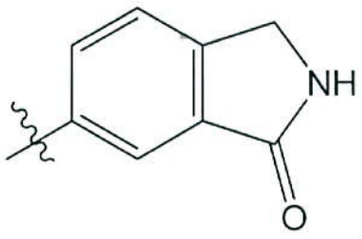

N
OH
,

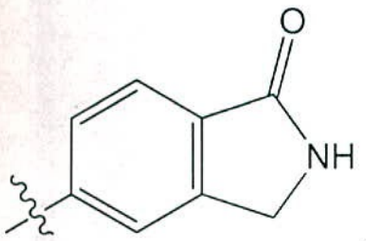

N
Cl
,

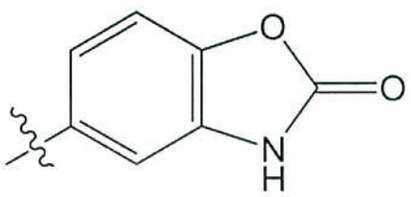

N
N
,

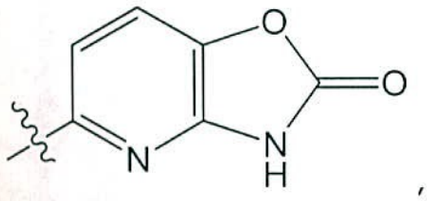

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

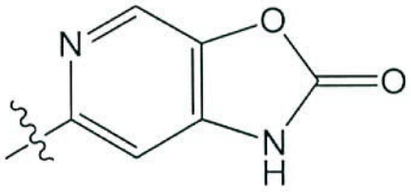

O
N
H
,

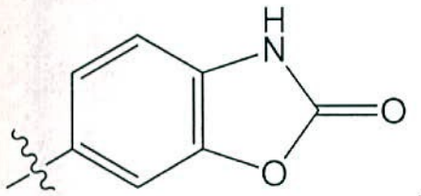

NH
O
,

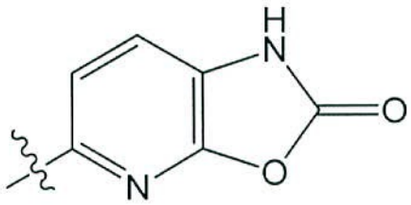

O
NH
,

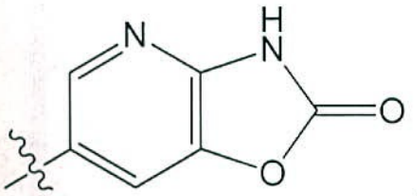

O
O
N
H
,

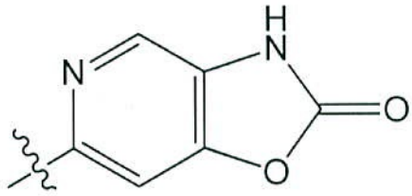

O
O
N
H
,

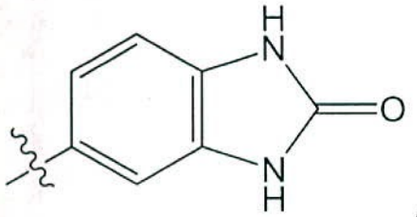

N
O
O
N
H
,

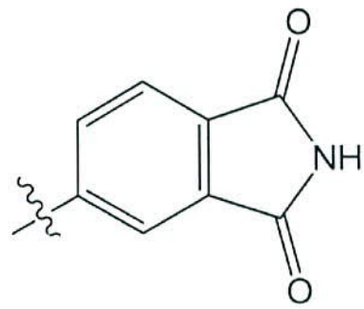

H
N
O
O
,

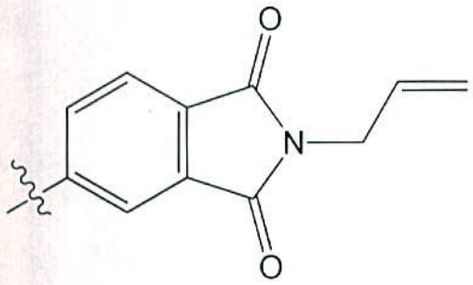
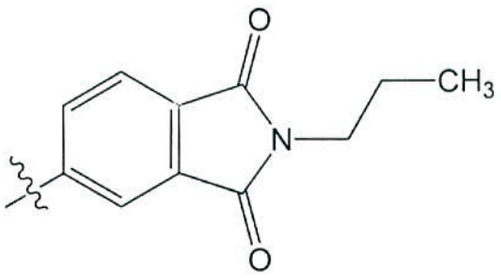
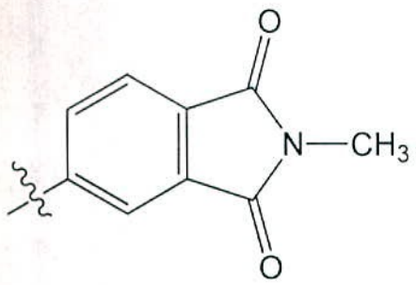
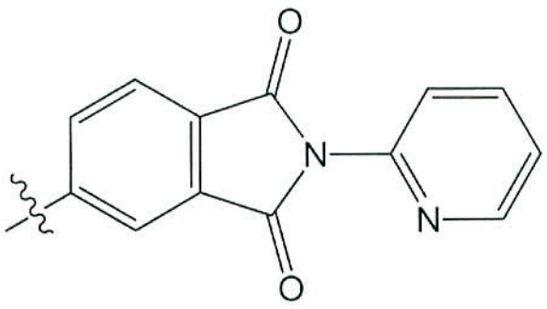
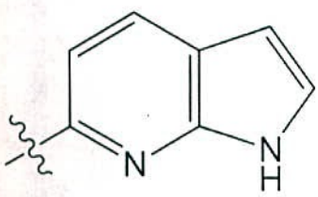
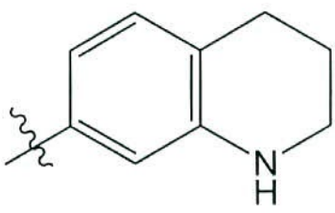
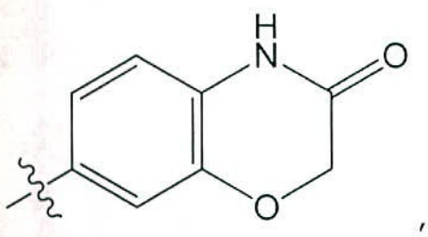
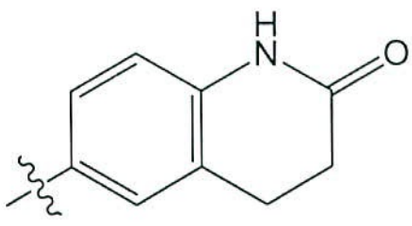
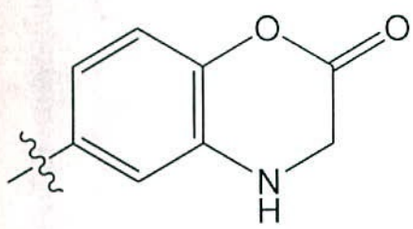
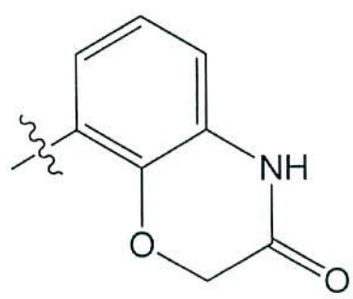
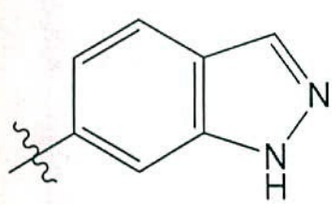
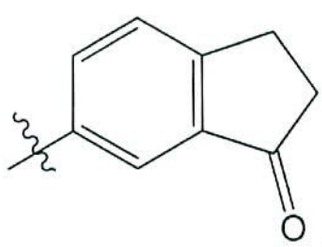
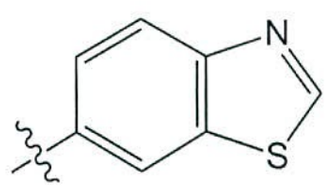

H
N
O
N
O
,

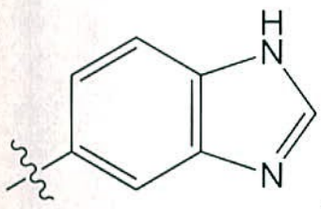
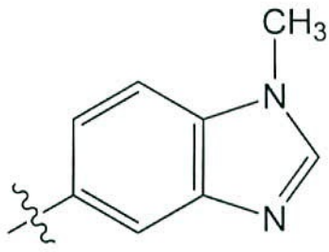
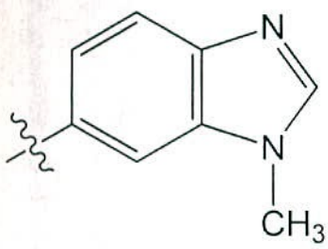
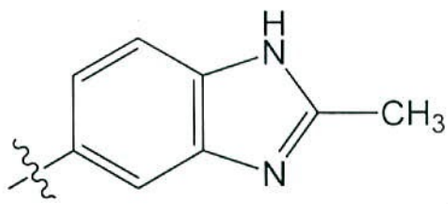
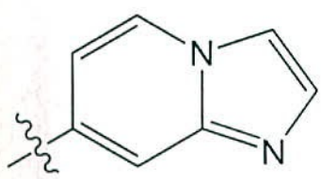
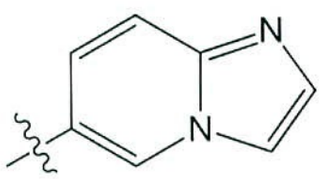
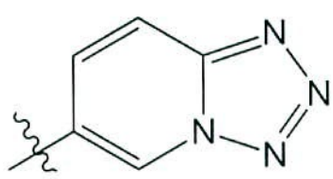
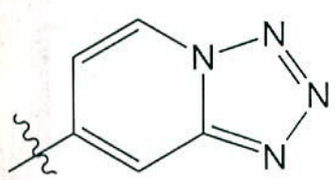
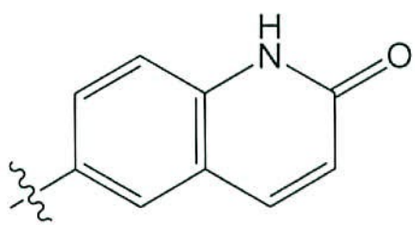
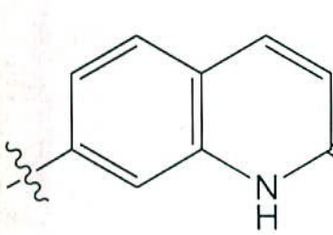

N
H
N
O
O
,

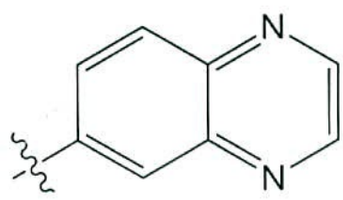
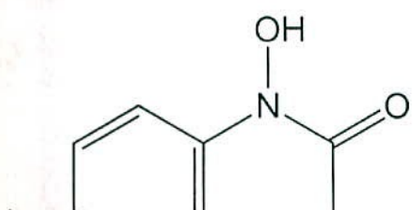

H
N
N
O
O
,


H
N
O
N
H
,


O
NH
O
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

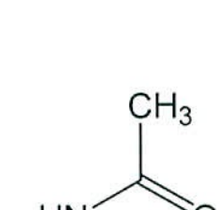

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

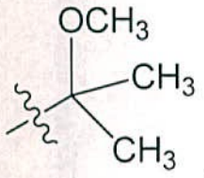
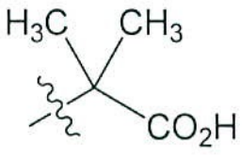
,

,

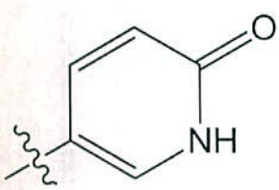
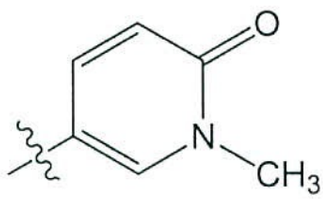
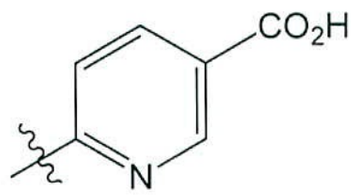
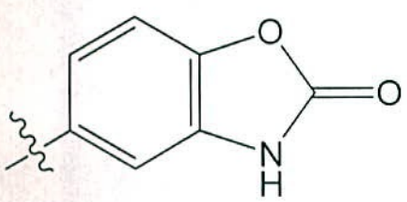
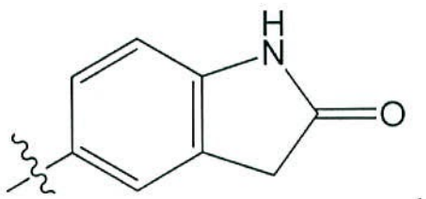
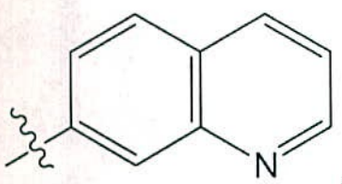
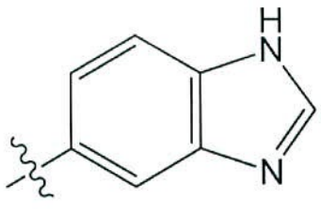
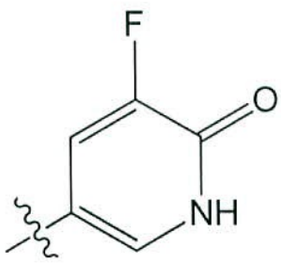
,

,

,

,

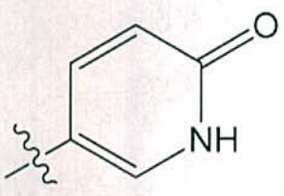

, o

y el símbolo ∿∿, cuando se dibuja a través de un enlace, indica el punto de unión al resto de la molécula.

14. El compuesto de la modalidad 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^1 es un grupo de la fórmula


,

,

,

,

,

,

, o

y el símbolo ∿∿, cuando se dibuja a través de un enlace, indica el punto de unión al resto de la molécula.

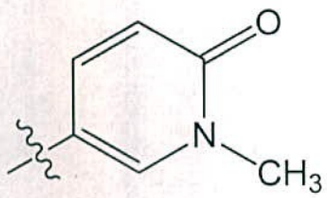
15. El compuesto de la modalidad 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o

la mezcla de los mismos, en donde R^1 es



y el símbolo ~~~, cuando se dibuja a través de un enlace, indica el punto de unión al resto de la molécula.

16. El compuesto de la modalidad 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^1 es



y el símbolo ~~~, cuando se dibuja a través de un enlace, indica el punto de unión al resto de la molécula.

17. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3 o 4-16 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^5 es independientemente, cada que se presenta, F, Cl, OR^a, CH_3 o CF_3.

18. El compuesto de la modalidad 17 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^5 es F.

19. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, o 5-18 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^6 es F, Me, u OMe.

20. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3 o 5-19 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde n es 1.

21. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3 o 5-20 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde m es 0 o 1.

22. El compuesto de la modalidad 21 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde m es 1.

23. El compuesto de la modalidad 21 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde m es 0.

24. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3 o 5-16 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde n es 0.

25. El compuesto de la modalidad 24 o la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde en donde R^6 es F, Me, u OMe.

26. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3 o 5-25 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^2 es -H, halo, ciano, -O-alqC_1-C_6, o alqC_{1-6} sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes halo.

27. El compuesto de la modalidad 26 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^2 es -H, -F, -Cl, -Br, ciano, $-CF_3$, $-OCH_3$, o alqC_{1-6}.

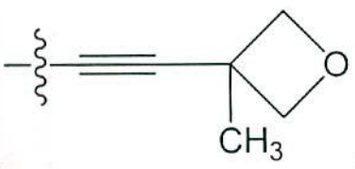
28. El compuesto de la modalidad 26 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^2 es -F, -Cl, -Br, ciano, $-CF_3$, $-OCH_3$, o alqC_{1-6}.

29. El compuesto de la modalidad 26 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^2 es -F.

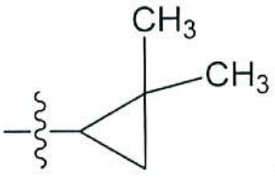
30. El compuesto de la modalidad 26 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del

mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^2 es $-CF_3$.

31. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3 o 5-25 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv C-CH_3$, o un grupo de la fórmula



, o



.

32. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, o 5-31 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^3 es H, $alqC_{1-8}$, $alqC_{1-8}OH$, $haloalqC_{1-4}$, halo, o $-OR^a$.

33. El compuesto de la modalidad 32 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^3 es H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, F, Cl, Br, I, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH(CH_3)OH$, o $-CF_3$.

34. El compuesto de la modalidad 33 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, F, Cl, I, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH(CH_3)OH$, o $-CF_3$.

35. El compuesto de la modalidad 34 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^3 es $-OCF_3$ o $-CF_3$.

36. El compuesto de la modalidad 35 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^3 es $-OCF_3$.

37. El compuesto de la modalidad 34 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^3 es $-CF_3$.

38. El compuesto de la modalidad 21 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^3 es -H.

39. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, o 5-38 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^4 es H.

40. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, o 5-38 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^4 es F, Cl, $alqC_{1-6}$, $-OalqC_{1-6}$, o $-haloalqC_{1-3}$.

41. El compuesto de la modalidad 40 o la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^4 es F, Cl, CF_3, CH_3, u OCH_3.

42. El compuesto de la modalidad 41 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^4 es F.

43. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, o 5-31 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^3 y R^4 juntos forman un puente insaturado de cuatro átomos que contiene 0 o 1 átomos N, en donde el puente está sustituido por 0, 1 o 2 R^5 sustituyentes.

44. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3 o 5-43 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde X^2 es N.

45. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3 o 5-43 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde X^2 es CH o CF.

46. El compuesto de la modalidad 45 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del

mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde X^2 es CH.

47. El compuesto de la modalidad 45 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde X^2 es CF.

48. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, o 5-47 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde X^1 es N.

49. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, o 5-47 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde X^1 es $C(R^4)$.

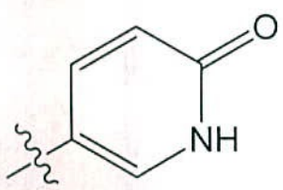
50. El compuesto de la modalidad 49 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde X^1 es CH.

51. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, o 5-43 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde X^1 es $C(R^4)$ y X^2 es N.

52. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, o 5-43 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde X^1 es N y X^2 es N.

53. El compuesto de la modalidad 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde X^2 es N; R^2 es F; m es 0; X^1 es CH; R^4 es F o H; R^3 es CF_3 u OCF_3; y R^1 es



y el símbolo ~~~, cuando se dibuja a través de un enlace, indica el punto de unión al resto de la molécula.

54. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-

dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; o

(S)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)quinolin-7-carboxamida; o

la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

55. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable

del tautómero, o la mezcla de los mismos.

56. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

57. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

58. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

59. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o

la mezcla de los mismos.

60. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

61. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

62. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

63. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

64. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)quinolin-7-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

65. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(2-fluorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(S)-5-fluoro-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; o

ácido (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico; o

la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

66. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

67. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(2-fluorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

68. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-2-oxo-N-(piridin-2-il(4-

(trifluorometoxi)fenil)metil)-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

69. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

70. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

71. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

72. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-

1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

73. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-5-fluoro-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

74. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

75. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico acid o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

76. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-

fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3,4-diclorofenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-6-hidroxinicotinamida;

(S)-N-((6-cloro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-cloro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((8-cloro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((7-metoxiquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((5-cloro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3,4-diclorofenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((6-cloro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-isoquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-(quinolin-3-il(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-cloro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-(p-tolil(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-(naftalen-2-il(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((6-cloro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-6-hidroxinicotinamida;

(S)-N-((3-fluoro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-metoxifenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((8-fluoro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-(m-tolil(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-(quinolin-6-il(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((8-metoxiquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-metoxifenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-metoxifenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

N-((1S)-(4-(1-hidroxietil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-fluoro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-metoxipiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-6-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-piridazin-3-carboxamida;

(S)-4-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-6-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isonicotinamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-metoxinicotinamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metoxinicotinamida;

(S)-6-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-piridazin-3-carboxamida;

(S)-5-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-2-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-

(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isonicotinamida;

(S)-6-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida;

(S)-2-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isonicotinamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-metoxinicotinamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metoxinicotinamida;

(S)-3-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isonicotinamida;

(S)-1-metil-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida;

(S)-1-metil-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-metilnicotinamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metilisonicotinamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida;

(S)-4-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)indolin-5-carboxamida;

(S)-2-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-5-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-4-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida;

(S)-5-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

6-oxo-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-piperidin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)indolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxoindolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-(N-metilsulfamoil)benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-6-

carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-1-metil-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida;

S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-2-oxoindolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-((3-(prop-1-in-1-il)-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-1,3-dioxo-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isoindolin-5-carboxamida;

(S)-4-metoxi-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-benzamida;

(S)-6-metoxi-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-nicotinamida;

(S)-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-1,3-dioxo-2-(piridin-2-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isoindolin-5-carboxamida;

ácido (S)-2-bromo-4-(((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-carbamoil)-benzoico;

(S)-N-((3-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)(3-fluoro-

piridin-2-il)-metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)(3-fluoro-piridin-2-il)-metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-hidroxiquinolin-7-carboxamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinoxalin-6-carboxamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-6-carboxamida;

(S)-4-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirazine-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-4-cloro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-hidroxiquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((4-etilfenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-4-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-6-carboxamida;

(S)-3-yodo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(S)-2-yodo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(S)-N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(S)-4-cloro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-4-(2-hidroxipropan-2-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-4-yodo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(R)-N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)(3-

(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(S)-N-((4-fluoro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-6-metoxinicotinamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-fluoro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(S)-4-isopropil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,8-naftiridin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1,8-naftiridin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-6-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-

(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-6-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-2-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-tiazol-4-carboxamida;

(S)-4-amino-2-metil-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tiofen-2-carboxamida;

(S)-3-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isonicotinamida;

4-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-benzoato de (S)-metilo;

(S)-4-(1H-tetrazol-5-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

3-(((S)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-carbamoil)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(S)-6-(dimetilamino)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-3-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-3-(4-metiltiazol-5-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-propanamida;

(S)-6-(etilamino)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-1-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metoxipirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-6-acetamido-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-5,7-dimetil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxamida;

(S)-5,7-dimetil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

(S)-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-

acetamida;

(S)-2-(2-oxooxazolidin-3-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-acetamida;

(S)-3-(1H-imidazol-4-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-propanamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-2-isobutilquinolin-4-carboxamida;

2-(tetrahidrofuran-3-il)-N-((S)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida;

(S)-2-(1H-imidazol-4-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida;

(S)-3-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazole-5-carboxamida;

(S)-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-acetamida;

(S)-2-(1H-imidazol-1-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida;

2-acetamido-N-((S)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-propanamida;

5-oxo-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-pirrolidin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-(trifluoro-metoxi)-fenil)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-acetamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1H-indazol-6-carboxamida;

(S)-4-ciano-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-3-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)benazamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metoxibenzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinoxalin-6-carboxamida;

(S)-4-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-metoxibenzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-5-hidroxipicolinamida;

acetato de (S)-4-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-fenilo;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-indazol-6-carboxamida;

(S)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-isonicotinamida;

ácido (S)-3-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-benzoico;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-benzamida;

(S)-4-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-5-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-4-fluoro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-3-ciano-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-4-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-3-(dimetilamino)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-3-fluoro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-

metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-nicotinamida;

3-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-benzoato de (S)-metilo;

(S)-4-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-oxazol-5-carboxamida;

(S)-3-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-1-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-picolinamida;

(S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-4-(dimetilamino)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-2-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-5-bromo-6-cloro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-nicotinamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)furan-3-carboxamida;

4-ciano-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinoxalin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-nicotinamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-5-bromo-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-6-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

ácido (S)-3-(((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-carbamoil)-benzoico;

(S)-3-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

3-fluoro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-5-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-3-(trifluoro-metil)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-piridazin-4-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-(metilsulfonamido)benzamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-metoxibenzamida;

(S)-1-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-(metilsulfonil)-benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-(metilsulfonil)-benzamida;

(S)-2-fenil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida;

(S)-3-(trifluoro-metoxi)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)isoxazol-5-carboxamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-metiloxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzo[b]tiofen-2-carboxamida;

3-oxo-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexancarboxamida;

(S)-3-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-propanamida;

N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;

ácido (S)-5-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-nicotínico;

(S)-3-fluoro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-picolinamida;

3-(2-oxo-2-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)amino)-etil)azetidine-1-carboxilato de (S)-tert-butilo;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-3-carboxamida;

(S)-4-(trifluoro-metoxi)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

N-((S)-(3-((R)-2,2-dimetilciclopropil)piridin-2-il)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida;

N-((S)-(3-((R)-2,2-dimetilciclopropil)piridin-2-il)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(S)-N-((S)-(3-alilpiridin-2-il)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-2-fenilpropanamida;

(S)-N-((3-neopentilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-

metil)fenil) metil)quinolin-6-carboxamida;

3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-N-((S)-(4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-propanamida;

(S)-2-(piridin-3-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-acetamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzo[d]tiazol-6-carboxamida;

(S)-2-metoxi-2-metil-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-propanamida;

(1s,4R)-4-(hidroximetil)-N-((S)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-ciclohexancarboxamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-ciclohexancarboxamida;

ácido (S)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)amino)-propanoico;

ácido (S)-4-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-ciclohexancarboxílico;

(S)-3-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

(S)-3-benzoil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

N-((3,4-dicloro-fenil)(piridin-2-il)metil)-isoquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-cloro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-cloro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-diclorofenil)-(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-diclorofenil)-(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-1-etil-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((2-bromofenil)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(2-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((2,6-difluorofenil)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-

metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(4-(trifluorometil)-piridin-3-il)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-3-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida;

(S)-2-hidroxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)pirimidin-5-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-((3-propilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-alil-1,3-dioxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida;

(S)-1,3-dioxo-2-propil-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida;

(S)-2-metil-1,3-dioxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida;

(S)-1-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida;

(S)-6-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)carbamoil)nicotínico acid;

(S)-N2-((3-fluoropiridin-2-il)(4-

(trifluorometil)fenil)metil)-N5-metilpiridin-2,5-dicarboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxamida;

(S)-5-ciano-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)picolinamida;

(S)-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxamida;

(S)-5-ciano-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-cianopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)quinolin-7-carboxamida;

ácido (S)-2-((6-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)piridin-3-il)oxi)acético;

ácido (S)-6-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)nicotínico;

(S)-6-(((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico;

(S)-N2-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)piridin-2,5-dicarboxamida;

ácido (S)-4-(((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil)benzoico;

(S)-3-(piridin-2-il)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-

(trifluorometil)piridin-2-il)metil)propanamida;

ácido (S)-5-(((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil)picolínico; o

(S)-N-((3-(tert-butil)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)quinolin-7-carboxamida; o

la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

77. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es

(R)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(piridin-3-il)acetamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(piridin-4-il)acetamida;

(S)-N-((3,6-difluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-

il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(2-fluorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(2-fluorofenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-((S)-2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-((R)-2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((S)-2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((R)-2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(oxetan-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-(fenil(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-4-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazine-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-

b][1,3]oxazin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;

(S)-N-((3,5-dimetilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-5-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-5-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,5-difluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,5-difluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-difluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-difluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-metoxifenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-metoxifenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-fluoro-3-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-fluoro-3-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-metoxifenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-metoxifenil)metil)-1-

metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-metilpiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-metilpiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-

fluoropiridin-2-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazine-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazine-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-metilpiridin-2-il)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-metilpiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-1-metil-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-2-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-vinilpiridin-2-il)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-1-etil-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-diclorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-1-etil-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-5-bromo-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-

(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)tiofen-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)tiofen-2-carboxamida;

N-((4-yodofenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-1-metil-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(p-tolil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-dimetilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-

carboxamida;

(S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-hidroxipicolinamida;

(S)-4-acetamido-N-((3-fluoro-4-

(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-3-hidroxibenzamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;

(S)-1-(difluorometil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotinato de (S)-metilo;

(S)-1-(difluorometil)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-

1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-5-fluoro-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-5-cloro-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)carbamoil)nicotinato de (S)-metilo;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-((1-hidroxiciclopropil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-

hidroxipropil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(4-fluorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((2,3-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((2,4-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((2,5-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

trifluoroacetato del ácido (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)picolínico;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((2,6-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(R)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(6-metoxipiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(5-metoxipiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(4-metoxipiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(4-metilpiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(5-metilpiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(*S*)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-5-carboxamida;

(*S*)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidrooxazolo[5,4-b]piridin-5-carboxamida;

(*S*)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-

fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-carboxamida;

ácido (*S*)-2-(5-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acético;

ácido (S)-2-(5-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético;

(S)-N-((3-etilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

acetato de (S)-2-amino-4-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)fenilo;

ácido (S)-4-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)benzoico;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

ácido (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico;

ácido (R)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-hidroxi-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-

fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-6-carboxamida; o

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-6-carboxamida; o

la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

78. El compuesto o tautómero de cualquiera de las modalidades 1-3 o 5-77 en una forma neutra.

79. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3 o 5-77 en una forma neutra.

80. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero de cualquiera de una de las modalidades 1-3 o 5-77.

81. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de una de las modalidades 1-3 o 5-77.

82. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de una de las modalidades 1-3 o 5-77 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

83. Un método de tratamiento de dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes

vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, depresión, ansiedad, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello, rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga en un sujeto, el método que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de una de las modalidades 1-3 o 5-77 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos al sujeto.

84. El método de la modalidad 83, en donde el sujeto padece de dolor neuropático.

85. El método de la modalidad 83, en donde el sujeto padece de dolor por migraña.

86. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de una de las modalidades 1-3 o 5-77 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos en la preparación de un medicamento.

87. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de una de las modalidades 1-3 o 5-77 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos para tratar dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, depresión, ansiedad, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por

neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello, rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga en un sujeto.

88. El uso de la modalidad 87, en donde el uso es para tratar dolor neuropático.

89. El uso de la modalidad 87, en donde el uso es para tratar migraña.

90. El compuesto de acuerdo con cualquiera de una de las modalidades 1-3 o 5-71 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos para tratar dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino,

depresión, ansiedad, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello, rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga en un sujeto.

91. El compuesto de la modalidad 90 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos para tratar dolor neuropático en un sujeto.

92. El compuesto de la modalidad 90 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o

la mezcla de los mismos para tratar migraña en un sujeto.

EJEMPLOS

A menos que se observe de otro modo, todos los materiales se obtuvieron de distribuidores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Todas las partes están en peso y las temperaturas en grados centígradosa menos que se indique de otro modo. Todas las reacciones asistidas con microondas se condujeron con un Sintetizador Smith de Biotage. Los datos de espectro de masa se determinaron por la técnica desionización por electrorocío. Todos los ejemplos se purificaron a pureza de >90% según lo determinado por cromatografía de alto desempeño. A menos que se especifique de otro modo, las reacciones se ejecutaron a temperatura ambiente.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

AcOH - ácido acético

DABCO - 1,4-Diazabiciclo[2.2.2]octano

DCM - Diclorometano

DIPEA - diisopropil etilamina

DMSO - dimetil sulfóxido

DMF - *N,N*-dimetilformamida

THF - Tetrahidrofurano

EDCI - 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida

Et_2O - éter dietilo

EtOAc - acetato de etilo

EtOH - alcohol etílico

HATU - 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato

MeCN - Acetonitrilo

MeOH - alcohol metílico

n-BuLi - *n*-Butillitio

NMP - N-Metil-2-pirrolidinona también conocido como 1-metil-2-pirrolidona

SFC - cromatografía supercrítica de fluido

TEA - Trietilamina

TFA - ácido trifluroacético

TLC - Cromatografía de capa delgada

pTSA - Ácido para-toluensulfónico

h - Hora

min - Minuto

rt - temperatura ambiente (22-25 °C)

mL milímetros

µL microlitros

g gramos

µg Microgramos

mg Miligramos

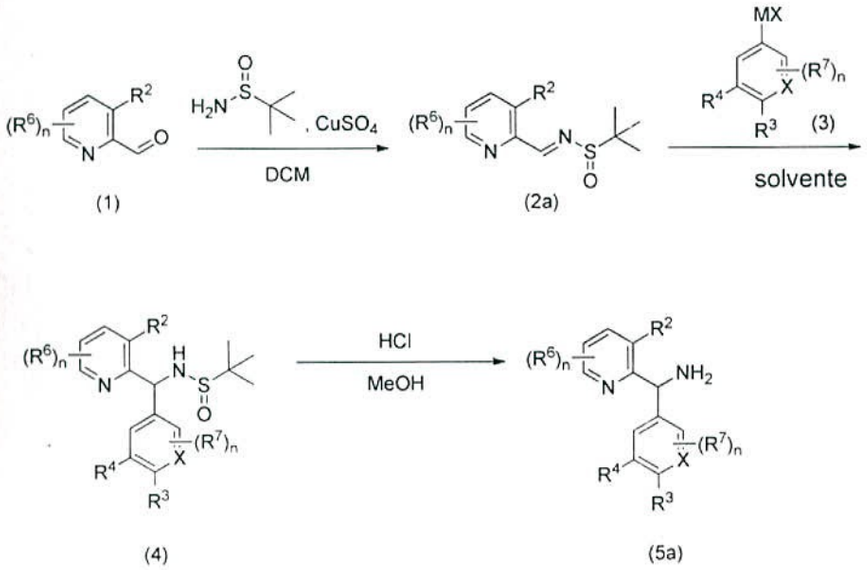
µmoL Micromolares

Método General de Preparación

Los compuestos descritos en la presente se preparan usando usadno técnicas conocidas para las personas expertas en la técnica a través de las secuencias de reacción representadas en los esquemas de reacción 1-4 así como como por otros métodos. Además, en los siguientes esquemas de reacción, donde los ácidos específicos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, solventes, etc. se mencionan, se entiende que otros ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, solventes idóneos etc. pueden usarse e incluirse dentro del enfoque de la invención actual.

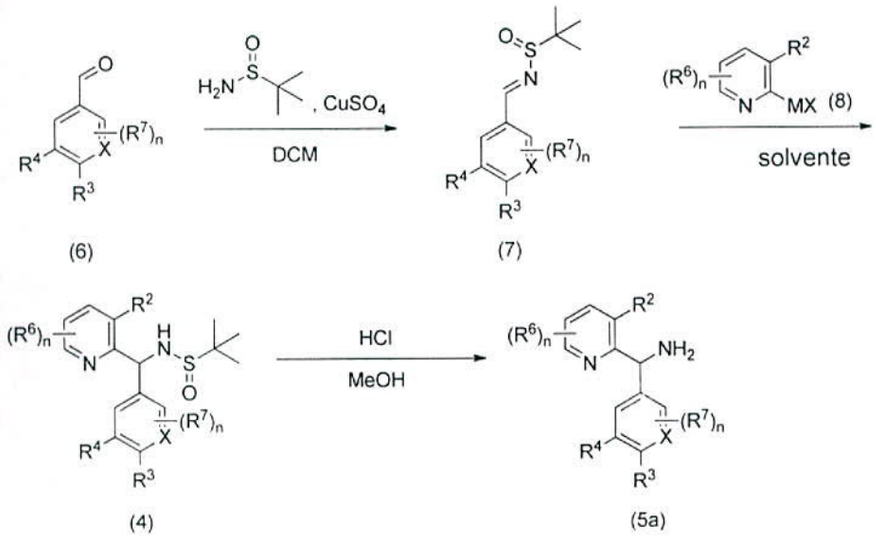
Las diarilaminas usadas para la síntesis de los compuestos de la invención actual se prepararon como se describe en Esquema de reacción 1. Las 2-formilpiridinas de la Fórmula (1) se trataron con 2-metilpropan-2-sulfinamida y sulfato de cobre en DCM para dar las 2-metil-N-(piridin-2-ilmetilen)propan-2-sulfinamidas de la fórmula (2a). Los compuestos de la fórmula (2a) se trataron con haluros de metal arilo o heteroarilo de la fórmula (3) a temperatura baja para dar sulfinamidas de la fórmula (4). La hidrólisis de sulfinamidas (4) con ácido clorhídrico en MeOH da dirail aminas de la fórmula (5a).

Esquema de reacción 1



Un enfoque alternativo para diaril aminas de la fórmula (5a) se muestra en el Esquema de reacción 2. Los aldehídos arilo o heteroarilo de la fórmula (6) se trataron con 2-metilpropan-2-sulfinamida y sulfato de cobre en DCM para dar sulfiniminas de la fórmula (7). Los compuestos de la fórmula (7) se trataron con haluros de metal arilo o heteroarilo de la fórmula (8) a temperatura baja para dar sulfinamidas de la fórmula (4). La hidrólisis de sulfinamidas (4) con ácido clorhídrico en MeOH da diaril aminas de la fórmula (5a).

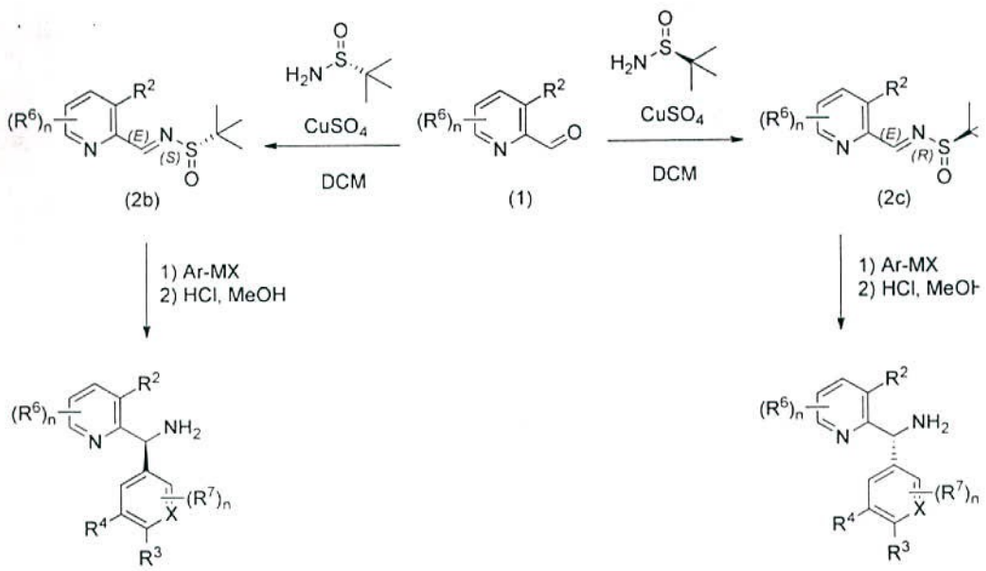
Esquema de Reacción 2



(6) (7) (4) (5a)

Los métodos descritos en Esquema de reacción 1-2 pueden adaptarse a una síntesis asimétrica usando las (*R*)- o (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamidas apropiadas para dar sulfiniminas de la fórmula (2b) o (2c). La adición subsecuente de metal arilo y hidrólisis dio aminas quirales de la fórmula (5b) o (5c).

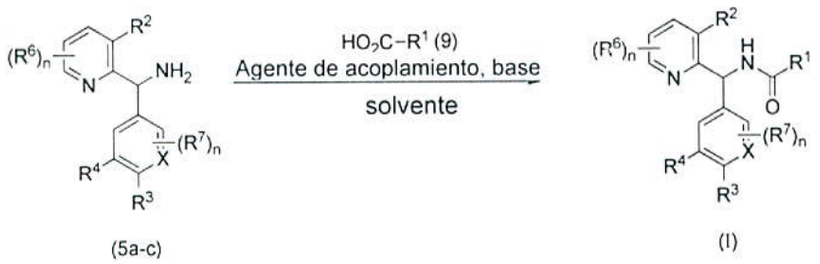
Esquema de Reacción 3



(2b) (1) (2c)

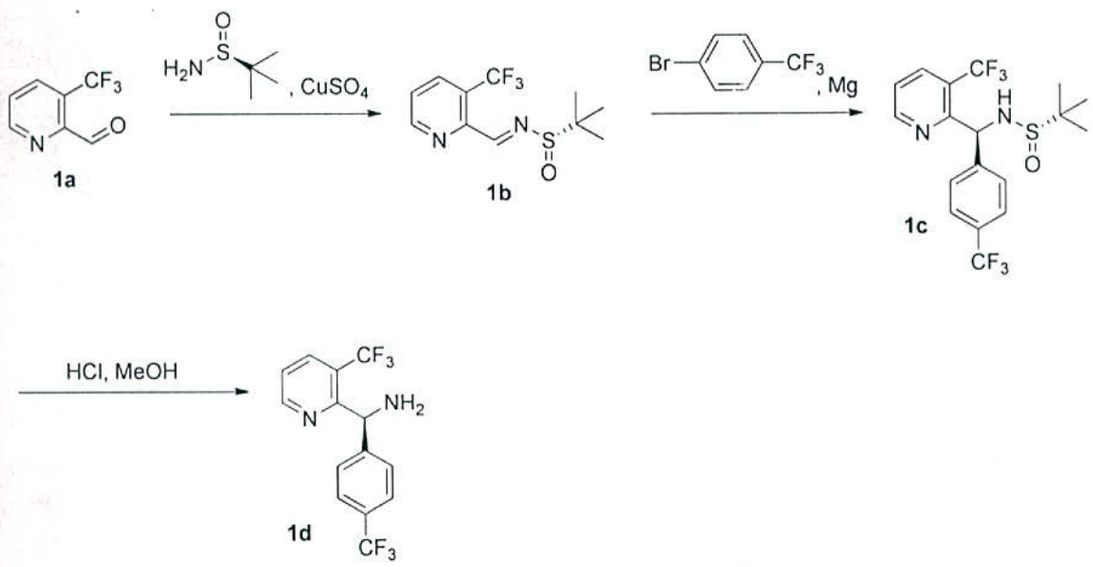
La reacción de acoplamiento de las diarilaminas de la fórmula (5a-c) con los varios ácidos carboxílicos de la fórmula (9) puede realizarse como se muestra en Esquema de reacción 4. La reacción de acoplamiento puede ser mediada por un agente de acoplamiento idóneo tal como HATU en la presencia de una base en un solvente idóneo para propocionar los compuestos de la invención actual (Fórmula (I)).

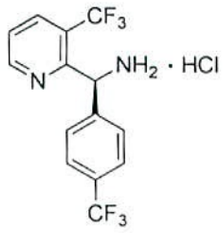
Esquema de reacción 4



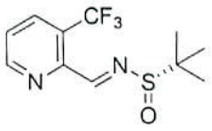
Experimentos para Intermediarios

Esquema de reacción 5



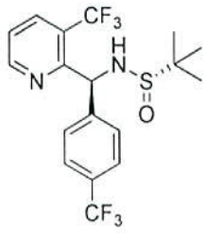


Intermediario 1: clorhidrato de (S)-(4-(Trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina



Etapa 1. **(*S*,*E*)-2-Metil-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metilen)propan-2-sulfinamida**

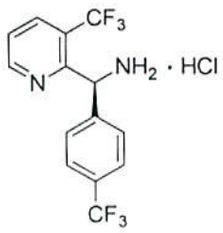
A una solución de 3-(trifluorometil)picolinaldehído (Frontier Scientific, 9.80 g, 56.0 mmol) y DCM (50 mL) se agregó (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (AK Scientific, 10.3 g, 85.0 mmol) y sulfato de cobre (II) (35.3 g, 221 mmol). Después de 1.5 h a ta, la reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtro de la marca Celite® y se enjuagó con DCM. El filtrado se concentró en vacío para dar un aceite verde oscuro. El aceite de este modo obtenido se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 30% EtOAc en hexanos para dar (*S*,*E*)-2-metil-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metilen)propan-2-sulfinamida, como un aceite dorado. ^{1}H RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 9.02 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.9 & 4.8 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H). MS (ESI pos. ión) *m/z*: 279.1 (M+H).



Etapa 2. **(*S*)-2-Metil-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)propan-2-sulfinamida**

A un matraz seco de horno que contiene magnesio (3.46 g, 143 mmol) y Et_2O(120 mL) se agregó hibrido diisobutilalumio (0.950 mL, 0.950 mmol) y 1 mL de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (12.5 mL, 91 mmol) gota a gota. La solución se agitó por ~20 min, durante cuyo tiempo de reacción pasó de trasparente a un tono sepia. La reacción se colocó en un baño de hielo y el 1-bromo-4-(trifluoro-metil)benceno restante se agregó gota a gota por más de 20 minutos. En un matraz separado, una solución de (*S,E*)-2-metil-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metilen)propan-2-sulfinamida (13.22 g, 47.5 mmol) y THF (80 mL) se enfrió a -78 °C por 10 min y la solución Grignard se agregó por más de 30 min. Después de 1 h, la reacción se inactivó con tartrato de sodio potasio acuoso saturado (10 mL). La reacción entonces se vació en H_2O (150 mL). La solución entera se filtró a través de una almohadilla del agente de filtro de la marca Celite® y se enjuagó con THF y EtOAc. El filtrado resultante se separó y los orgánicos se concentraron en vacío para dar el producto como un aceite

naranja oscuro. El aceite de este modo obtenido se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se cromatografió a través de una columna de gel de sílice pre-empacado Redi-Sep® (120 g), eluyendo con EtOAc al 0% a 40% en hexanos, para proporcionar (*S*)-2-metil-N-((*S*)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)propan-2-sulfinamida como un aceite dorado. ^{1}H RMN (δ ppm, DMSO-d_6, 600 MHz): δ 8.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.08 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H). MS (ESI pos. ión) *m/z*: 425.1 (M+H).

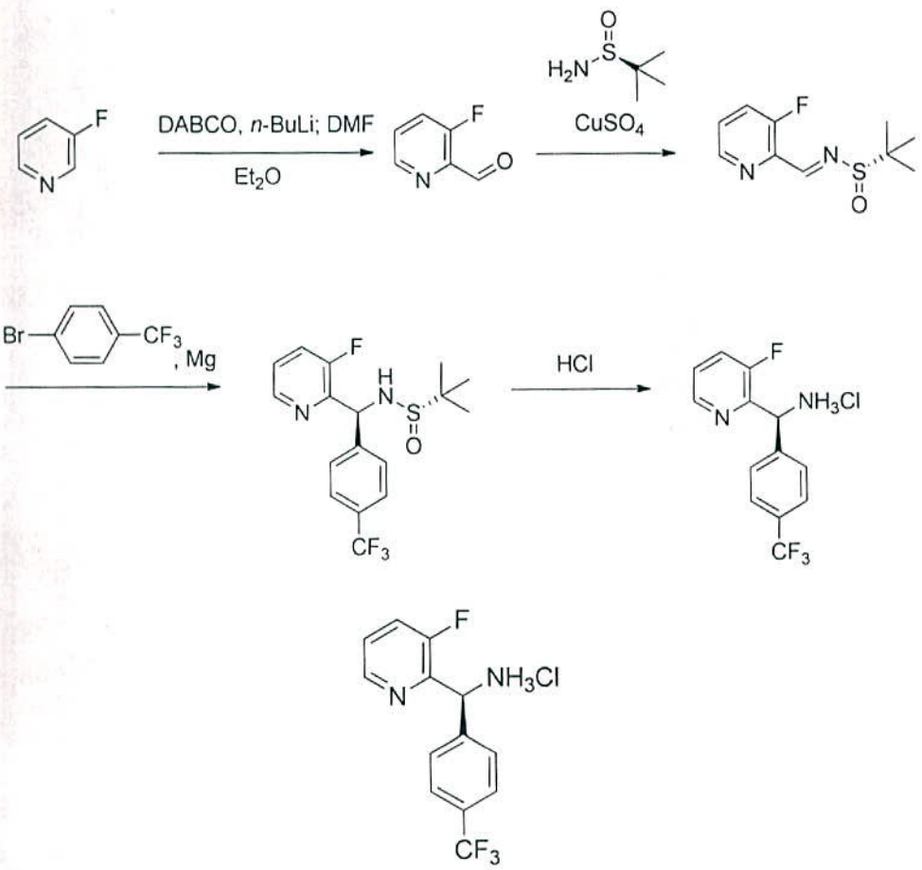


Etapa 3. **Clorhidrato de (*S*)-(4-(Trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina**

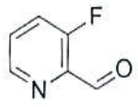
A una solución de agitación enfriada (0 °C) de ((S)-2-metil-N-((S)-(4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)metil)propan-2-sulfonamida (27 g, 63 mmol) en Et_2O (270 mL) se agregó HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (157 mL, 630 mmol, 10 equiv.) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó por 30 min a la misma temperatura. El progreso de la reacción fue vigilado por TLC (EtOAc al 50 % en éter de petróleo). Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se

trituró con Et_2O para obtener un sólido blanco que se filtró y secó para dar clorhidrato (S)-(4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina como un sólido blanco. (δ ppm, DMSO-d_6, 600 MHz): δ 9.26 (s, 3H), 9.08 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H). MS (ESI pos. ión) *m/z*: 321.1 (M+H) para base libre.

Esquema de reacción 6

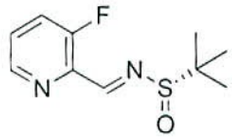


<u>Intermediario 2</u>: clorhidrato de (S)-(4-(Trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina



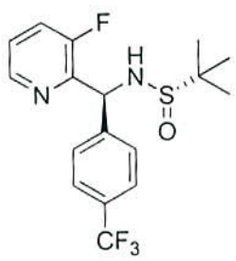
Etapa 1. **3-Fluoropicolinaldehído**

A una solución agitada de DABCO (262.4 g, 2342 mmol) en Et_2O anhídrido (2.1 L) a -25°C en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 10 L se agregó *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 938 mL, 2342 mmol). La mezcla se agitó entre -25°C a -10°C por 45 min. y se enfrió a -70 °C. A la solución anterior se agregó 3-fluoropiridina (206.7 g, 2129 mmol) gota a gota, y la reacción se agitó entre -70°C a -60°C por 1.5 h antes de agregar DMF (344 mL, 4258 mmol). El progreso de la reacción fue vigilado por TLC (5 % EtOAc en éter de petróleo). Después de 1 h de agitación a -70 °C, se agregó agua (800 mL), y la reacción se dejó calentar a ta. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (5 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la remoción de solvente el producto inicilamente obtenido se purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc en hexano para dar el compuesto título como aceite amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 10.21 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H). MS (ESI pos. ión) *m/z*: 126.0 (M+H).



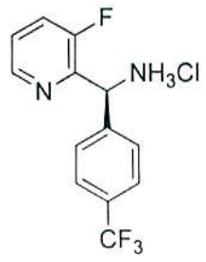
Etapa 2. **(S,E)-N-((3-Fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

Una mezcla de 3-fluoropicolinaldehído (300 g, 2400 mmol), sulfato de cobre (572 g, 3600 mmol) y (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (319 g, 2640 mmol) en DCM (3 L) en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos 10 L se agitó por 3 h a ta. El progreso de la reacción fue vigilado por TLC (30% EtOAc en éter de petróleo). Después de la terminación de la reacción, el sólido se filtró completamente y el filtrado se concentró bajo vacío. El producto inicilamente obtenido se purificó por cromatografía de columna usando sílice (malla 60-120) con 20% EtOAc en *n*-hexano como eluyente para dar el compuesto título sulfinamida como aceite amarillo. ^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.64 (s, 1 H), 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H). MS (ESI pos. ión) *m/z*: 155.0 (M- O y *t*-Bu).



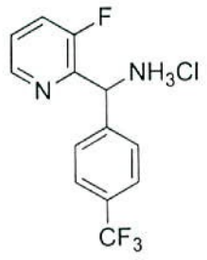
Etapa-3. **(*S*)-N-((*S*)-(3-Fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

A una suspensión agitada de magnesio (170 g, 2365 mmol) en THF (1.35 L), se agregó 4-bromobenzotrifluoruro (532 g, 2365 mmol). La agitación se continuó por 4 h (precaución: ligeramente exotérmica, enfriada con un baño de agua si se necesita). La solución se canuló a una solución agitada de (*S*,*E*)-N-((3-fluoropiridin-2-il)-metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (270 g, 1182 mmol) en THF (1.3 L) a -78 °C gota a gota. La agitación se continuó por 1 h. El progreso de la reacción fue vigilado por TLC (EtOAc al 50 % en éter de petróleo). Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (2.5 L), y la solución se extrajo con Et_2O (5 × 500 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron, y purificaron por cromatografía de columna usando sílice (tamiz 100-200) con 25-30% EtOAc en éter petróleo como eluyente para dar el compuesto título como un aceite café. ^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.45 (d, *J* = 3.6 Hz , 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz , 2H), 7.63 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 6.8 Hz ,1H), 5.99 (d, *J* = 6.8 Hz ,1H), 1.36 (s, 9H). MS (ESI pos. ión) *m/z*: 375.1(M- O y *t*-Bu).



Etapa 4. **Clorhidrato de (*S*)-(3-Fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina**

A una solución agitada enfriada (0 °C) de (*S*)-N-((S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (108 g, 288.8 mmol) en DCM: EtOH (1:1, 1080 mL), se agregó HCl saturado en 1,4-dioxano (216 mL). La agitación se continuó por 2 h a 0 °C. El progreso de la reacción fue vigilado por TLC (100 % EtOAc). Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y trituró con Et_2O para dar un sólido blanco que se filtró y secó para dar el compuesto título como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.23 (s, 3H), 8.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 6.09 (s, 1H). MS (ESI pos. ión) *m/z*: 270.1 (M+H).



<u>Intermediario 2a</u>: clorhidrato de (4-(Trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina

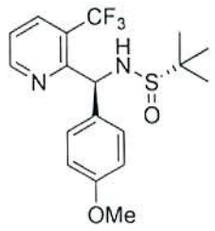
Siguiendo el procedimiento detallado anteriormente para Intermediario 2, pero remplazando (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida con 2-metilpropan-2-sulfinamida racémico en ETAPA 2 dio el compuesto título como un sólido blanco.

Procedimiento general para la preparación de diarilmetanaminas

(Intermediarios 3-41)

Las diarilmetanimas adicionales se prepararon como se describe en el Esquema de reacción 5, Etapas 2-3 o Esquema de reacción 6, Etapas 3-4; substituyendo los materiales de partida apropiados. Las variaciones en los métodos aplicados en la Etapa 2 de las varias síntesis intermediario se elabrona a continuación.

Método A:



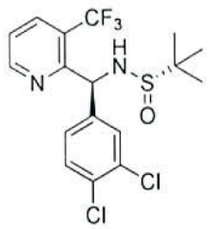
Intermediario 3: (S)-N-((S)-(4-Metoxifenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

El metal magnesio (0.095 g, 3.91 mmol) se inactivó usando un cristal de yoduro previo a la adición de THF (1 mL). 1-Bromo-4-metoxibenceno (0.400 g, 2.139 mmol) se agregó, y la reacción se dejó sin agitar por 5 minutos después de que se observo la iniciación. El THF adicional (15 mL) se agregó y la mezcla se agitó for 2 horas. (S,E)-2-Metil-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metilen)propan-2-sulfinamida (0.500 g, 1.797 mmol) se agregó, y la mezcla se agitó for 10 minutos. La reacción se apagó por la

adición de NH_4Cl saturado acuoso (10 mL). H_2O (100 mL) y EtOAc (150 mL) se agregaron, y las fases se mezclaron y se separaron. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a una sequedad bajo presión reducida. La purificación usando cromatografía de sílice (hexano al gradiente EtOAc) dio (S)-N-((S)-(4-metoxifenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

La sulfinamida anterior entonces fue sometida a condiciones de hidrolisis similares a aquellas descritas anteriormente en el Esquema de reacción 5, la Etapa 3 para dar Intermediario 3 en la Tabla 1 a continuación.

Método B:



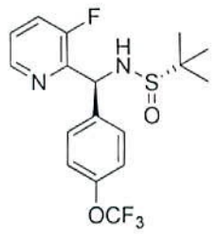
Intermediario 4: (*S*)-N-((*S*)-(3,4-Diclorofenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

(S,E)-2-Metil-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)-metilen)propan-2-sulfinamida (0.493 g, 1.772 mmol) se disolvió en THF seco (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Bromuro 3,4-Diclorofenilmagnesio (Aldrich, 0.5 M solución en THF, 4.0 mL, 2.0 mmol) se agregó, y la reacción se agitó por 5 minutos. NH_4Cl saturado acuoso (10 mL), H_2O (100 mL) y EtOAc (100 mL) se agregaron y las fases se

mezclaron y separaron. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a una sequedad bajo presión reducida. La purificación usando cromatografía de sílice (hexano a gradiente EtOAc) dio (S)-N-((S)-(3,4-diclorofenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

La sulfinamida anterior entonces fue sometida a condiciones de hidrólisis similares a aquellas descritas anteriormente en el Esquema de reacción 5, Etapa 3 para dar Intermediario 4 en la Tabla 1 a continuación.

Método C:



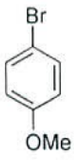
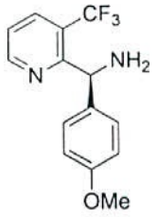
<u>Intermediario 5:</u> (S)-N-((S)-(3-Fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

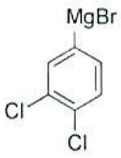
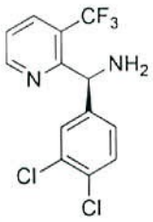
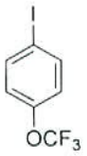
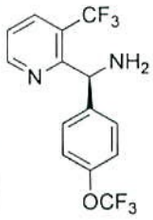
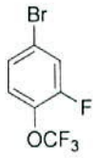
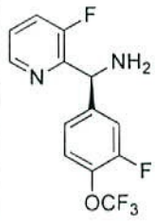
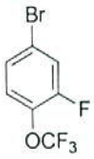
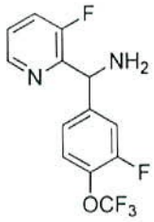
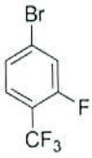
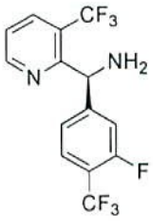
1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (1.00 g, 3.47 mmol) se disolvió en THF seco (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo. El cloruro isopropilmagnesio, complejo cloruro de litio (14% solución en THF, Aldrich, 3.07 mL, 2.82 mmol) se agregó, y la mezcla se agitó for 10 min. Una solución de (S,E)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0.643 g, 2.82 mmol) en THF seco (10 mL) se agregó y la reacción se agitó. Después de 50 minutos, la reacción se apagó por la adición de NH_4Cl acuoso saturado

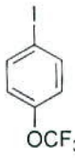
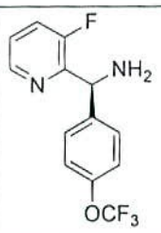
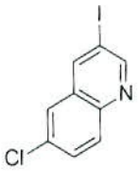
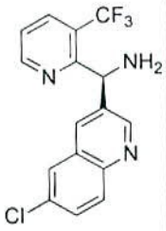
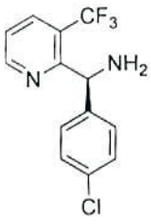
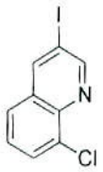
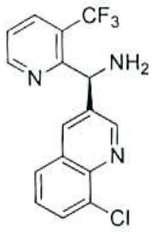
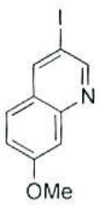
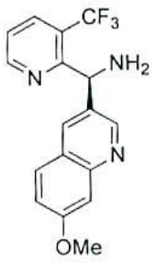
(10 mL). H_2O (100 mL) y EtOAc (150 mL) se agregaron, y las fases se mezclaron y separaron. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a una sequedad bajo presión reducida. La purificación usando cromatografía de sílice (hexano a gradiente EtOAc) dio la (S)-N-((S)-(3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida deseada.

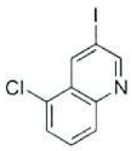
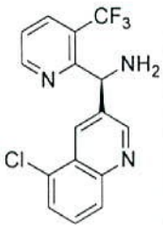
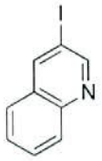
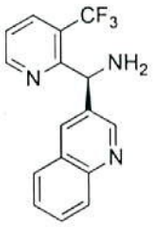
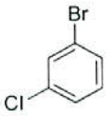
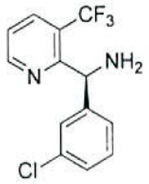
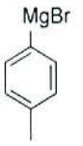
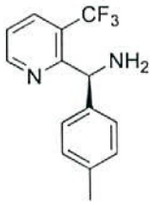
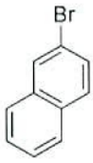
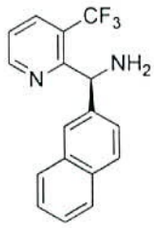
La sulfinamida entonces fue sometida a las condiciones de hidrólisis similares a aquellas descritas anteriormente en el Esquema de reacción 6, Etapa 4 para dar Intermediario 5 en la Tabla 1 a continuación.

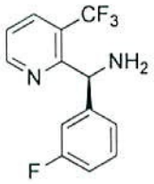
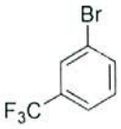
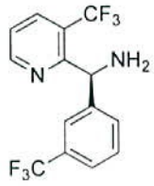
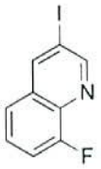
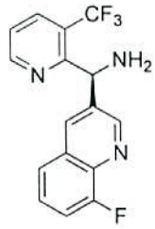
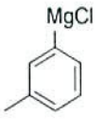
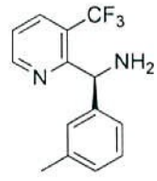
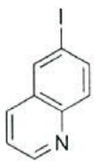
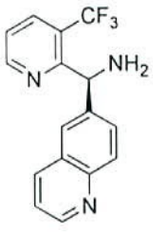
TABLA 1. Diarilmetanaminas adicionales preparadas análogas al Esquema de reacción 5 y 6 (Intermediarios 3-41). A menos que se señale de otro modo, todas las aminas en esta tabla son sales de clorhidrato.

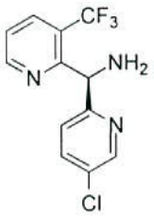
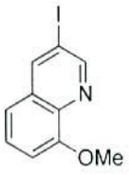
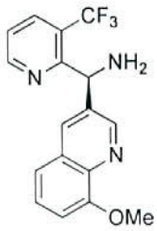
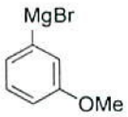
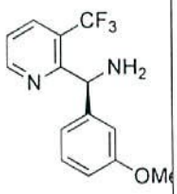
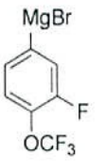
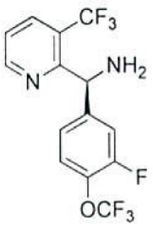
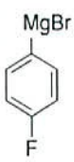
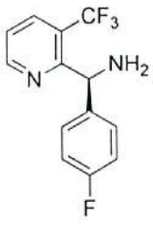
Intermediario	Método	Haluro arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (Peso Mol.)
3	A			(S)-(4-metoxifenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{14}H_{13}F_3N_2O$ (282.26)

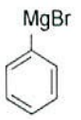
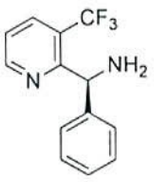
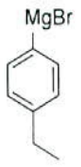
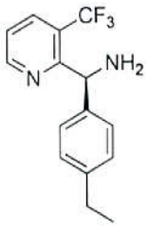
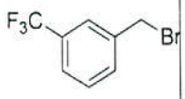
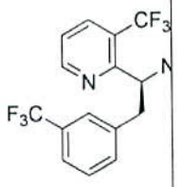
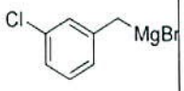
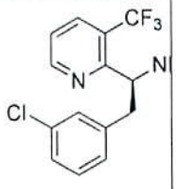
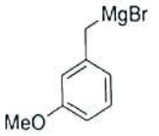
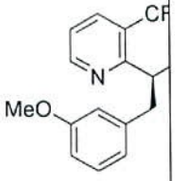
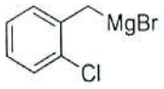
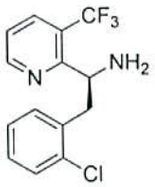
Intermediario	Método	Haluro arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (Peso Mol.)
4	B			(S)-(3,4-diclorofenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{13}H_9Cl_2F_3N_2$ (321.13)
5	C			(S)-(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{14}H_{10}F_6N_2O$ (336.23)
6	A			(S)-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)fenil)-(3-fluoro-piridin-2-il)-metanamina	$C_{13}H_9F_5N_2O$ (304.22)
6b[2]	A			(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)fenil)-(3-fluoro-piridin-2-il)-metanamina	$C_{13}H_9F_5N_2O$ (304.22)
7	A			(S)-(3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{14}H_9F_7N_2$ (338.22)

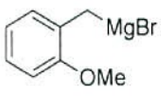
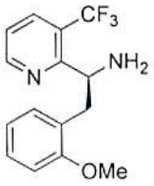
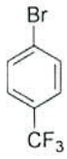
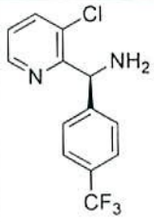
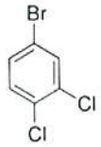
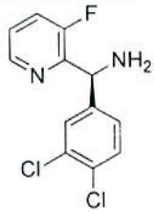
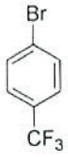
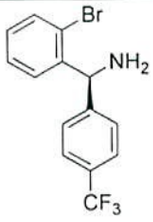
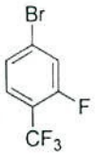
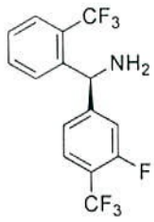
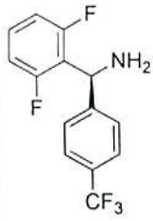
Intermediario	Método	Haluro arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (Peso Mol.)
8	C			(*S*)-(3-fluoro-piridin-2-il)-(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metanamina	$C_{14}H_{10}F_4N_2O$ (286.22)
9	C			(S)-(6-cloroquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{16}H_{11}ClF_3N_3$ (337.73)
10	C			(S)-(4-cloro-fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{13}H_{10}ClF_3N_2$ (286.68)
11	C			(S)-(8-cloroquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{16}H_{11}ClF_3N_3$ (337.73)
12	C			(S)-(7-metoxiquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{17}H_{14}F_3N_3O$ (333.31)

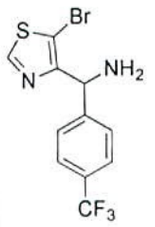
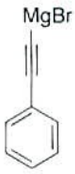
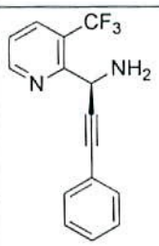
Intermediario	Método	Haluro arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (Peso Mol.)
13	C			(S)-(5-cloroquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{16}H_{11}ClF_3N_3$ (337.73)
14	C			(S)-quinolin-3-il(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{16}H_{12}F_3N_3$ (303.28)
15	A			(S)-(3-cloro-fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{13}H_{10}ClF_3N_2$ (286.68)
16	B			(S)-p-tolil(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{14}H_{13}F_3N_2$ (266.26)
17	A			(S)-naftalen-2-il(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{17}H_{13}F_3N_2$ (302.29)

Intermediario	Método	Haluro arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (Peso Mol.)
18	B			(S)-(3-fluoro-fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{13}H_{10}F_4N_2$ (270.23)
19	A			(S)-(3-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{14}H_{10}F_6N_2$ (320.23)
20	C			(S)-(8-fluoro-quinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{16}H_{11}F_4N_3$ (321.27)
21	B			(S)-m-tolil(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{14}H_{13}F_3N_2$ (266.26)
22	C			(S)-quinolin-6-il(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{16}H_{12}F_3N_3$ (303.28)

Intermediario	Método	Haluro arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (Peso Mol.)
23	C			(S)-(5-cloro-piridin-2-il)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{12}H_9ClF_3N_3$ (287.67)
24	C			(S)-(8-metoxiquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{14}H_{10}F_6N_2$ (333.31)
25	B			(S)-(3-metoxifenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{14}H_{13}F_3N_2O$ (282.26)
26	B			(S)-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{14}H_9F_7N_2O$ (354.22)
27	B			(S)-(4-fluoro-fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{13}H_{10}F_4N_2$ (270.23)

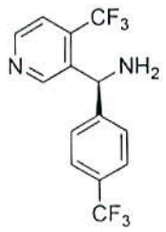
Intermediario	Método	Haluro arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (Peso Mol.)
28	B			(S)-fenil(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{13}H_{11}F_3N_2$ (252.24)
29	B			(S)-(4-etilfenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)-metanamina	$C_{15}H_{15}F_3N_2$ (280.29)
30	A			(S)-2-(3-(trifluoro-metil)fenil)-1-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)etanamina	$C_{15}H_{12}F_6N_2$ (334.26)
31	B			(S)-2-(3-clorofenil)-1-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)etanamina	$C_{14}H_{12}ClF_3N_2$ (300.71)
32	B			(S)-2-(3-metoxifenil)-1-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)etanamina	$C_{15}H_{15}F_3N_2O$ (296.29)
33	B			(S)-2-(2-clorofenil)-1-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)etanamina	$C_{14}H_{12}ClF_3N_2$ (300.71)

Intermediario	Método	Haluro arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (Peso Mol.)
34	B			(S)-2-(2-metoxifenil)-1-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)etanamina	$C_{15}H_{15}F_3N_2O$ (296.29)
35	A			(S)-(3-cloro-piridin-2-il)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metanamina	$C_{13}H_{10}ClF_3N_2$ (286.68)
36	A			(S)-(3,4-diclorofenil)-(3-fluoro-piridin-2-il)-metanamina	$C_{12}H_9Cl_2FN_2$ (271.12)
37[1]	A			(S)-(2-bromofenil)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metanamina	$C_{14}H_{11}BrF_3N$ (330.14)
38[1]	A			(S)-(3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(2-(trifluoro-metil)fenil)-metanamina	$C_{15}H_{10}F_7N$ (337.24)
39[1]	A			(S)-(2,6-difluoro-fenil)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metanamina	$C_{14}H_{10}F_5N$ (287.23)

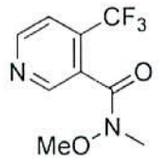
Intermediario	Método	Haluro arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (Peso Mol.)
40[2]	A			(5-bromotiazol-4-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metanamina	$C_{11}H_8BrF_3N_2S$ (337.16)
41	B			(S)-3-fenil-1-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)prop-2-in-1-amina	$C_{15}H_{11}F_3N_2$ (276.26)

[1]Estas aminas se prepararon empleando (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida en la primera etapa (Esquema de reacción 5). Para la recuperación de la estereoquímica observada en la química sulfonilimina Ellman observada con sustratos 2-piridil, ver Kuduk, S.D.; DiPardo, R. M.; Chang, R. K.; Ng, C.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6641-6643.

[2] Preparada empleando 2-metilpropan-2-sulfinamida racémica en la primera etapa (Esquema de reacción 5)

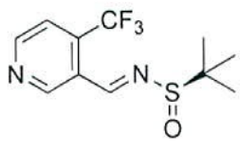


Intermediario 42: (S)-(4-(Trifluorometil)fenil)(4-(trifluorometil)piridin-3-il) metamina



Etapa 1: **N-Metoxi-N-metil-4-(trifluorometil) nicotinamida**

A una solución de ácido 4-(trifluorometil) nicotínico (2.11 g, 11.04 mmol) y clorhidrato N,O-dimetilhidroxilamina (1.077 g, 11.04 mmol) en DCM (20 mL) se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3.78 mL, 22.08 mmol), y HATU (4.20 g, 11.04 mmol). La reacción se agitó a ta bajo N_2 por 5 h. La reacción entonces se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), y concentraron para dar la amida. La purificación por ISCO (80 g SiO_2, 10-50% EtOAc/hexanos) dio nicotinamida N-metoxi-N-metil-4-(trifluorometil) como un aceite amarillo.

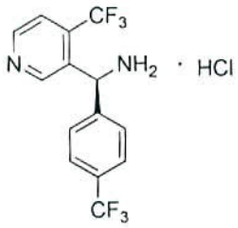


Etapa 2: **(R)-2-Metil-N-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metilen)propan-2-sulfinamida**

A una solución de nicotinamida N-metoxi-N-metil-4-(trifluorometil) (1.50 g, 6.41 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se agregó hidruro de diisopropilaluminio (7.69 mL, 7.69 mmol) (1.0 M en hexanos). Después de la adición, la reacción se sumergió en un baño de agua/aceite y se agitó por 1 h. El hidruro de diisopropilaluminio adicional (7.69

mL, 7.69 mmol) se agregó, y la reacción se agitó 1 h a 0 °C. La reacción se inactivó por la adición lenta de H_2O (2 mL) seguida por la adición de tartrato de potasio de sodio acuoso saturado (100 mL). La reacción se diluyó con Et_2O y se agitó a ta por 1 h. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), y la solución se concentró a 10 mL en vacío para dar una solución de the aldehído que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

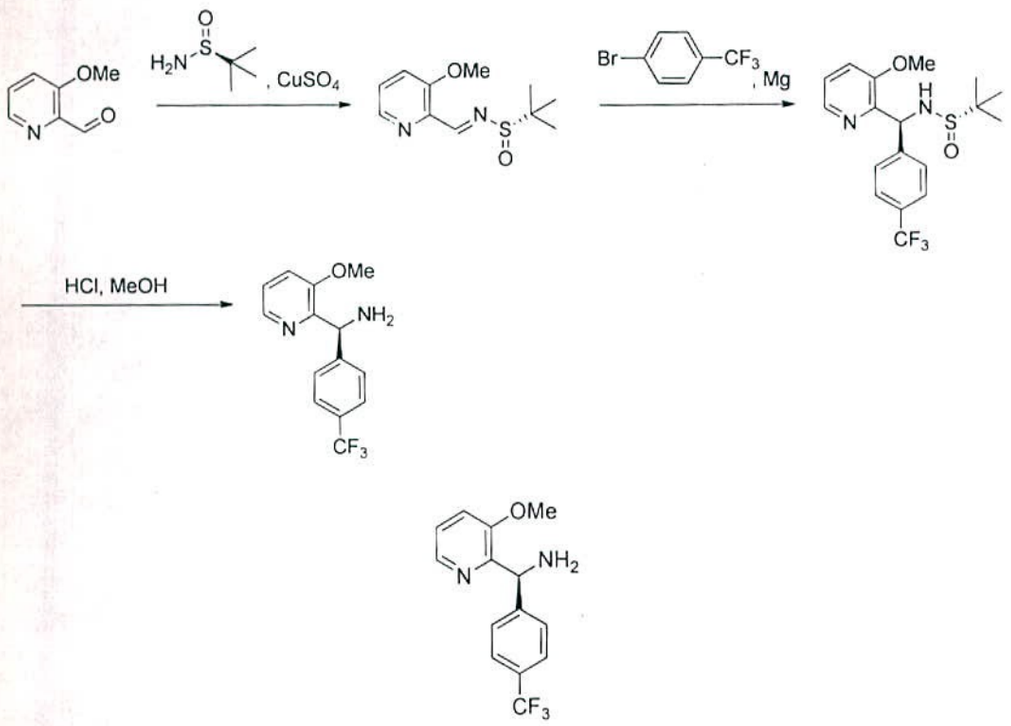
A una solución de nicotinaldehído 4-(trifluorometil) anterior se agregó DCM (10 mL), (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1.553 g, 12.81 mmol; Ver Tabla 1, nota de pie de página 1) (AK Scientific) y sulfato de cobre (4.09 g, 25.6 mmol) (Aldrich, anhidroso). La suspensión se agitó a ta bajo N_2 por 68 h. La suspensión entonces se filtró a través del agente de filtro de la marca Celite®, y el sólido se lavó con DCM (2 x 20 mL). Los filtrados se concentraron y purificaron por ISCO (40 g, SiO_2, 10-50% EtOAc/hexano) para dar (R)-2-metil-N-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metilen)propan-2-sulfinamida como un aceite amarillo claro.



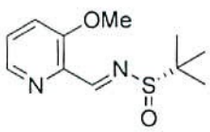
Etapa 3: **clorhidrato de (S)-(4-(Trifluorometil)fenil)-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina**

Siguiendo el procedimiento anteriormente detallado para Intermediario 2, las etapas 3-4 dieron el compuesto título como un sólido blanco.

Esquema de reacción 7

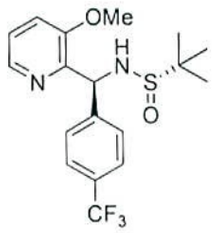


Intermediario 43: **(*S*)-(3-Metoxipiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil) metamina**



Etapa 1. **(*S*,*E*)-N-((3-Metoxipiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

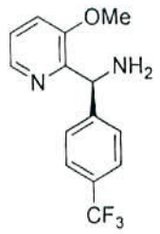
A una solución de 3-metoxi-piridin-2-carbaldehído (2.95 g, 21.51 mmol) en DCM (26 mL) se agregó (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (5.3 g, 43.7 mmol) y sulfato de cobre (II) (6.95 g, 43.5 mmol). La suspensión se agitó a ta bajo argón por 18 horas, se filtró, y el sólido se lavó con DCM (2 x 20 mL). Los filtrados se concentraron, y el producto de este modo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice instantánea (usando un cartucho 80G ISCO) y se eluyó usando hexanos/ gradiente EtOAc seguido por DCM / MeOH ara producir el producto deseado (*S*,*E*)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo claro después de secar bajo vacío alto.



Etapa 2. **(*S*)-N-((*S*)-(3-Metoxipiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

A un matraz de fondo redondo 150 mL que contiene virutas de magnesio (0.370 g, 15.22 mmol) y Et_2O (10 mL) se agregó hidruro de diisobutilaluminio, 1.0M solución en THF (0.095 mL, 0.095 mmol) seguido por adición gota a gota de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (0.8 mL, 5.71 mmol). La solución se agitó por 2.0 horas durante las cuales se volvió de turbia a color café oscuro. La mezcla de

reacción se enfrió a -78 °C en un baño de actona/hielo seco, luego una solución de (*S,E*)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0.920 g, 3.83 mmol) en THF (10 mL) se agregó gota a gota por más de 5 minutos. La reacción se agitó por 14 horas durante las cuales se calentó a ta. La reacción entonces se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) y H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidroso y se concentraron para producir el producto inicial que se purificó por cromatografía de gel de sílice de columna instantánea (usando un cartucho 40G ISCO) y se eluyeron usando hexanos / gradiente EtOAc para producir el producto deseado (*S*)-N-((*S*)-(3-metoxipiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo.

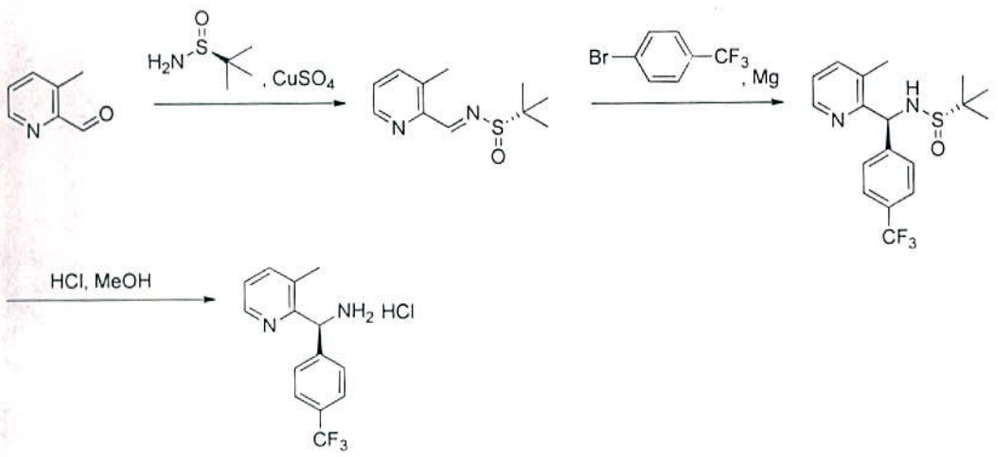


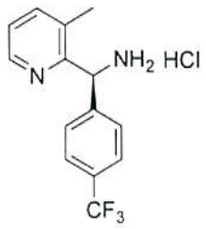
Etapa 3. **(*S*)-(3-Metoxipiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina**

Una solución de (*S*)-N-((*S*)-(3-metoxipiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0.576 g, 1.491 mmol) en MeOH (6 mL) se trató con ácido clorhídrico, solución 4.0 M en 1,4-dioxano (0.75 mL, 3.00

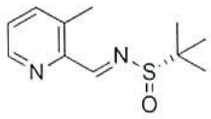
mmol) y se agitó a ta por 2h. La reacción se concentró en el evaporador giratorio resultando en un residuo pegajoso que fue recogido en EtOAc (100 mL), $NaHCO_3$ (50 mL) acuoso saturado, y H_2O (25 mL). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación y después de extracción vigorosa, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró para producir el producto (*S*)-(3-metoxipiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina como un aceite café claro que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Esquema de reacción 8



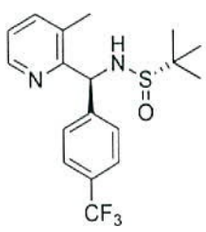


Intermediario 44: clorhidrato de (*S*)-(3-Metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina



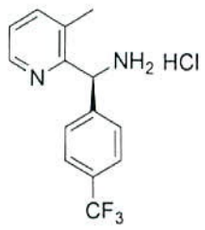
Etapa 1. **(*S*,*E*)-2-Metil-N-((3-metilpiridin-2-il)-metilen)propan-2-sulfinamida**

A una solución de 3-metil-2-piridinecarboxaldehído (3.243 g, 26.8 mmol) en DCM (18 mL) se agregó (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (6.55 g, 54.0 mmol) y sulfato de cobre (II) (8.72 g, 54.6 mmol). La suspensión se agitó a ta por 17 horas, se filtró, y el sólido se lavó con DCM (2 x 35 mL). Los filtrados se concentraron, y el producto resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice de columna instantánea (usando un cartucho 80G ISCO) y se eluyó usando DCM / gradiente MeOH para producir el producto deseado (S,E)-2-metil-N-((3-metilpiridin-2-il)metilen)-propan-2-sulfinamida como un sólido amarillo.



Etapa 2. **(*S*)-2-Metil-N-((S)-(3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)propan-2-sulfinamida**

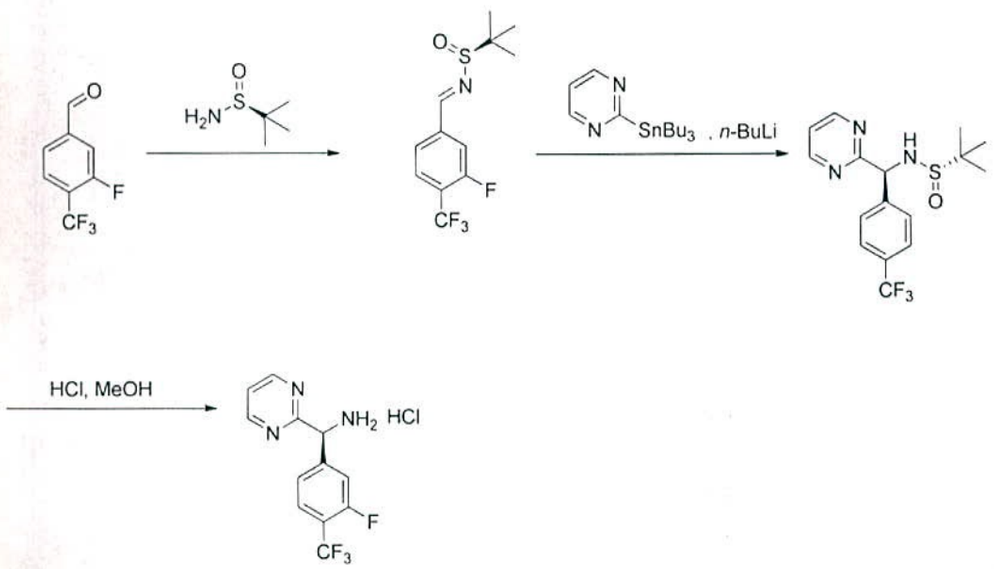
A un matraz de fondo redondo 250 mL que contiene virutas de magnesio (0.685 g, 28.2 mmol) y Et_2O (25 mL) se agregó solución de hidruro de diisobutilaluminio 1.0 M en hexanos (0.18 mL, 0.180 mmol) seguido por adición gota a gota de 4-bromobenzotrifluoruro (2.0 mL, 14.28 mmol). La solución se agitó por 1.5 hora durante las cuales se volvió de turbia a color café oscuro. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en un baño deactona/hielo seco y luego una solución de (*S,E*)-2-metil-N-((3-metilpiridin-2-il)metilen)-propan-2-sulfinamida (2.15 g, 7.67 mmol) en THF (15 mL) se agregó gota a gota por más de 5 minutos. La reacción se agitó por 5 horas durante las cuales se calentó a ta. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y H_2O (25 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidroso y se concentraron para producir el producto inicial el cual se purificó por cromatografía de gel de sílice de columna instantánea (usando un cartucho 80G ISCO) y se eluyó usando hexanos / gradiente EtOAc para producir el producto deseado (*S*)-2-metil-N-((*S*)-(3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)propan-2-sulfinamida como un sólido amarillo.

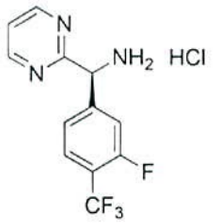


Etapa 3. **Clorhidrato de (*S*)-(3-Metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina**

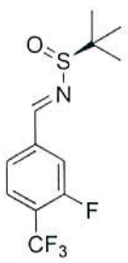
Una solución de (*S*)-2-metil-N-((*S*)-(3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)propan-2-sulfinamida (0.355 g, 0.958 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con cloruro de hidrógeno, 4.0 M solución en 1,4-dioxano (0.6 mL, 2.400 mmol) y se agitó a ta. La reacción se concentró en el evaporador giratorio resultando en un residuo pegajoso. El residuo de clorhidrato (*S*)-(3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

Esquema de reacción 9



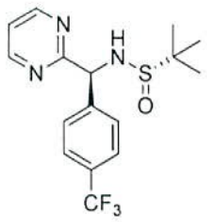


Intermediario 45: clorhidrato de (*S*)-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-metanamina



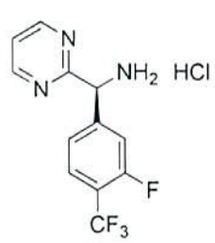
Etapa 1. **(S,E)-N-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)-bencilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

A una solución de 3-fluoro-4-(trifluorometil)-benzaldehído (5.7 g, 29.7 mmol) en DCM (60 mL) se agregó (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (7.19 g, 59.3 mmol) y sulfato de cobre (II) (18.94 g, 119 mmol). La suspensión se agitó a ta bajo N_2 por 20 h. La suspensión entonces se filtró a través del agente de filtro de la marca Celite®, y los sólidos se lavaron con DCM (2 x 20 mL). Los filtrados se concentraron y purificaron por ISCO (120 g, SiO_2, 10-50% EtOAc/hexanos) para dar (S,E)-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metil)bencilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blanco.



Etapa 2. **(*S*)-N-((*S*)-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

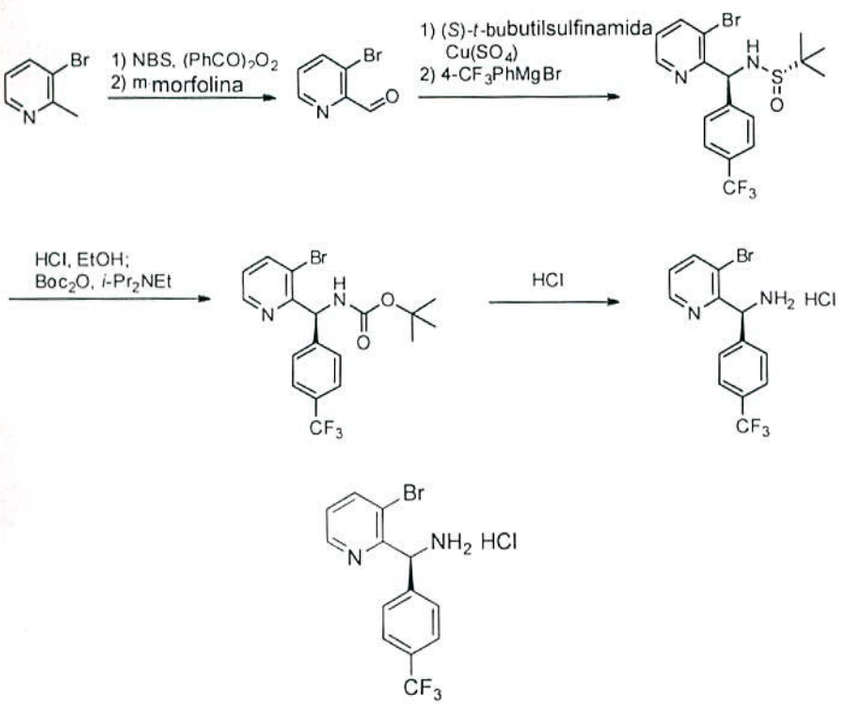
A una solución de 2-(tributilstannil)pirimidina (425 mg, 1.151 mmol) en THF (3 mL) a -78 °C se agregó *n*-butyllitio (0.720 mL, 1.151 mmol) (1.6 M en hexanos). La reacción se agitó a -78 °C por 1.5 h y luego (S,E)-N-(3-fluoro-4-(trifluorometil)benciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (408 mg, 1.382 mmol) en THF (1 mL) se agregó. El baño de enfriamiento entonces se removió mientras la reacción se dejó calentar a ta y se agitó por 1 h. LCMS mostró 2 productos con una relación de 10:1. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) y H_2O (5 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, secaron ($MgSO_4$), y concentraron para dar el producto. La purificación por ISCO (12 g SiO_2, 20-80% EtOAc/hexanos) dio el producto mayor, (S)-N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-(pirimidin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida.



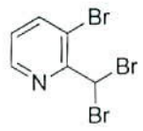
Etapa 3. **Clorhidrato de (*S*)-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina**

A una solución de (*S*)-N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(pirimidin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (100 mg, 0.266 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (0.200 mL, 0.799 mmol) (4.0 M en 1,4-dioxano). La reacción se agitó por 2 h a ta bajo N_2 y luego se concentró en vacío para dar la amina como la sal clorhidrato que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Esquema de reacción 10

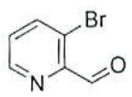


Intermediario 46: clorhidrato de (S)-(3-(Prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina



Etapa-1. **3-Bromo-2-dibrometil-piridina**

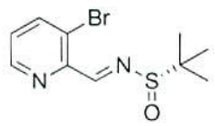
A una solución de 3-bromo-picolina (25 g, 0.145 mol) en CCl_4 se agregó N-bromosuccinimida (51.66 g, 0.29 mol) y benzoilperóxido (2.5 g, 0.018 mol). La mezcla entonces fue gradualmente calentada a reflujo y agitada por 30 h. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta ta, la succinimida fue removida por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía de columna instantánea usando sílice (tamiz 100-200) con EtOAc: hexano (0.1:09) como eluyente para proporcionar 3-Bromo-2-dibromometil-piridina pura. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66-7.68(d, 1H), 7.84-7.88(d, 1H), 7.13-7.17(t, 2H).



Etapa-2. **3-Bromo-piridin-2-carbaldehído**

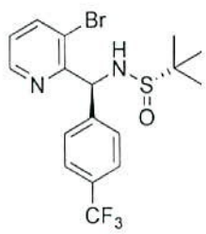
Una suspensión de 3-bromo-2-dibromometil-piridina (10.0 g, 30.32 mmol) en morfolina (30.0 mL) se calentó a 60 °C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (200 mL). El pH se ajustó a 4.0 agregando ácido cítrico (40.0 g). La mezcla de reacción entonces se extrajo con EtOAc (3 × 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

de columna usando sílice (tamiz 100-200) usando 3 % EtOAc en hexano como eluyente para dar 3-bromo-piridin-2-carbaldehído. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.23(s, 1H), 8.74-8.76(d, 1H), 8.02-8.04(d, 1H), 7.26-7.38(t, 1H).



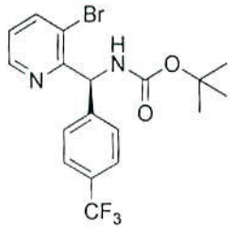
Etapa 3. **(S,E)-N-((3-Bromopiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

Una mezcla de 3-bromo piconaldehído (10 g, 53.8 mmol), sulfato de cobre (3.98 mL, 81 mmol) y (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (6.84 g, 56.4 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a ta toda la noche. El sólido se filtró completamente y el filtrado concentrated bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna usando sílice (tamiz 100-200) con 20% EtOAc en *n*-hexano como eluyente para dar (S,E)-N-((3-bromopiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida como aceite amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.0(s, 1H), 8.74-8.76(d, 1H), 7.9-8.04(d, 1H), 7.26-7.38(t, 1H), 5.2(d, 1H), 1.3(s, 9H).



Etapa 4. **Ácido (S)-2-Metil-propan-2-sulfínico ((3-bromo-piridin-2il)-(4-trifluorometil-fenil)-metil)-amida**

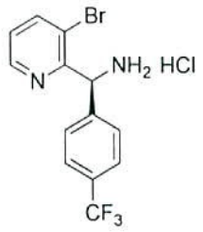
A una suspensión agitada de magnesio (2.143 g, 88 mmol) en THF (50 mL), se agregó 4-bromobenzotrifluoruro(5.06 mL, 36.2 mmol). La agitación se continuó por 4 h (precaución: ligeramente exotérmica, enfriada con un baño de agua si se necesita). La mezcla resultante se agregó a una solución agitada de (S,E)-N-((3-bromopiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (5.1 g, 17.64 mmol) en THF (100 mL) a -78° C en una tendencia gota a gota. La mezcla se agitó por otra hora después de la adición y la reacción entonces se inactivó con NH_4Cl saturado acuoso, se extrajo con Et_2O (3 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y purificó por cromatografía de columna usando sílice (tamiz 100-200) con 5 % EtOAc en hexano como eluyente para dar el compuesto título como un aceite café.



Etapa 5. **(S)-tert-Butil((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil) metil)carbamato**

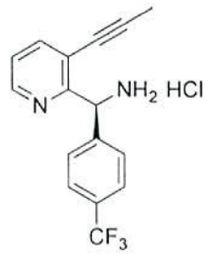
A una solución agitada enfriada (0 °C) de ácido (S)-2-metil-propan-2-sulfínico ((3-bromo-piridin-2il)-(4-trifluorometil-fenil)-metil)-amida (5.0 g, 11.49 mmol) en DCM/EtOH(1/1,60 mL) se agregó HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (14.36 mL, 57.4 mmol). La agitación se continuó por 2 h y

luego DIPEA (10.00 mL, 57.4 mmol) se agregó, seguido por di-*tert*-butil dicarbonato (4.00 mL, 17.23 mmol) agregado. La mezcla resultante se agitó a ta toda la noche, se diluyó con H_2O, y se extrajo con DCM (3 ×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El resudo de este modo obtenido se purificó por cromatografía de columna gel de sílice (tamiz 100-200) usando 5 % EtOAc en hexano como eluyente para dar el compuesto título como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.5(dd, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.52(s, 4H), 7.2(dd, 1H) 6.51(d, 1H), 6.32(d. 1H), 1.41(s, 9H).

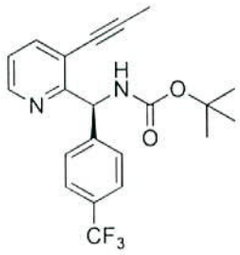


Etapa 6. **Clorhidrato (S)-(3-Bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina**

A una solución de ((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamato de (S)-tert-butilo (2.0 g, 4.64 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (3.48 mL, 13.91 mmol) (4.0 M in 1,4-dioxano). La reacción se agitó por 27 h a ta bajo N_2. La reacción se concentró en vacío para dar la amina que se usó sin purificación adicional en etapas subsecuentes. MS (ESI pos. ión) *m/z*: 331.0, 332.9 (M+H).



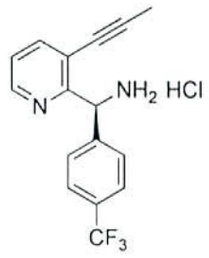
Intermediario 47: clorhidrato de (S)-(3-(Prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina



Etapa 1. **((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamato de (S)-tert-Butilo.**

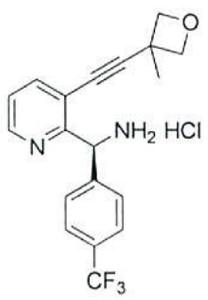
A un vial de microondas que contiene ((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamato de (S)-tert-butil (500 mg, 1.159 mmol) y una barra de agitación se agregó 1,4-dioxano (6 mL). A esta solución se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (67.0 mg, 0.058 mmol, 0.05 eq) y tributil(prop-1-in-1-il)estaño (458 mg, 1.391 mmol, 1.2 eq). El vial se tapó e irradió en un microondas a 120 °C por 20 min. El vial se dejó enfriar, se diluyó con hexanos (5 mL) y se cargó directamente a una columna de gel de sílice de fase normal (80 g ISCO, 0 a 40% EtOAc en hexanos) para proporcionar ((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-

il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamato de (S)-tert-butilo de como un sólido blanco.



Etapa 2. **Clorhidrato de (S)-(3-(Prop-1-in-1-il)-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina**

A un matraz de fondo redondo de 500 mL que contiene ((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)-metil)carbamato de (S)-tert-butilo (400 mg, 1.025 mmol) se agregó DCM (8 mL) y la mezcla se agitó a 23 °C por 2 min. En este tiempo, cloruro de hidrógeno (4N en 1,4-dioxano) (37.4 mg, 1.025 mmol) (4 mL) se agregó por medio de jeringa. La reacción se agitó por 3 h luego los voláties se removieron por medio de evaporador giratorio. El sólido se colocó en vacío alto toda la noche para dar clorhidrato de (S)-(3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metanamina como un sólido blanco.

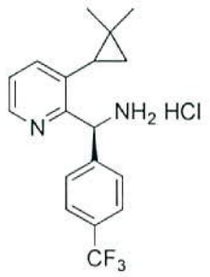


Intermediario 48: clorhidrato de (S)-(3-((3-Metiloxetan-3-il)etinil)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metanamina

A un matraz de microondas que contiene trimetil((3-metiloxetan-3-il)etinil)silano (0.585 g, 3.48 mmol) se agregó THF (7.73 mL) y la mezcla se agitó a 23 °C por 2 min. En este tiempo, ((3-bromopiridin-2-il)(4-trifluoro-metil)fenil)metil)carbamato de (S)-tert-butilo (1.00 g, 2.319 mmol), fluoruro tetrabutilamonio (0.909 g, 3.48 mmol), yoduro de cobre(I) (0.022 g, 0.116 mmol) y finalmente tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.134 g, 0.116 mmol) se agregaron al matraz. El matraz se calentó a 85 °C por 90 min. El matraz se dejó enfriar y y se sometió a una elbaoración EtOAc (100 mL) y $NaHCO_3$ (sat, 1M, 100 mL). La capa aq se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para dar un aceite (1.72 g). El aceite de este modo obtenido se sometió a cromatografía de gel de sílice (120 g ISCO, 20 a 35% EtOAc en hexanos) para dar ((3-((3-metiloxetan-3-il)ethynil)-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamato de (S)-tert-butilo como un aceite amarillo pálido.

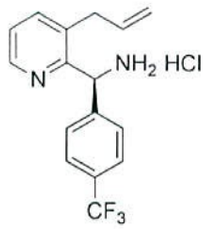
((3-((3-metiloxetan-3-il)etinil)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamato de (S)-tert-butilo de arriba se preparó siguiendo el procedimiento descrito para

la preparación de Intermediario 47, Etapa 2 para dar el compuesto título como un sólido blanco.



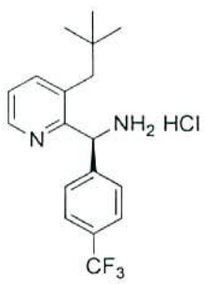
Intermediario 49: clorhidrato de (1S)-(3-(2,2-Dimetilciclopropil)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)-metanamina

Una mezcla de (3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil) metilcarbamato de (*S*)-tert-butilo (1.50 g, 3.48 mmol), potasio (2,2-dimetilciclopropil) trifluoroborato (0.857 g, 4.87 mmol), fosfato de potasio (2.58 g, 12.17 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-fosfina (0.314 g, 0.765 mmol), y paladio acetato (0.094 g, 0.417 mmol) en tolueno/H_2O (10:1, 11 mL) se calentó a 100 °C por 24 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H_2O, y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y purificaron por ISCO (10% EtOAc/hexanos) para dar un aceite incoloro que se disolvió en DCM (3 mL) y se trató con 4 mL de HCl 4M en 1,4-dioxano. La solución se agitó a ta toda la noche y se concentró a sequedad para dar el compuesto título como un sólido blanquecino. MS (ESI pos. ión) *m/z*: 321.0 (M+H).



Intermediario 50: clorhidrato de (S)-(3-Alilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil) metanamina

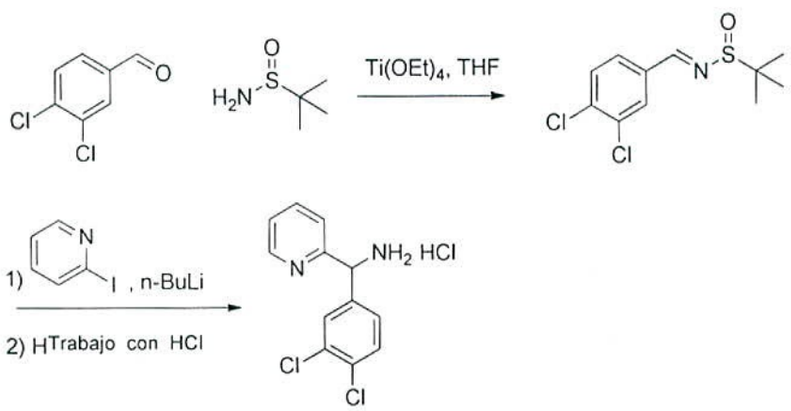
Una mezcla de (3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metilcarbamato de (*S*)-tert-butilo (1.00 g, 2.319 mmol), éster pinacol de ácido alilborónico (0.507 mL, 3.01 mmol), fluoruro de cesio (0.171 mL, 4.64 mmol), y $(Ph_3P)_4Pd$ (0.536 g, 0.464 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se calentó por microondas a 125°C por 30 min. La mezcla se enfrió, se recogió en H_2O, se extrajo con Et_2O (3x25 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y purificaron por ISCO (0-50% EtOAc/hexanos). El residuo se disolvió en DCM (10 mL) se agregó HCl en 4M p-dioxano (4.64 mL, 18.55 mmol). La agitación se continuó por 2 h, y la solución se concentró a la sequedad para dar el compuesto título como un sólido blanco. MS (ESI pos. ión) *m/z*: 293.0 (M+H).

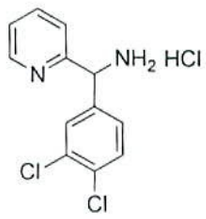


Intermediario 51: clorhidrato (S)-(3-Neopentilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina

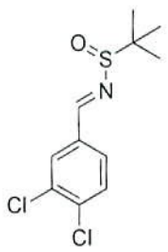
Una mezcla de (3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil) metilcarbamato de (*S*)-tert-butilo (0.500 g, 1.159 mmol), bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0) (0.119 g, 0.232 mmol), y bromuro neopentilzinc(II) (4.75 mL, 2.377 mmol) en THF (5 mL) se agitó a 135 °C por microondas a 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (3x25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron, y purificaron por ISCO (0-40% EtOAc/hexanos) para dar el intermediario carbamato. El carbamato se disolvió en DCM (5 mL) y HCl 4M en 1,4-dioxano (2 mL) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó a ta toda la noche, y se concentró a una sequedad para dar el compuesto título como un sólido blanco. MS (ESI pos. ión) *m/z*: 323.0 (M+H).

Esquema de reacción 11



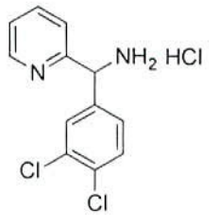


Intermediario 52: clorhidrato de (S)-(3-Neopentilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina



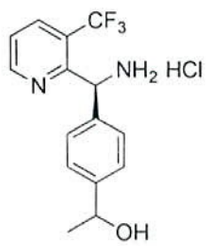
Etapa 1. **(E)-N-(3,4-Diclorobencilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

Un matraz de fondo redondo 1-L se cargó con 3,4-diclorobenzaldehído (25.0 g, 143 mmol), 2-metilpropan-2-sulfinamida (17.3 g, 143 mmol), y 200 mL de THF. A este se agregó $Ti(OEt)_4$ (65.2 g, 286 mmol) más de 5 min. La reacción se agitó a ta por 5 h y se vació en salmuera. El precipitado blanco resultante se removió por filtración, y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. Las capas orgánicas se combinaron y secaron ($MgSO_4$), filtraron, y concentraron para dar (E)-N-(3,4-diclorobencilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blanco.

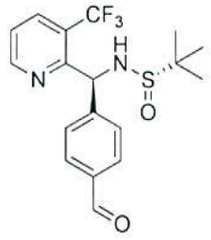


Etapa 2. **Clorhidrato de (S)-(3-Neopentilpiridin-2-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanamina**

Un matraz de fondo redondo 250-mL se cargó con 2-yodopiridina (1.0 g, 4.88 mmol) y 50 mL de THF. La mezcla resultante se enfrió a -100 °C y luego n-BuLi (2.5 M en hexanos, 5.3 mL, 13 mmol) se agregó a una velocidad tal que la temperatura interna no se elevó arriba de -97 °C. Después de 15 min a -100 °C, (E)-N-(3,4-dicloro-bencilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1.36 g, 4.88 mmol) se agregó y La agitación se continuó por 1 h a -100 °C. 30 mL de HCl 1M en éter se agregó, y la mezcla se dejó calentar a ta. Una vez a ta, 5 mL de MeOH se agregaron y la mezcla se agitó por 1 h adicional. El precipitado resultante se recolectó por filtración para dar clorhidrato de (3,4-diclorofenil)(piridin-2-il)metanamina como un sólido blanco.



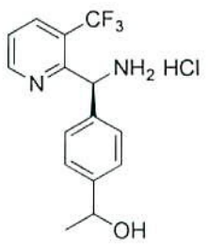
Intermediario 53: clorhidrato de 1-(4-((S)-Amino(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fenil)etanol



Etapa 1. **(S)-N-((S)-(4-Formilfenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

Metal magnesio (0.200 g, 8.23 mmol) se activó usando un cristal de yoduro seguido por la adición de THF (4 mL). 1-Bromo-4-(dietoximetil) benceno (2.0 g, 7.72 mmol) se agregó y la mezcla se dejó reposar sin agitar por 5 minutos. La evolución de gas se observó y el color del yoduro desapareció en su mayoría. Entonces la agitación se inició y se agregó THF seco (20 mL) adicional. Después de la agitación por 2 horas, la mezcla se dejó sedimentar. El sobrenadante se agregó a una solución de (S,E)-2-metil-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metilen)propan-2-sulfinamida (0.450 g, 1.617 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó toda la noche. NH_4Cl saturado acuoso (10 mL) se agregó seguido por H_2O (80 mL) y EtOAc (100 mL). Las fases se mezclaron y se separaron. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a una sequedad bajo presión reducida. El acetal además se secó bajo vacío alto. El acetal se disolvió en EtOAc (50 mL) y se trató con 50% TFA en H_2O (50 mL). La solución se agitó vigorosamente por 20 minutos. Agua (200 mL), EtOAc (100 mL), y Et_2O (100 mL) entonces se agregaron y las fases

se separaron. La capa acuosa se removió, y la capa orgánica se lavó con H_2O adicional (2 x 200 mL). La capa orgánica entonces se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 100 mL, evolución de gas fuerte) seguido por H_2O (100 mL) y finalmente salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a una sequedad bajo presión reducida. La purificación usando cromatografía de sílice (hexano a gradiente EtOAc) dio (S)-N-((S)-(4-formylfenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida deseada como un aceite.

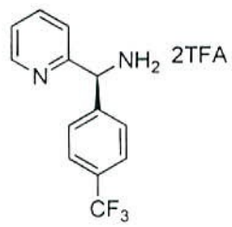


Etapa 2. **Clorhidrato de 1-(4-((S)-Amino(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)fenil)etanol**

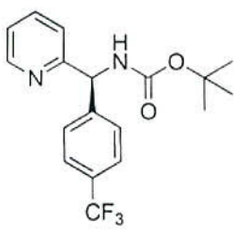
(S)-N-((S)-(4-Formilfenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0.200 g, 0.520 mmol) se disolvió en THF seco (30 mL) y se enfrió en un baño de hielo. El bromuro de metilmagnesio (3M en Et_2O, 0.50 mL, 1.50 mmol) se agregó gota a gota y la reacción se agitó. La mezcla resultante se agitó por 1 h y luego se inactivó por la adición de NH_4Cl saturado acuoso (10 mL). H_2O (100 mL) y EtOAc (100 mL) se agregaron, y las fases se mezclaron y separaron. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a una sequedad bajo presión reducida. La

purificación usando cromatografía de sílice (hexano a gradiente EtOAc) dio material impuro que además se purificó usando HPLC de fase inversa para dar la (S)-N-((1S)-(4-(1-hidroxietil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida deseada.

La sulfinamida entonces se sometió a condiciones de hidrólisis similares a aquellas descritas anteriormente en el Esquema de reacción 6, Etapa 4 para dar el compuesto título.



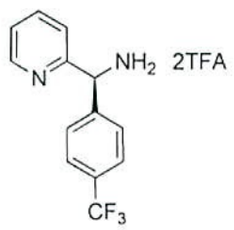
Intermediario 54: (S)-Piridin-2-il(4-(trifluorometil)-fenil)metanamina bis(2,2,2-trifluoroacetato)



Etapa 1. **(piridin-2-il(4-(trifluorometil)fenil)metil)-carbamato de (S)-tert-Butilo**

A una solución de ((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil) metil)carbamato (S)-tert-butilo (2.24g, 5.19 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó hidróxido de paladio, (20 % en peso Pd (base seca) en carbono, húmedo, tipo degussa) (0.365 g, 2.60 mmol). La mezcla resultante entonces se agitó a ta bajo H_2 toda la noche. La mezcla se filtró a

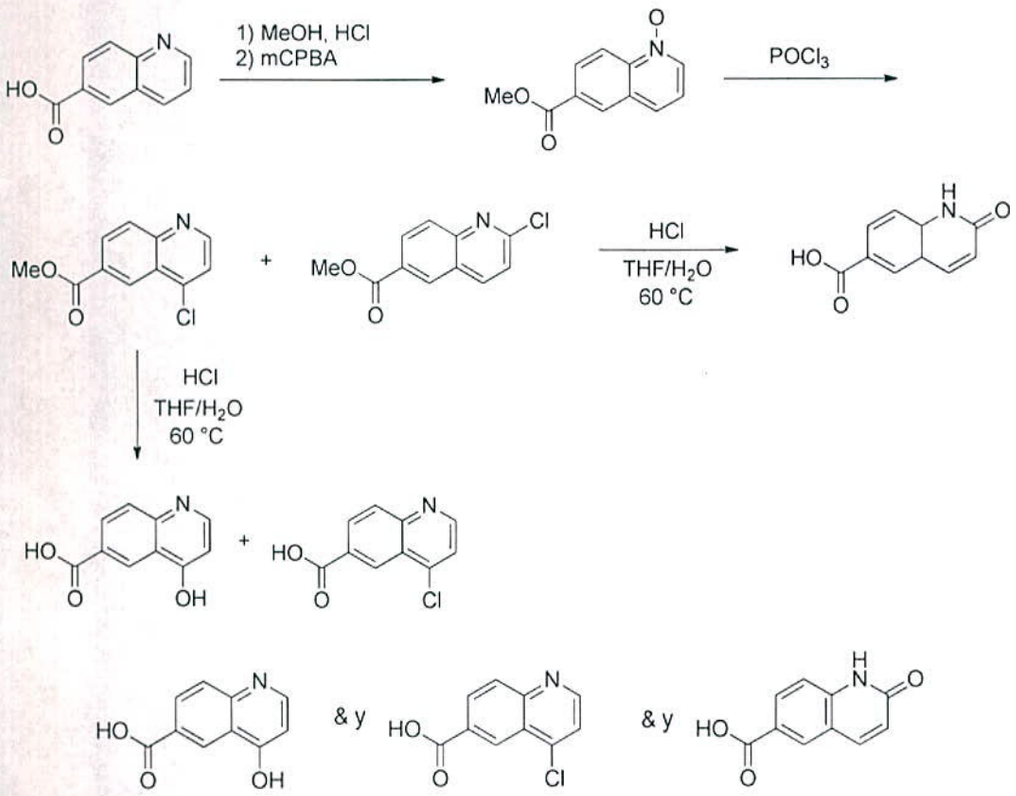
través del agente de filtro de la marca Celite® y los sólidos se lavaron con una solución de MeOH/EtOAc (1:1, 3 x 20 mL). Los filtrados combinados se construyeron y secaron para dar el producto deseado como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



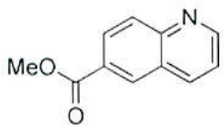
Etapa 2. **(S)-Piridin-2-il(4-(trifluorometil)fenil)-metanamina bis(2,2,2-trifluoroacetato)**

A una solución de (piridin-2-il(4-(trifluorometil)-fenil) metil)carbamato de (S)-tert-butilo (1.83 g, 5.19 mmol) en DCM (12 mL) se agregó TFA (3.86 mL, 51.9 mmol). La mezcla resultante entonces se agitó a ta por 1 h. La mezcla entonces se concentró y secó para dar el compuesto título como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional en la etapa de acoplamiento de amida.

Esquema de reacción 12



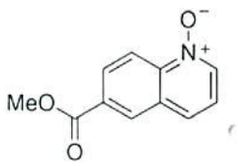
Intermediarios 55-57: ácido 4-Hidroxiquinolin-6-carboxílico (55), ácido 4-cloroquinolin-6-carboxílico (56), y ácido 2-oxo-1,2,4a,8a-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (57)



Etapa 1. **Quinolin-6-carboxilato de metilo**

A una solución de ácido quinolin-6-carboxílico (1.00 g, 5.77 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (2.00 mL, 8.00 mmol) (4.0M en 1,4-dioxano). La reacción se agitó 18 h a ta, LCMS muestra <10% conversión. El cloruro de hidrógeno (2.00 mL, 8.00 mmol) adicional se agregó y la reacción se calentó a 50 °C en un baño de aceite 36 h. La reacción se enfrió a ta y se concentró en vacío. El sólido se disolvió en DCM y se extrajo con

$NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), y concentró para dar el producto el cual se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.



Etapa 2. **6-(Metoxicarbonil)quinolin-N-óxido**

A una solución de quinolin-6-carboxilato de metilo de arriba en DCM (10 mL) se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (1.991 g, 11.54 mmol). La reacción se agitó 21 h a ta. La mezcla entonces se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado (40 mL), se secaron ($MgSO_4$), y concentraron. El óxido N se aisló como un sólido naranja que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

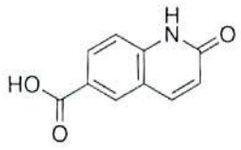
Etapa 3. **4-cloroquinolin-6-carboxilato de metilo y 2-cloroquinolin-6-carboxilato de metilo**

A 6-(metoxicarbonil)quinolin-N-óxido de la etapa anterior se agregó tricloruro de fosforilo (5 mL, 54.6 mmol). La mezcla resultante entonces se agitó a ta bajo N_2 por 2 h. La reacción entonces fue lentamente inactivada por la adición a una solución enfriada en hielo de $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) en un baño de hielo con agitación

rápida. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ saturado acuoso (25 mL), H_2O (25 mL), se secaron ($MgSO_4$), y concentraron. La purificación por ISCO (40 g SiO_2, 0-50% EtOAc/hexanos) dio como el producto mayor, metil 4-cloroquinolin-6-carboxilato (330 mg, 1.489 mmol, 25.8 % producción sobre 3 etapas) (m/z = 221.9) como un sólido blanco. También se aisló el más polar, metil 2-cloroquinolin-6-carboxilato con la misma masa (m/z = 221.9).

Etapa 4a. **ácido 4-Hidroxiquinolin-6-carboxílico (55) y ácido 4-cloroquinolin-6-carboxílico(56)**

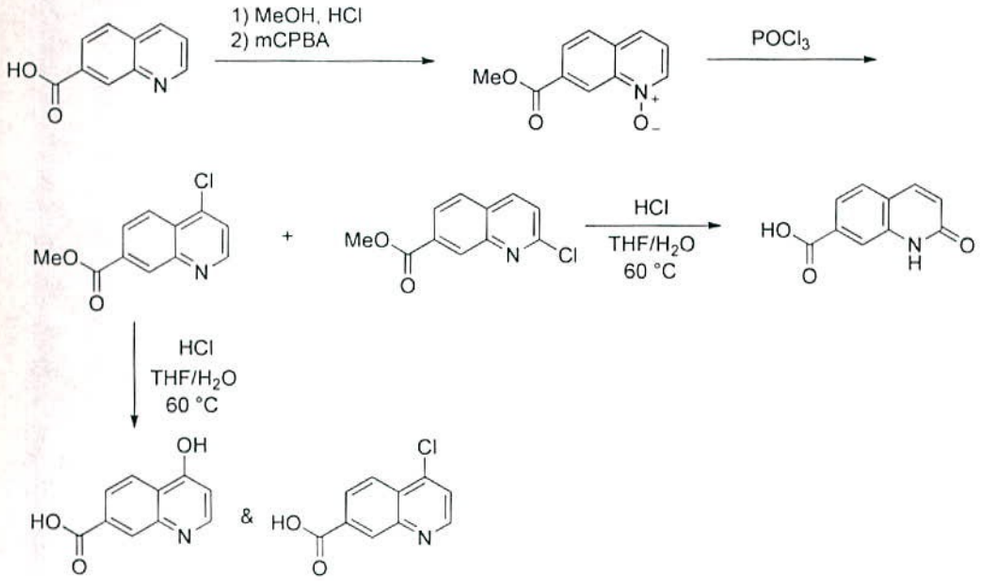
Una solución de metil 4-cloroquinolin-6-carboxilato (110 mg, 0.496 mmol) en THF/5 N HCl acuoso (1:1, 2 mL) se calentó a 60 °C en un bloque de calentamiento por 24 h. LCMS mostró el producto mayor con un área pico 56-70% correspondiente a ácido 4-hidroxiquinolin-6-carboxílico con hidrólisis de éster metilo (M+H = 189.9). También está presente un área pico 18-34% correspondiente a ácido 4-cloroquinolin-6-carboxílico. La reacción se concentró y usó en las etapas de acoplamiento de amida subsecuentes sin purificación adicional.



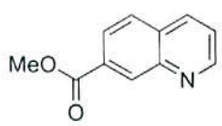
Etapa 4b. **ácido 2-Oxo-1,2,4a,8a-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (57)**

Una solución de metil 2-cloroquinolin-6-carboxilato (60 mg, 0.271 mmol) en THF/5 N HCl acuoso (1:1, 2 mL) se calentó a 60 °C en un bloque de calentamiento. LCMS muestra el área pico 86% del producto mayor correspondiente al compuesto título con hidrólisis de éster metilo (m/z = 189.9). La reacción se concentró y se usó en las etapas de acoplamiento de amida subsecuentes sin purificación adicional.

Esquema de reacción 13



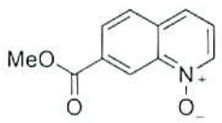
Intermediarios 58-60: ácido 4-Hidroxiquinolin-6-carboxílico, 4-cloroquinolin-6-carboxílico (58), ácido 2-oxo-1,2,4a,8a-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (59), y ácido 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-carboxílico (60)



Etapa 1. **quinolin-7-carboxilato de metilo**

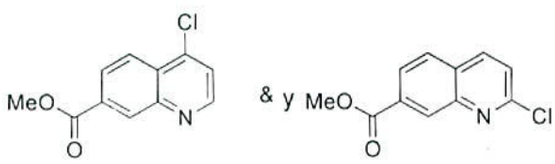
A una solución de ácido quinolin-7-carboxílico (1.00 g, 5.77 mmol) in MeOH (10 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (2.00 mL, 8.00 mmol) (4.0M in 1,4-dioxano). La reacción se agitó por 18 h a ta (LCMS mostró <10% conversión al producto deseado). El cloruro de hidrógeno (2.00 mL, 8.00 mmol) adicional se agregó, y la mezcla de

reacción se calentó a 50 °C en un baño de aceite por 36 h. La reacción se enfrió hasta ta, y se concentró en vacío. El sólido se disolvió en DCM, y se lavó con $NaHCO_3$ acuosos saturado (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y concentró para dar el producto, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.



Etapa 2. **7-(Metoxicarbonil)quinolin-N-óxido**

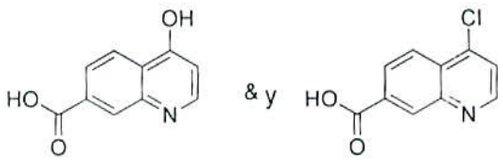
A una solución del quinolin-7-carboxilato de metilo anterior de DCM (10 mL) se agregó ácido 3-cloro-benzoperoxoico (1.991 g, 11.54 mmol). La reacción se agitó por 21 h a ta. La mezcla entonces se diluyó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (40 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuosos saturado (40 mL), se secaron ($MgSO_4$), y concentraron. El N-óxido se aisló como un sólido naranja que se usó sin purificación en la siguiente etapa.



Etapa 3. **4-cloroquinolin-7-carboxilato de metilo y 2-cloroquinolin-7-carboxilato de metilo**

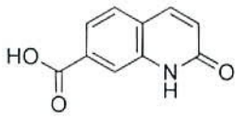
Al N-óxido anterior se agregó tricloruro de fosforilo (10 mL, 109 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta bajo N_2 o 2 h. La reacción entonces se inactivó

ligeramente al agregar a una solución enfriada en hielo de $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL) en un baño de hielo con agitación rápida. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ acuosos saturado (25 mL), H_2O (25 mL), se secaron ($MgSO_4$), y concentraron. La purificación por ISCO (40 g SiO_2, 0-50% EtOAc/hexanos) dio 4-cloroquinolin-7-carboxilato de metilo como un sólido blanco y 2-cloroquinolin-7-carboxilato de metilo como un sólido blanco.



Etapa 4a. **ácido 4-Hidroxiquinolin-7-carboxílico (58) y ácido 4-cloroquinolin-7-carboxílico (59)**

Una solución de 4-cloroquinolin-7-carboxilato de metilo (110 mg, 0.496 mmol) en THF/5 N HCl acuoso (1:1, 2 mL) se calentó a 60 °C en un bloque de calentamiento o 22 h. LCMS mostró la formación del producto (40% área pico) con la masa de ácido 4-hidroxiquinolin-7-carboxílico (m/z (M+H) = 189.9). El área pico 20% del producto adicional correspondiente a la masa de ácido 4-cloroquinolin-7-carboxílico (m/z (M+H) = 207.9). La reacción se concentró y se usó en las etapas de acoplamiento de amida subsecuentes sin purificación adicional.



Etapa 4b. **ácido 2-Oxo-1,2-dihidroquinolin-7-carboxílico (60)**

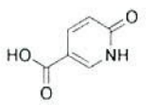
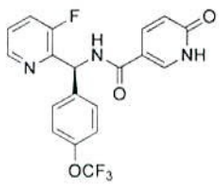
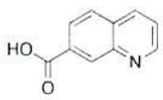
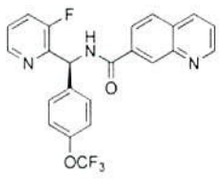
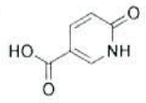
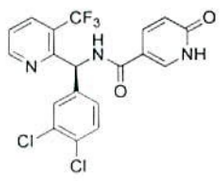
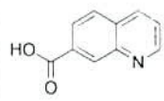
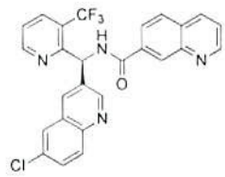
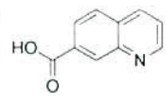
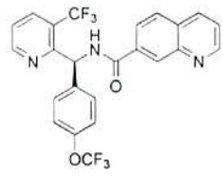
Una solución de 2-cloroquinolin-7-carboxilato de metilo (150 mg, 0.677 mmol) en THF/5 N HCl acuoso (1:1, 2 mL) se calentó a 60 °C en un bloque de calentamiento o 24 h. LCMS mostró el producto mayor (47% área pico) correspondiente a ácido 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-carboxílico (m/z (M+H) = 189.9). La reacción se concentró y se uso en las etapas de acoplamiento de amida subsecuentes sin purifiación adicional.

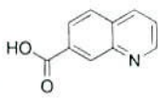
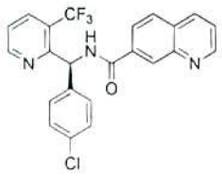
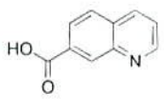
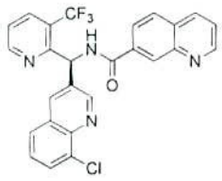
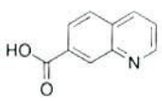
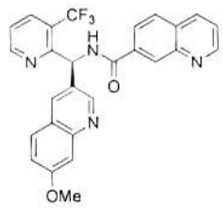
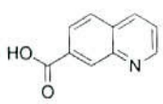
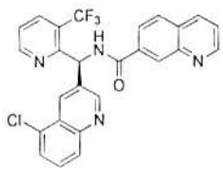
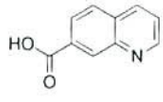
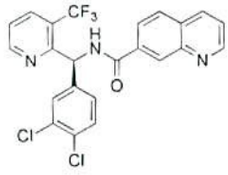
Ejemplos

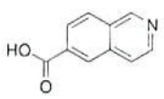
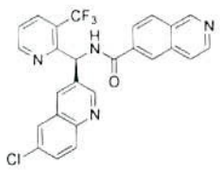
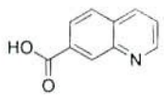
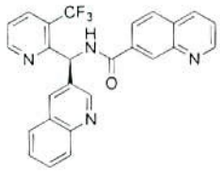
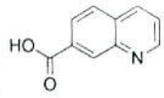
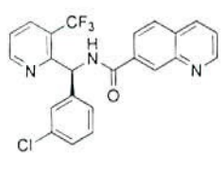
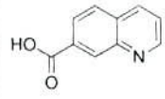
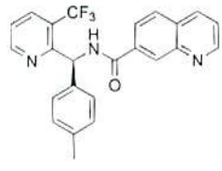
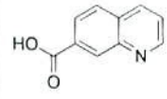
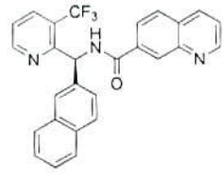
Procedimiento general de formación de amida para los Ejemplos (1-261, 287-424)

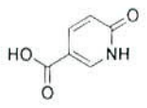
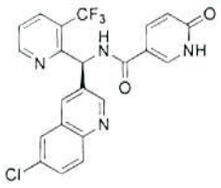
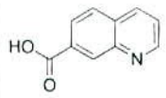
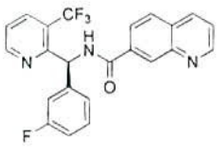
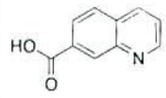
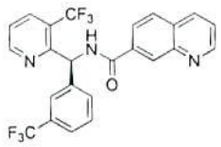
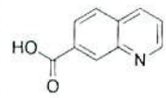
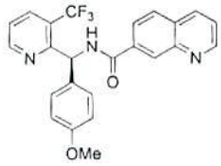
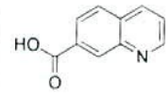
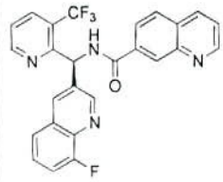
A una solución de (S)-(4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (50 mg, 0.156 mmol), el ácido carboxílico correspondiente (0.156 mmol), y DIPEA (0.080 mL, 0.468 mmol) en DCM o DMF (1 mL) a ta se agrega un reagente de acoplamiento de amida tal como (HATU, TBTU, o EDCI) (0.156 mmol, 1.0 equiv.). La reacción se agitó 3 h a ta. La reacción se diluyó con DMF (1 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa, entonces se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (elución de gradiente 10-100% MeCN/0.1% TFA in H_2O). Las fracciones que contiene producto se combianron y el solvente se removió por liofilización para proporcionar el compuesto objetivo como la sal TFA; o el producto se disolvió en MeOH (1 mL) y se lavó a través de PL-HCO_3 MP-resina, la resina además se lavó con MeOH (2 x 0.4 mL). Los filtrados combinados se concentraron y secaron en vacío para dar los compues título como bases libres; o las fracciones que contiene producto se concentraron, los sólidos se disolvieron en DCM y la capa orgánica se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado, la capa orgánica se secó, y se concentró para proporcionar los compuestos título como bases libres.

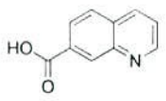
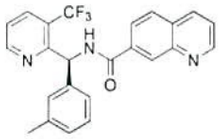
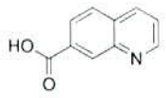
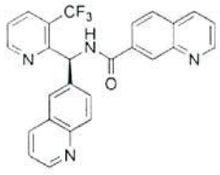
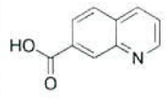
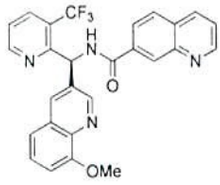
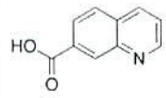
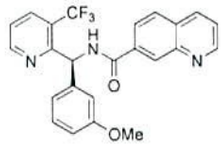
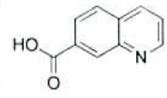
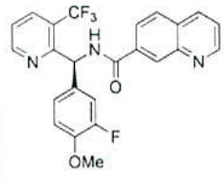
TABLA 2. Ejemplos 1-261 preparados por medio de formación de amida análogo al Esquema de reacción 4

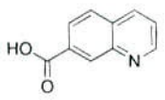
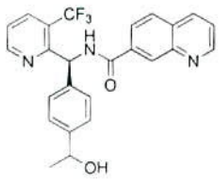
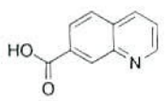
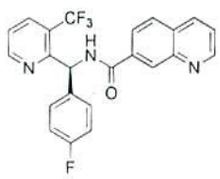
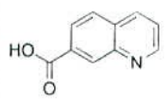
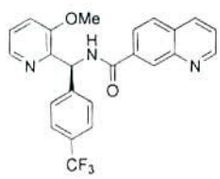
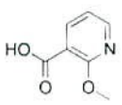
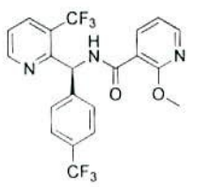
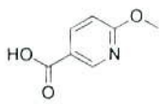
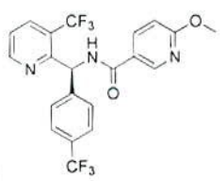
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
1	8			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	408.0
2	8			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida	442.0
3	4			(S)-N-((3,4-diclorofenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-6-hidroxinicotinamida	442.0
4	9			(S)-N-((6-cloroquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida	493.0
5	5			(S)-N-((4-(trifluoro-metoxi)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	492.0

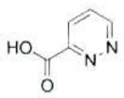
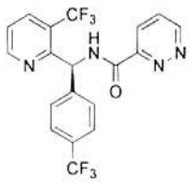
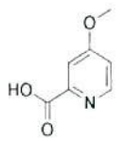
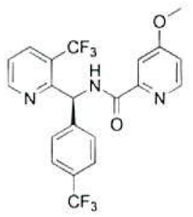
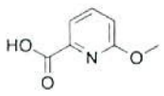
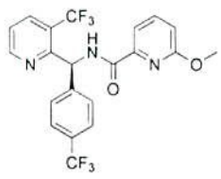
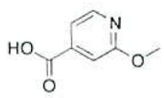
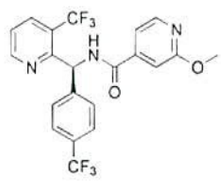
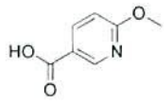
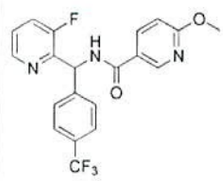
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
6	10			(S)-N-((4-cloro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	442.0
7	11			(S)-N-((8-cloroquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida	493.0
8	12			(S)-N-((7-metoxiquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida	489.0
9	13			(S)-N-((5-cloroquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida	493.0
10	4			(S)-N-((3,4-diclorofenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	475.9

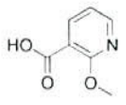
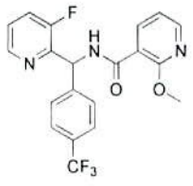
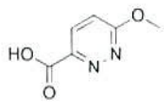
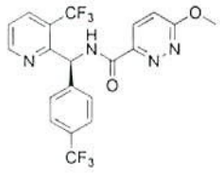
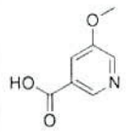
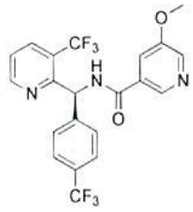
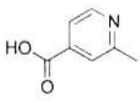
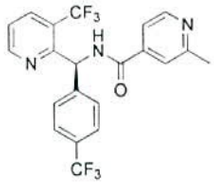
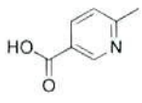
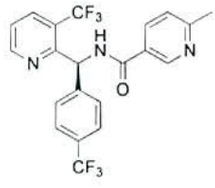
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
11	9			(S)-N-((6-cloroquinolin-3-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-isoquinolin-6-carboxamida	493.0
12	14			(S)-N-(quinolin-3-il(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	459.0
13	15			(S)-N-((3-cloro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	442.0
14	16			(S)-N-(p-tolil(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	422.0
15	17			(S)-N-(naftalen-2-il(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	458.0

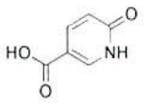
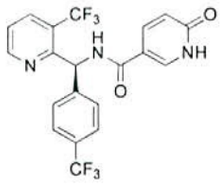
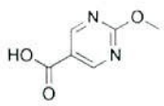
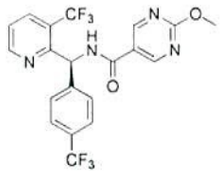
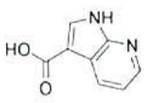
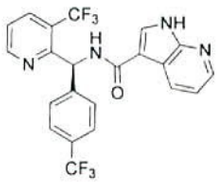
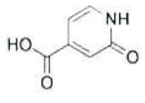
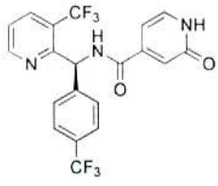
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
16	9			(S)-N-((6-cloroquinolin-3-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-hidroxinicotinamida	458.9
17	18			(S)-N-((3-fluorofenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	426.0
18	19			(S)-N-((3-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	476.0
19	3			(S)-N-((4-metoxifenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	438.0
20	20			(S)-N-((8-fluoroquinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	477.0

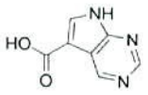
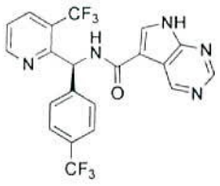
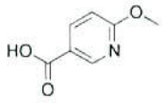
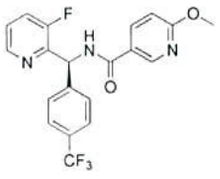
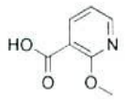
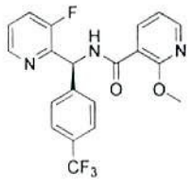
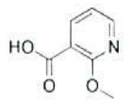
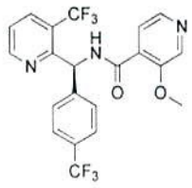
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
21	21			(S)-N-(m-tolil(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	422.0
22	22			(S)-N-(quinolin-6-il(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	458.9
23	24			(S)-N-((8-metoxiquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida	489.0
24	25			(S)-N-((3-metoxifenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	438.0
25	26			(S)-N-((3-fluoro-4-metoxifenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	456.0

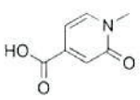
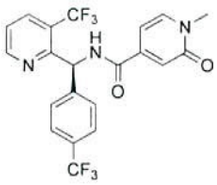
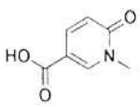
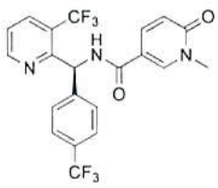
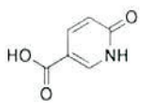
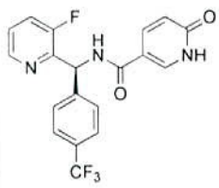
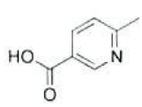
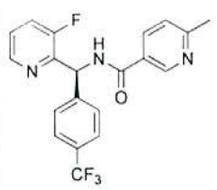
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
26	53			N-((1S)-(4-(1-hidroxietil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	452.0
27	27			(S)-N-((4-fluoro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	426.0
28	43			(S)-N-((3-metoxipiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida	438.2
29	1			(*S*)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-nicotinamida	456.0
30	1			(*S*)-6-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-nicotinamida	456.0

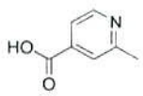
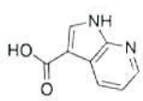
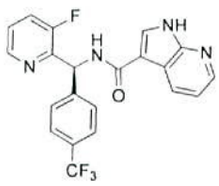
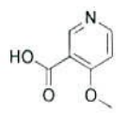
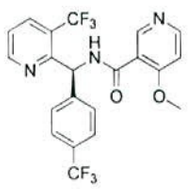
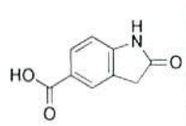
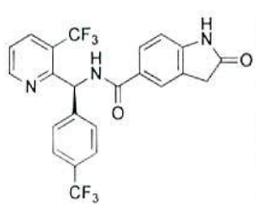
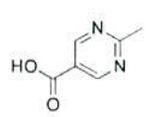
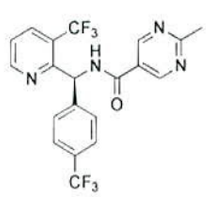
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
31	1			(*S*)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)piridazina-3-carboxamida	427.1
32	1			(*S*)-4-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-picolinamida	456.0
33	1			(*S*)-6-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-picolinamida	456.0
34	1			(*S*)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-isonicotinamida	456.0
35	2a			N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-metoxinico-tinamida	406.1

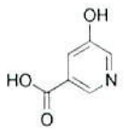
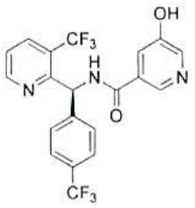
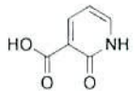
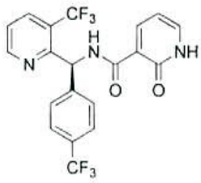
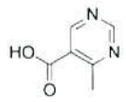
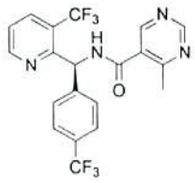
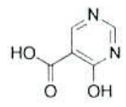
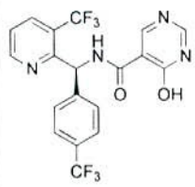
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
36	2a			N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metoxinicotinamida	406.1
37	1			(*S*)-6-metoxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)piridazina-3-carboxamida	457.1
38	1			(*S*)-5-metoxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-nicotinamida	456.0
39	1			(*S*)-2-metil-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-isonicotinamida	440.1
40	1			(*S*)-6-metil-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-nicotinamida	440.1

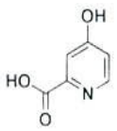
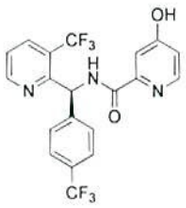
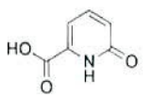
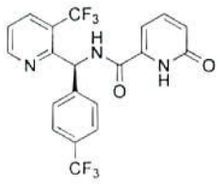
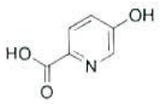
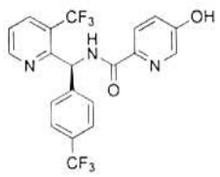
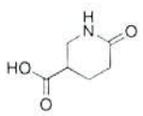
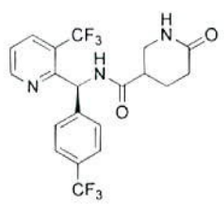
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
41	1			(*S*)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	442.1
42	1			(*S*)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)pirimidina-5-carboxamida	457.1
43	1			(*S*)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida	465.0
44	1			(*S*)-2-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-isonicotinamida	442.1

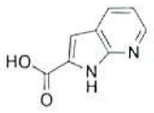
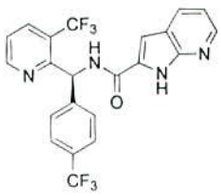
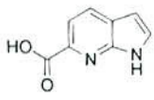
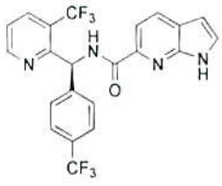
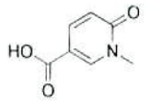
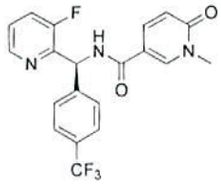
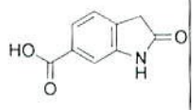
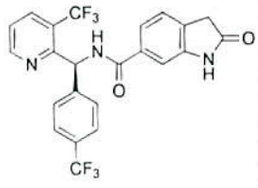
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
45	1			(*S*)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida	466.1
46	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-metoxinico-tinamida	406.1
47	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metoxinico-tinamida	406.1
48	1			(*S*)-3-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-isonicotinamida	456.0

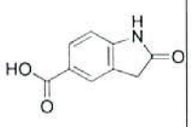
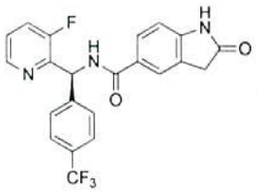
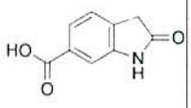
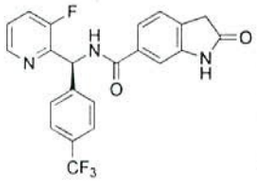
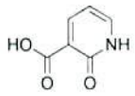
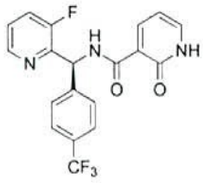
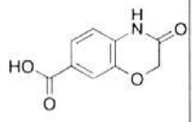
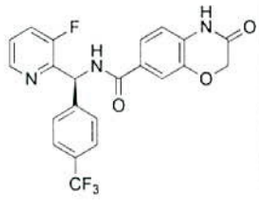
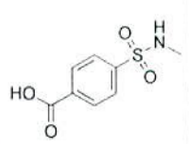
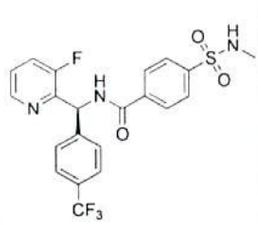
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
49	1			(*S*)-1-metil-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida	456.0
50	1			(*S*)-1-metil-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	456.0
51	2			(*S*)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	392.1
52	2			(*S*)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-metilnicotinamida	390.2

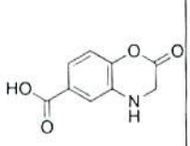
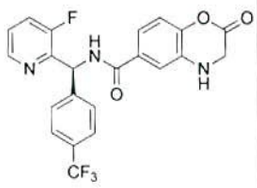
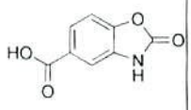
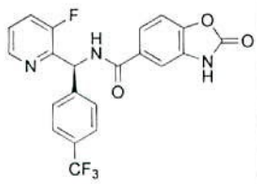
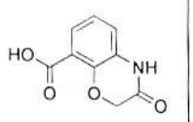
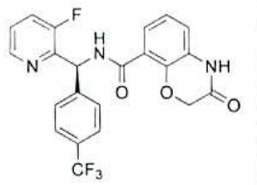
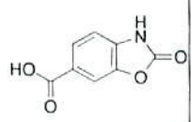
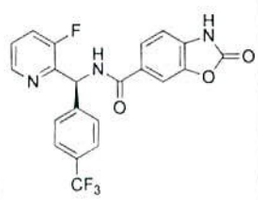
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
53	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metilisoni-cotinamida	390.2
54	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida	415.1
55	1			(*S*)-4-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-nicotinamida	456.0
56	1			(*S*)-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)indolin-5-carboxamida	480.0
57	1			(*S*)-2-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)pirimidin-5-carboxamida	441.0

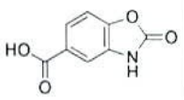
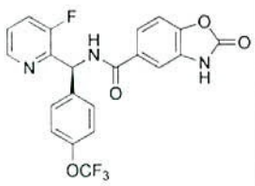
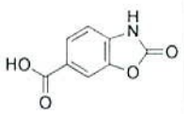
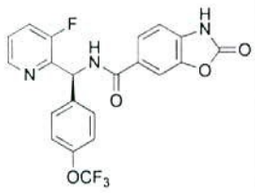
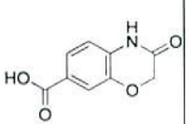
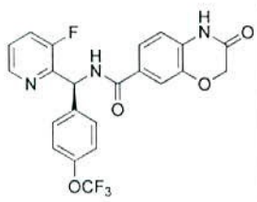
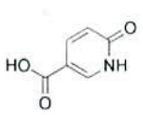
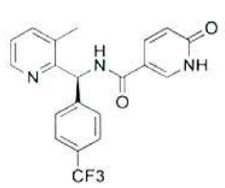
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
58	1			(*S*)-5-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-nicotinamida	442.1
59	1			(S)-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	442.1
60	1			(*S*)-4-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)pirimidina-5-carboxamida	441.0
61	1			(*S*)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)pirimidina-5-carboxamida	443.1

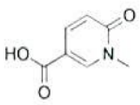
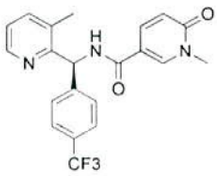
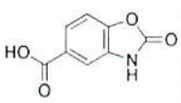
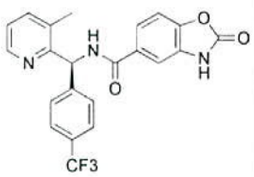
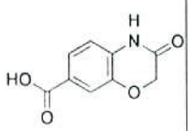
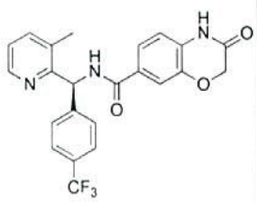
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
62	1			(*S*)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-picolinamida	442.1
63	1			(S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida	442.1
64	1			(*S*)-5-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-picolinamida	442.1
65	1			6-oxo-N-((*S*)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)piperidina-3-carboxamida	446.1

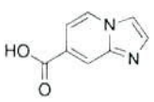
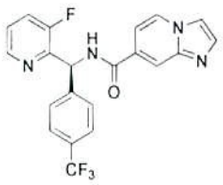
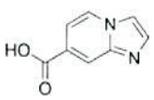
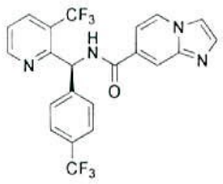
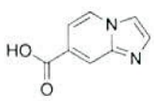
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
66	1			(*S*)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida	465.0
67	1			(*S*)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamida	465.0
68	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	406.1
69	1			(*S*)-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)indolin-6-carboxamida	480.2

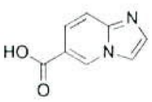
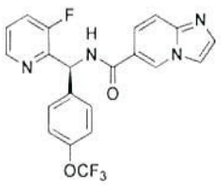
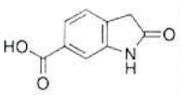
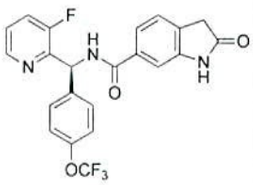
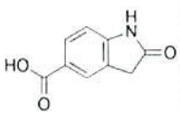
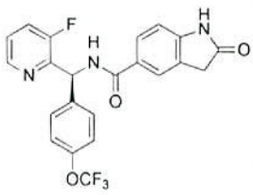
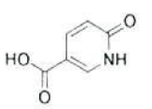
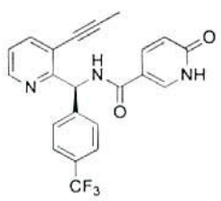
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
70	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida	430.1
71	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxoindolin-6-carboxamida	430.1
72	2			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxamida	392.1
73	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-carboxamida	446.1
74	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-(N-metilsulfamoil)-benzamida	468.0

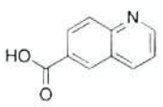
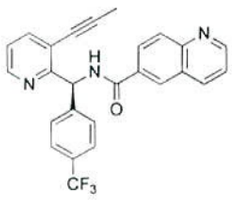
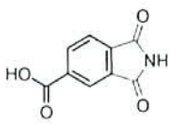
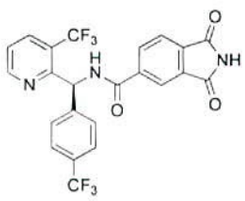
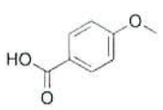
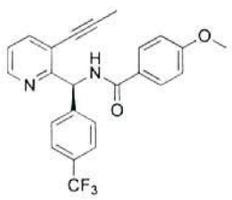
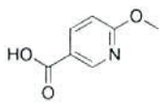
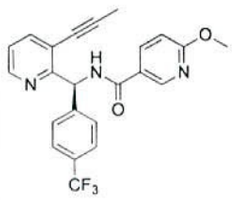
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
75	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-carboxamida	446.1
76	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-5-carboxamida	432.0
77	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-8-carboxamida	446.1
78	2			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-6-carboxamida	432.2

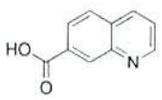
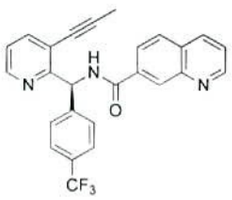
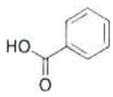
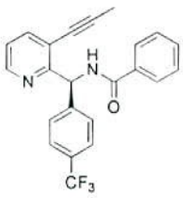
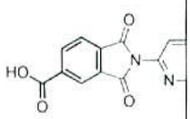
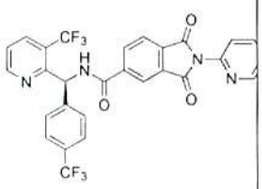
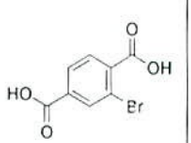
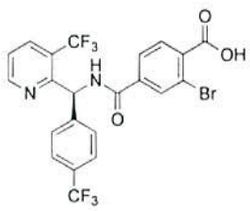
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
79	8			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-5-carboxamida	448.1
80	8			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-6-carboxamida	448.1
81	8			(*S*)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-carboxamida	462.0
82	44			2,2,2-trifluoro-acetato de (*S*)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida	388.1

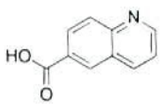
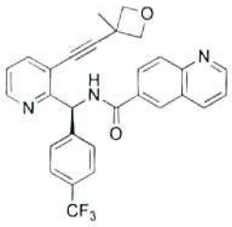
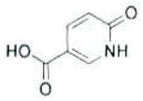
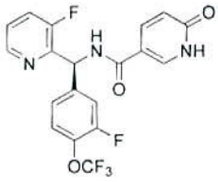
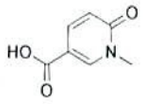
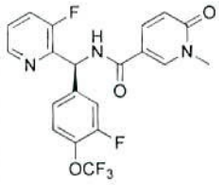
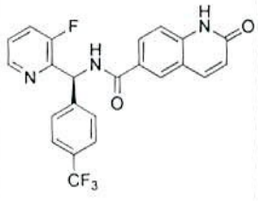
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
83	44			2,2,2-trifluoro-acetato de (*S*)-1-metil-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	402.2
84	44			(*S*)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-5-carboxamida	428.1
85	44			(*S*)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-carboxamida	442.1

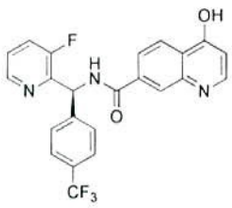
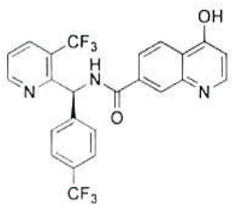
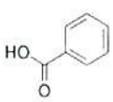
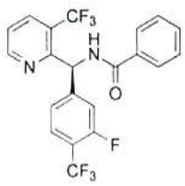
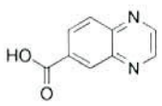
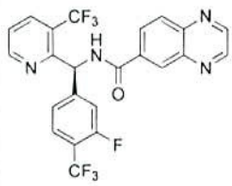
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
86	2			(*S*)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida	415.1
87	1			(*S*)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida	465.0
88	8			(*S*)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida	431.1

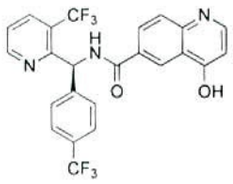
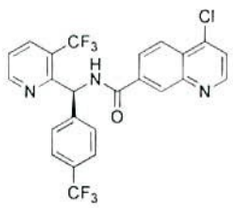
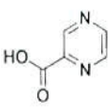
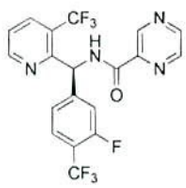
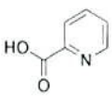
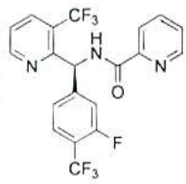
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
89	8			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida	431.1
90	8			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metil)-2-oxoindolin-6-carboxamida	446.1
91	8			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida	446.1
92	47			(S)-6-oxo-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	412.1

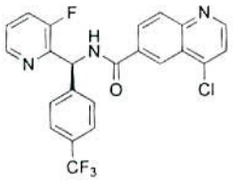
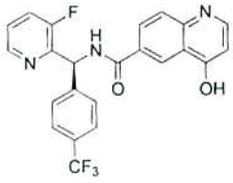
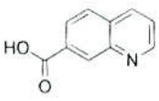
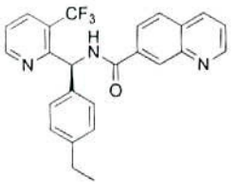
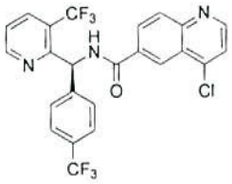
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
93	47			(S)-N-((3-(prop-1-in-1-il)-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida	446.2
94	1			(S)-1,3-dioxo-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)isoindolin-5-carboxamida	494.1
95	47			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-4-metoxi-N-((3-(prop-1-in-1-il)-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-benzamida	425.2
96	47			(S)-6-metoxi-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-nicotinamida	426.2

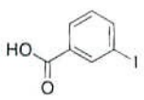
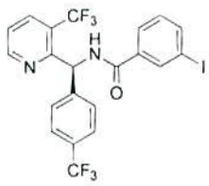
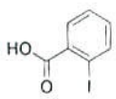
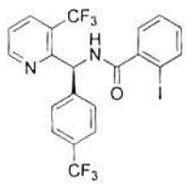
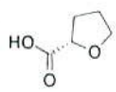
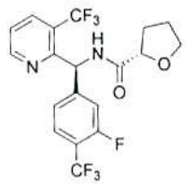
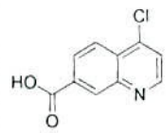
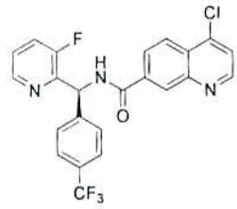
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
97	47			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida	446.2
98	47			(S)-N-((3-(prop-1-in-1-il)-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)benzamida	395.1
99	1			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-1,3-dioxo-2-(piridin-2-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isoindolin-5-carboxamida	571.1
100	1			Ácido (S)-2-bromo-4-(((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-carbamoil)-benzoico	549.0

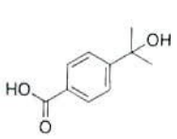
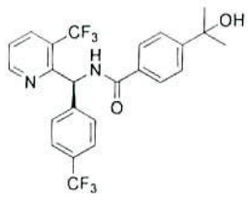
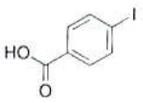
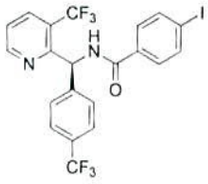
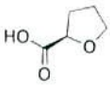
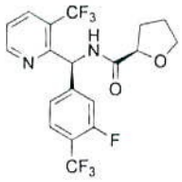
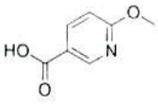
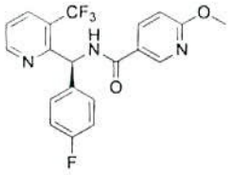
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
101	48			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-N-((3-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida	502.2
102	6			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida	425.9
103	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	439.9
104	2	57		(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-carboxamida	441.8

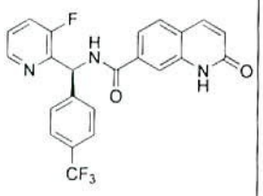
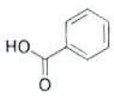
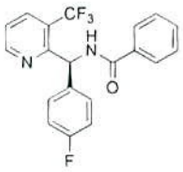
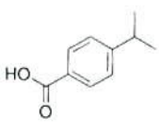
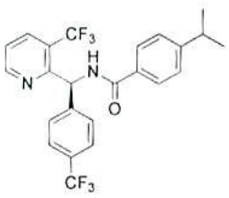
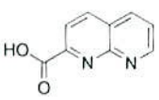
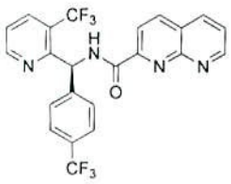
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
105	2	58		2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-hidroxiquinolin-7-carboxamida	441.8
106	1	58		(2,2,2-trifluoro-acetato de S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	491.6
107	7			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)benzamida	443.0
108	7			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-quinoxalina-6-carboxamida	494.9

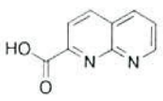
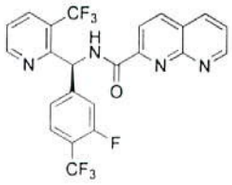
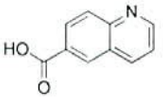
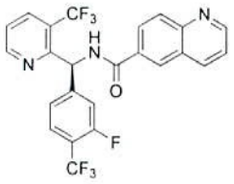
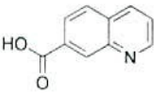
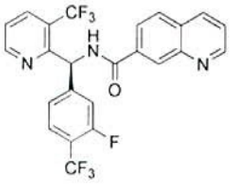
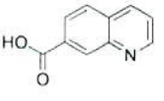
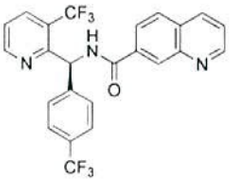
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
109	1	55		2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-6-carboxamida	491.6
110	1	59		2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-4-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida	509.6
111	7			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)pirazina-2-carboxamida	445.0
112	7			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-picolinamida	443.9

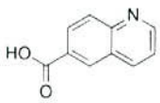
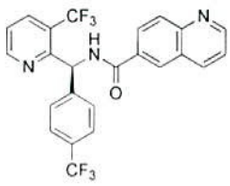
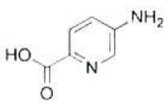
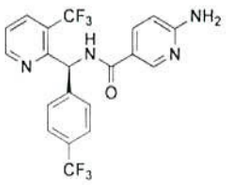
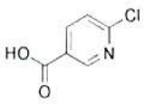
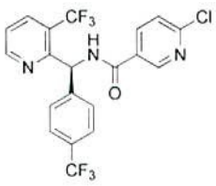
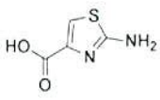
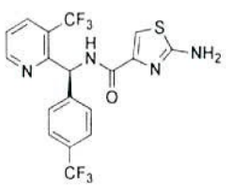
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
113	2	56		2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-4-cloro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida	459.6
114	2	55		2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-hidroxiquinolin-6-carboxamida	441.8
115	29			(S)-N-((4-etilfenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida	436.1
116	1	56		2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-4-chloro-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-6-carboxamida	509.6

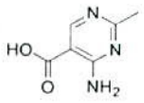
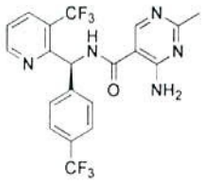
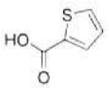
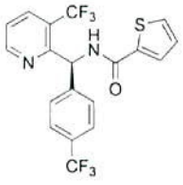
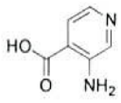
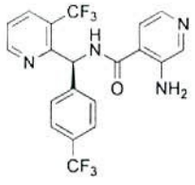
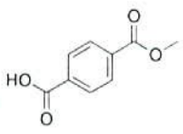
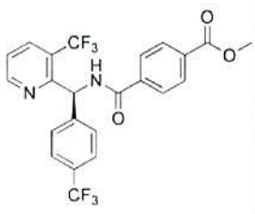
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
117	1			(S)-3-yodo-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	550.5
118	1			(S)-2-yodo-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	550.5
119	7			(S)-N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)THF-2-carboxamida	437.0
120	2			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-4-cloro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida	459.6

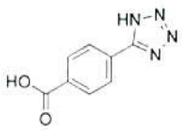
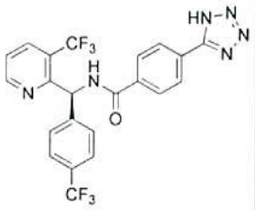
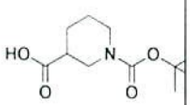
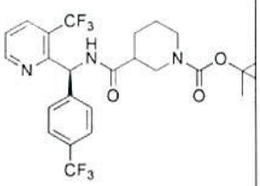
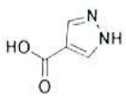
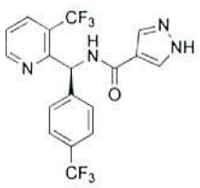
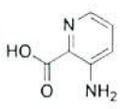
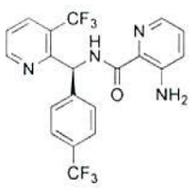
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
121	1			(S)-4-(2-hidroxipropan-2-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)benzamida	483.0
122	1			(S)-4-yodo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)benzamida	550.5
123	7			(R)-N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)THF-2-carboxamida	437.0
124	27			(S)-N-((4-fluoro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-6-metoxinicotinamida	406.1

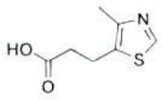
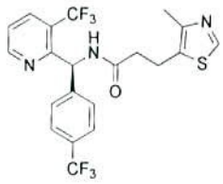
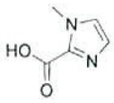
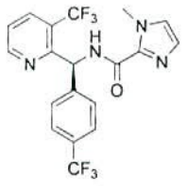
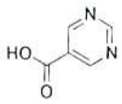
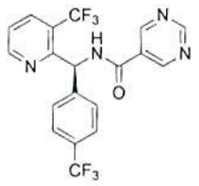
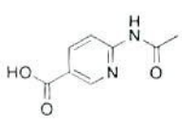
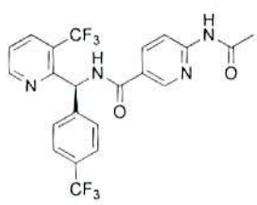
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
125	2	60		(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-carboxamida	441.8
126	27			(S)-N-((4-fluorofenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	375.1
127	1			(S)-4-isopropil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	485.0
128	1			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1,8-naftiridina-2-carboxamida	476.9

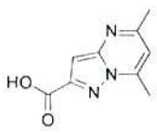
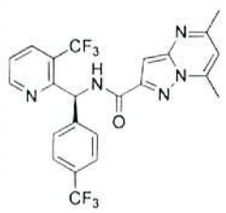
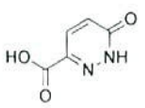
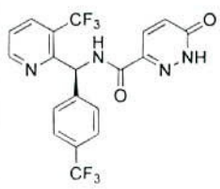
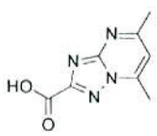
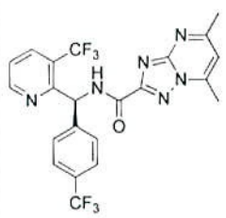
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
129	7			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1,8-naftiridina-2-carboxamida	494.9
130	7			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-6-carboxamida bis (2,2,2-trifluoro-acetato)	494.0
131	7			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	494.0
132	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida	476.0

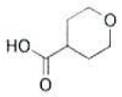
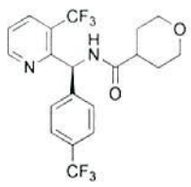
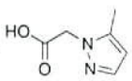
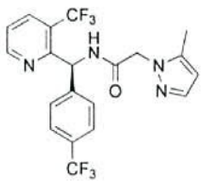
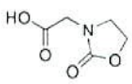
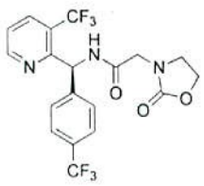
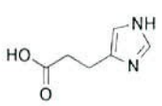
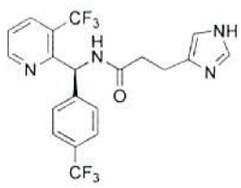
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
133	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-6-carboxamida	476.0
134	1			(S)-6-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-nicotinamida	441.0
135	1			(S)-6-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-nicotinamida	460.0
136	1			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-2-amino-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)tiazol-4-carboxamida	446.9

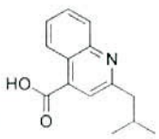
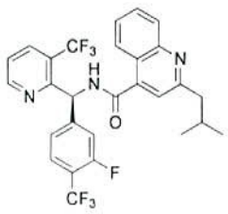
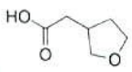
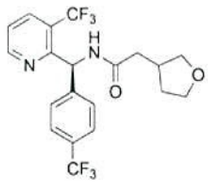
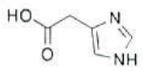
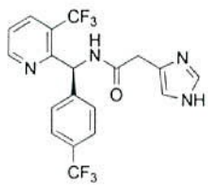
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
137	1			(S)-4-amino-2-metil-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)pirimidina-5-carboxamida	456.0
138	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)tiofeno-2-carboxamida	430.9
139	1			(S)-3-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-isonicotinamida	441.0
140	1			4-(((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-carbamoil)-benzoato de (S)-metilo	482.9

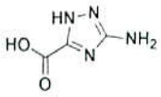
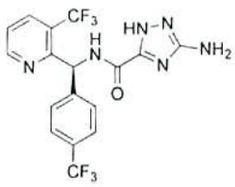
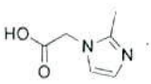
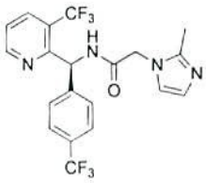
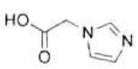
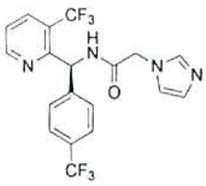
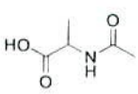
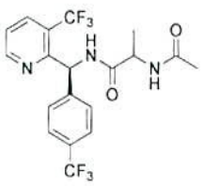
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
141	1			(S)-4-(1H-tetrazol-5-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	493.0
142	1			3-(((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)carbamoil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	554.0 (M+Na)
143	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirazola-4-carboxamida	415.0
144	1			(S)-3-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-picolinamida	441.0

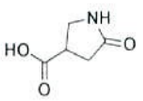
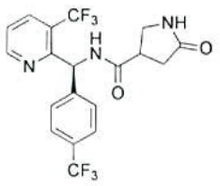
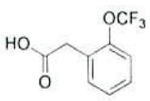
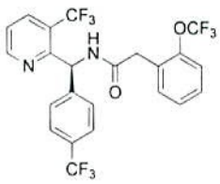
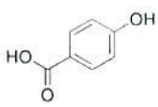
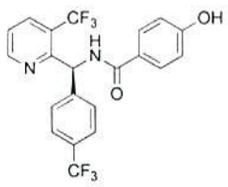
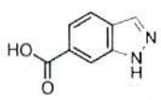
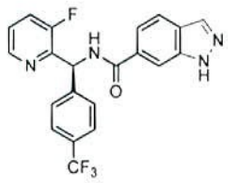
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
145	1			(S)-3-(4-metiltiazol-5-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)propanamida	474.0
146	1			(S)-1-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1H-imidazola-2-carboxamida	429.0
147	1			(S)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirimidina-5-carboxamida	427.0
148	1			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-6-acetamido-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida	482.9

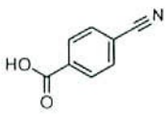
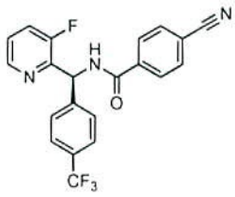
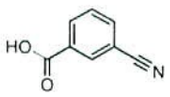
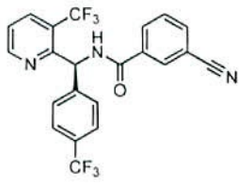
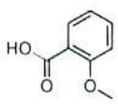
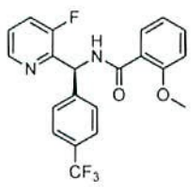
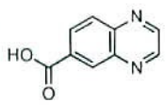
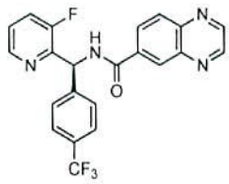
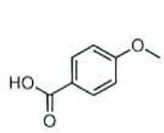
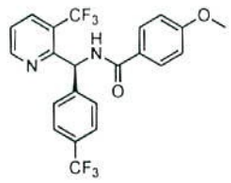
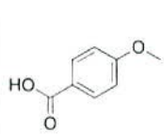
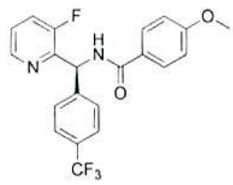
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
149	1			(S)-5,7-dimetil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida	494.0
150	1			(S)-6-oxo-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1,6-dihidro-piridazina-3-carboxamida	443.0
151	1			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-5,7-dimetil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida	495.0

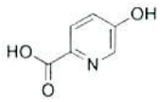
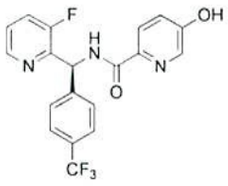
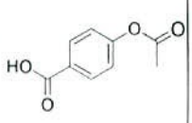
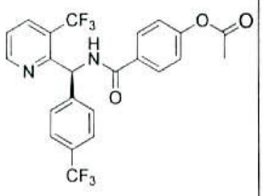
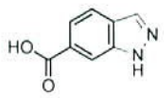
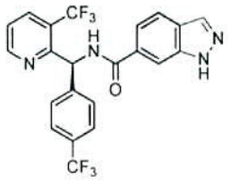
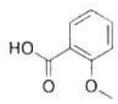
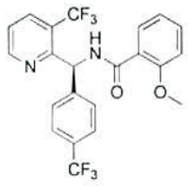
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
152	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	433.0
153	1			(S)-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)acetamida	443.0
154	1			(S)-2-(2-oxooxazolidin-3-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)acetamida	448.0
155	1			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-3-(1H-imidazol-4-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)propanamida	443.0

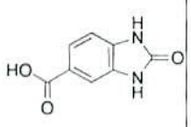
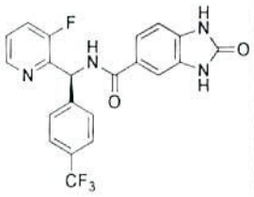
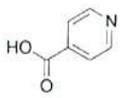
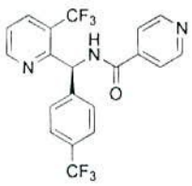
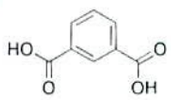
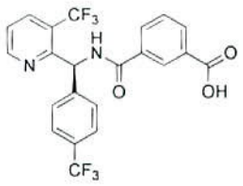
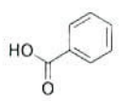
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
156	7			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-2-isobutil-quinolin-4-carboxamida bis (2,2,2-trifluoro acetato)	550.0
157	1			2-(THF-3-il)-N-((S)-(4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida	433.0
158	1			(S)-2-(1H-imidazol-4-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida	429.0

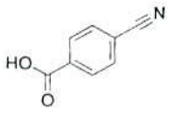
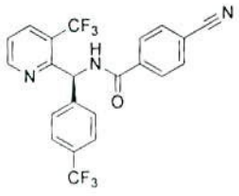
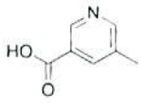
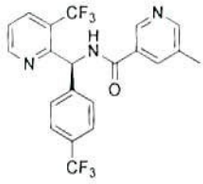
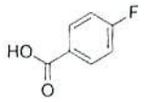
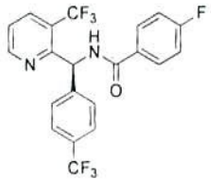
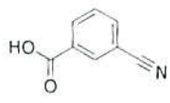
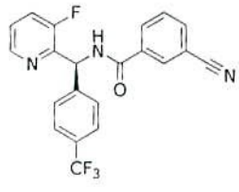
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
159	1			(S)-3-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida	431.0
160	1			(S)-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)acetamida	443.0
161	1			2,2,2-trifluoro-acetato de (S)-2-(1H-imidazol-1-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)acetamida	428.9
162	1			2-acetamido-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)propanamida	434.0

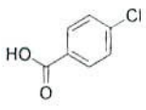
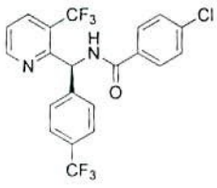
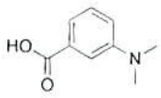
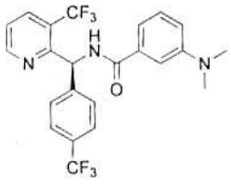
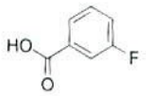
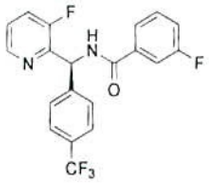
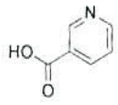
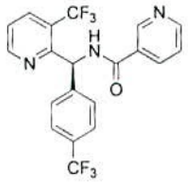
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
163	1			5-oxo-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-pirrolidina-3-carboxamida	432.0
164	1			(S)-2-(2-(trifluoro-metoxi)fenil)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida	523.0
165	1			(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-	441.0
166	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-1H-indazol-6-carboxamida	415.1

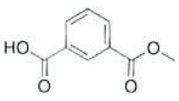
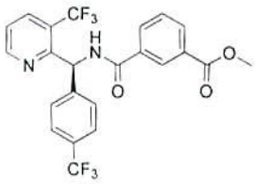
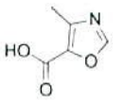
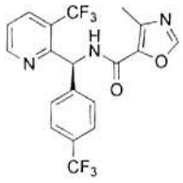
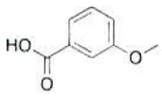
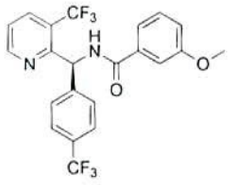
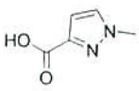
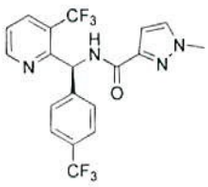
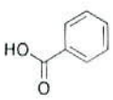
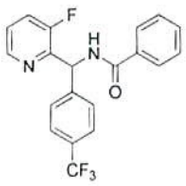
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
167	2			(S)-4-ciano-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-benzamida	400.1
168	1			(S)-3-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)be	450.0
169	2			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metoxibenzamida	405.2
170	2			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinoxalina-6-carboxamida	427.1
171	1			(S)-4-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)benzamida	455.1
172	2			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-metoxibenzamida	405.0

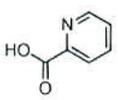
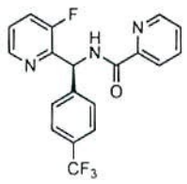
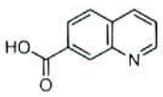
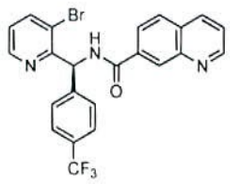
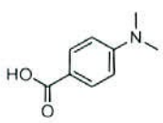
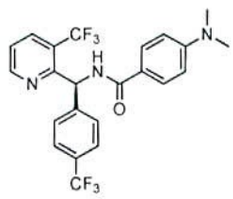
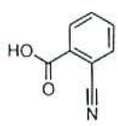
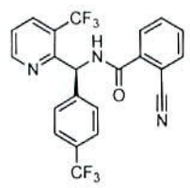
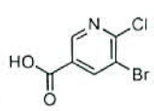
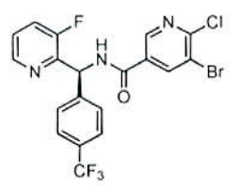
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
173	2			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-5-hidroxipico-linamida	392.1
174	1			(S)-4-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)carbamoil)-fenil acetato	483.0
175	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-indazol-6-carboxamida	465.0
176	1			(S)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)benzamida	455.1

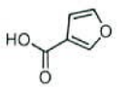
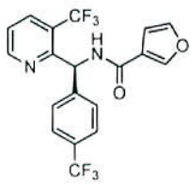
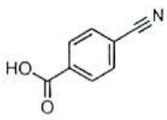
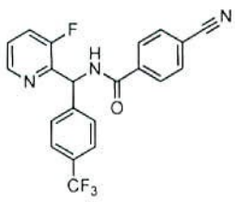
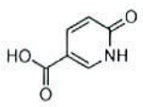
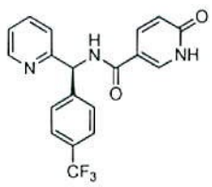
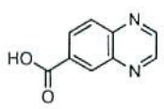
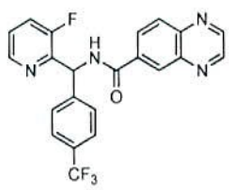
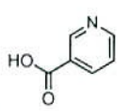
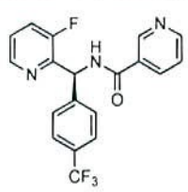
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
177	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	431.1
178	1			(S)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isonicotinamida	426.0
179	1			Ácido (S)-3-(((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-carbamoil)-benzoico	469.1
180	2			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-benzamida	375.2

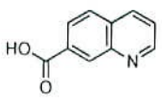
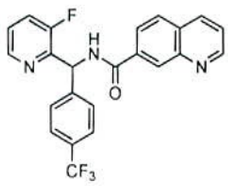
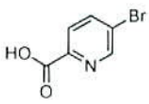
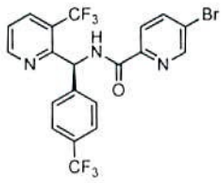
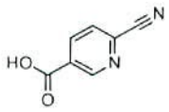
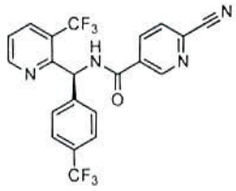
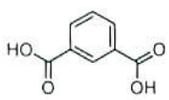
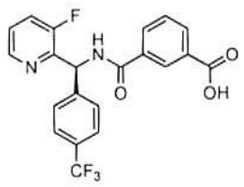
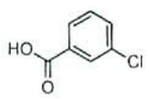
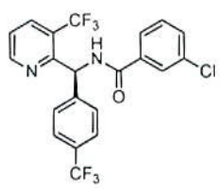
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
181	1			(S)-4-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	450.0
182	1			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-5-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida	440.1
183	1			(S)-4-fluoro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	443.1
184	2			(S)-3-ciano-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)benzamida	400.1

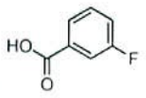
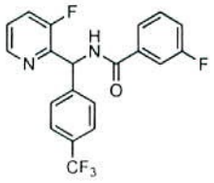
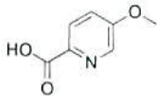
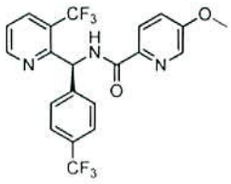
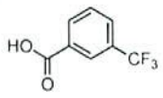
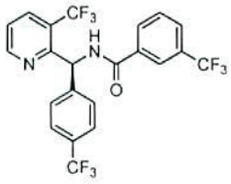
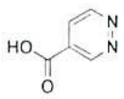
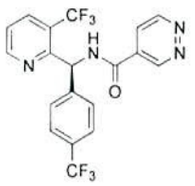
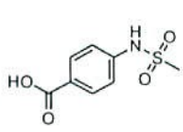
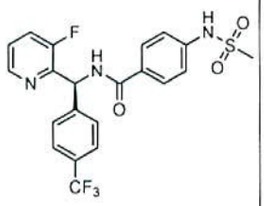
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
185	1			(S)-4-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	459.0
186	1			(S)-3-(dimetilamino)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	468.2
187	2			(S)-3-fluoro-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)benzamida	393.0
188	1			(S)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida	426.0

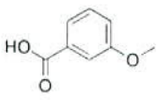
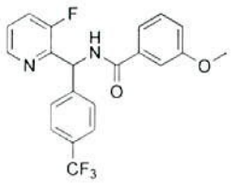
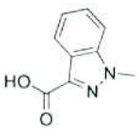
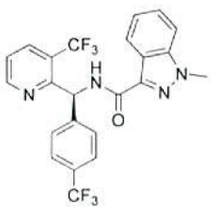
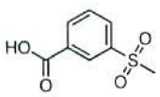
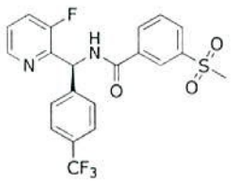
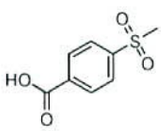
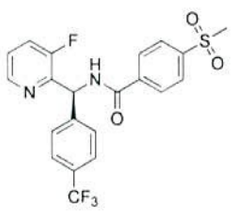
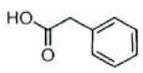
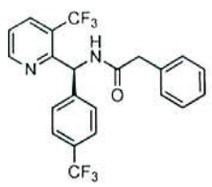
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
189	1			3-({(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)carbamoil)-benzoato de (S)-metilo	483.0
190	1			(S)-4-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)oxazol-5-carboxamida	430.1
191	1			(S)-3-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	455.1
192	1			(S)-1-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida	429.2
193	2a			N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-benzamida	375.0

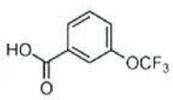
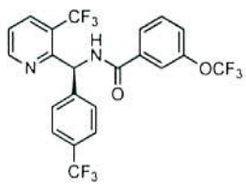
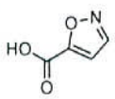
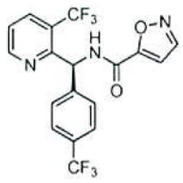
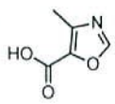
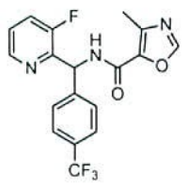
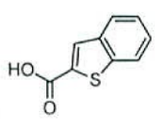
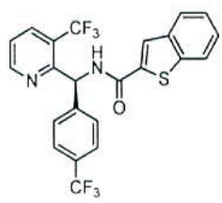
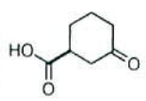
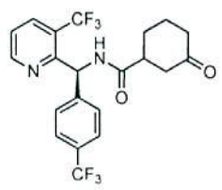
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
194	2			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-picolinamida	376.1
195	44			(S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida	486.0, 488.0
196	1			(S)-4-(dimetilamino)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	468.1
197	1			(S)-2-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)benzamida	450.0
198	2			(S)-5-bromo-6-cloro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-nicotinamida	488.0, 490.0

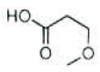
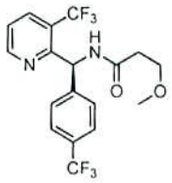
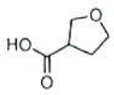
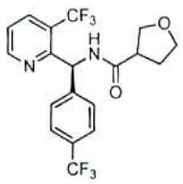
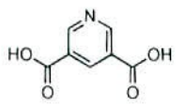
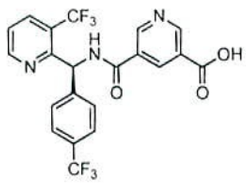
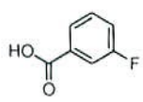
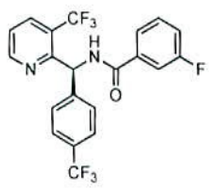
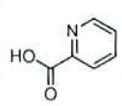
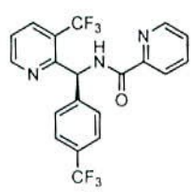
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
199	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)furan-3-carboxamida	415.1
200	2a			4-ciano-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)benzamida	400.1
201	54			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	374.1
202	2a			N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinoxalina-6-carboxamida	427.1
203	2			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-nicotinamida	376.1

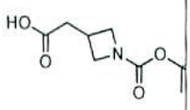
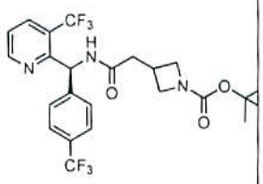
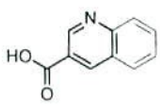
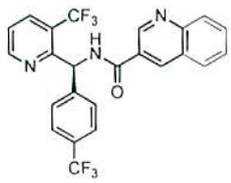
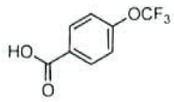
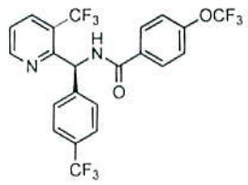
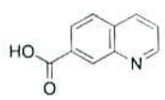
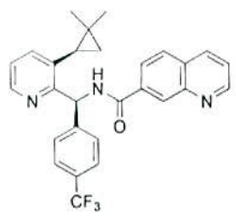
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
204	2a			N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinolin-7-carboxamida	426.2
205	1			(S)-5-bromo-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-picolinamida	505.0, 507.0
206	1			(S)-6-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-nicotinamida	451.1
207	1			Ácido (S)-3-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)carbamoil)-benzoico	419.1
208	1			(S)-3-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)benzamida	460.1

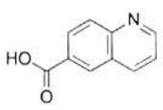
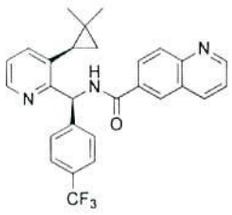
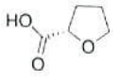
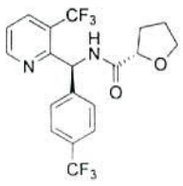
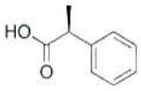
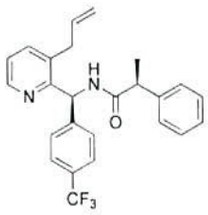
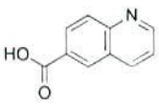
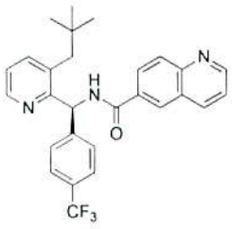
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
209	2a			3-fluoro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)benzamida	393.0
210	1			(S)-5-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-picolinamida	456.0
211	1			(S)-3-(trifluoro-metil)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)benzamida	493.1
212	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)piridazina-4-carboxamida	427.1
213	2			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-(metil sulfonamido)-benzamida	468.0

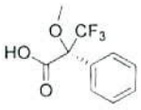
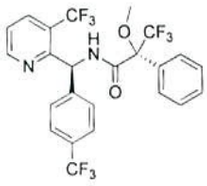
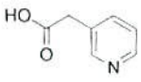
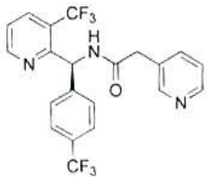
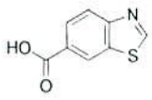
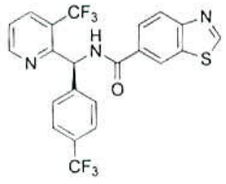
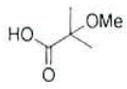
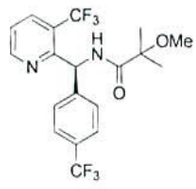
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
214	2a			N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-metoxibenzamida	405.0
215	1			(S)-1-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-indazol-3-carboxamida	479.1
216	2			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-(metilsulfonil)-benzamida	453.0
217	2			(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-(metilsulfonil)-benzamida	453.0
218	1			(S)-2-fenil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)acetamida	439.1

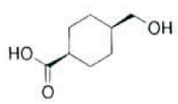
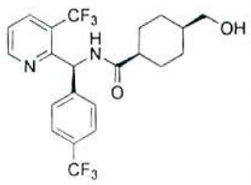
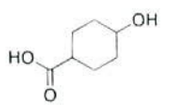
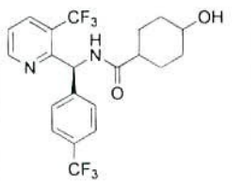
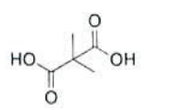
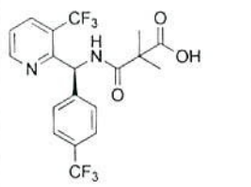
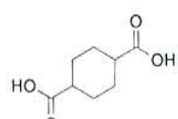
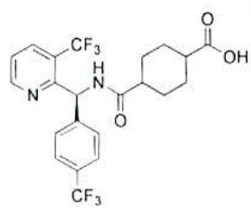
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
219	1			(S)-3-(trifluoro-metoxi)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)benzamida	509.1
220	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)isoxazol-5-carboxamida	416.1
221	2a			N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-metiloxazol-5-carboxamida	380.1
222	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzo[b]tiofen-2-carboxamida	481.1
223	1			3-oxo-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)ciclohexan carboxamida	445.1

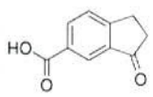
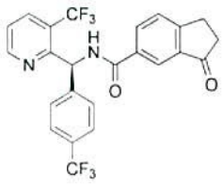
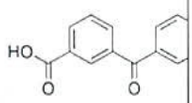
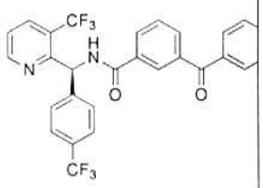
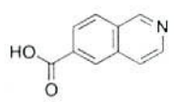
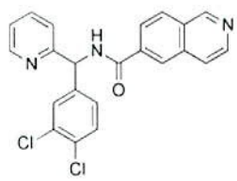
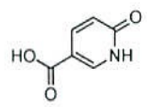
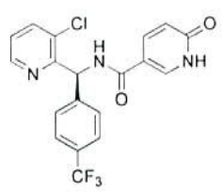
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
224	1			(S)-3-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)propanamida	407.1
225	1			N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)THF-3-carboxamida	419.1
226	1			Ácido (S)-5-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)carbamoil)-nicotinico	470.1
227	1			(S)-3-fluoro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)benzamida	443.1
228	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-picolinamida	426.0

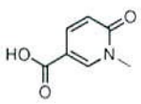
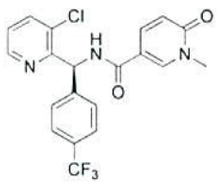
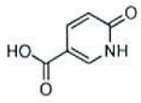
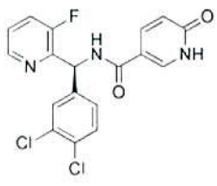
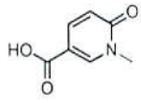
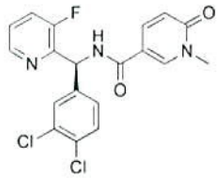
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
229	1			3-(2-oxo-2-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)amino)-etil)azetidina-1-carboxilato de (S)-tert-butilo	462.0 (M-tBu)
230	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-3-carboxamida	476.1
231	1			(S)-4-(trifluoro-metoxi)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)benzamida	509.1
232	49			N-((S)-(3-((R)-2,2-dimetilciclopropil)piridin-2-il)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida	476.0

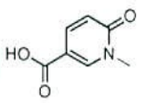
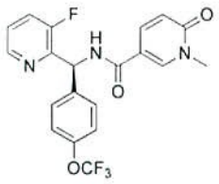
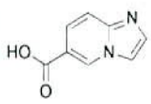
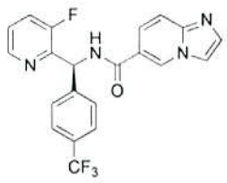
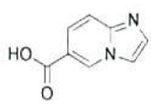
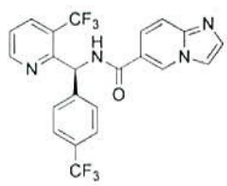
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
233	49			N-((S)-(3-((R)-2,2-dimetilciclopropil)piridin-2-il)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida	476.0
234	1			(S)-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)THF-2-carboxamida	419.0
235	50			(S)-N-((S)-(3-alilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-2-fenilpropanamida.	425.0
236	51			(S)-N-((3-neopentilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil) metil)-quinolin-6-carboxamida	478.0

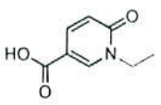
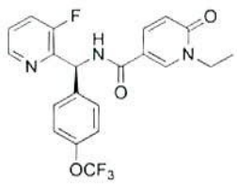
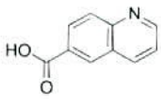
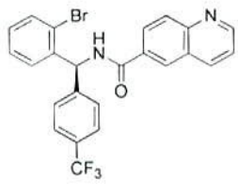
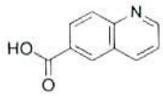
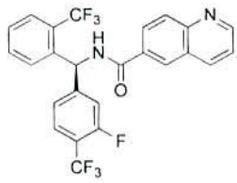
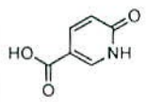
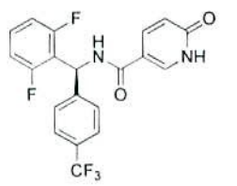
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
237	1			3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-N-((S)-(4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)propanamida	537.0
238	1			(S)-2-(piridin-3-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)acetamida	440.0
239	1			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzo[d]tiazol-6-carboxamida	481.9
240	1			(S)-2-metoxi-2-metil-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)propanamida	421.0

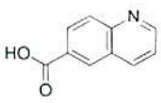
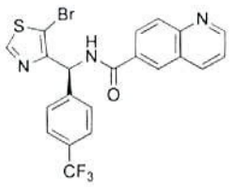
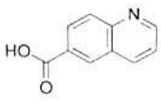
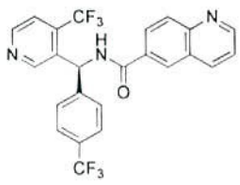
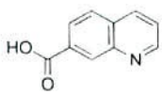
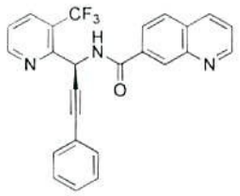
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
241	1			(1s,4R)-4-(hidroximetil)-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)ciclohexan carboxamida	461.0
242	1			(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)ciclohexan carboxamida	447.0
243	1			Ácido (S)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)amino)-propanoico	434.9
244	1			Ácido (S)-4-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)carbamoil)-ciclohexan carboxílico	475.0

# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
245	1			(S)-3-oxo-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxamida	479.0
246	1			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-3-benzoil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida	529.0
247	52			bis-clorhidrato de N-((3,4-diclorofenil)-(piridin-2-il)-metil)-isoquinolin-6-carboxamida	409,0 , 410.0
248	35			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3-cloropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	407.7

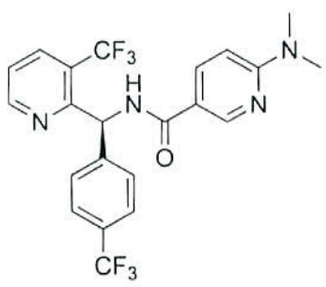
# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
249	35			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3-cloropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida	421.9
250	36			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3,4-diclorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida	391.7
251	36			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3,4-diclorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	405.8

# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
252	8			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	422.1
253	2			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida	415.2
254	1			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida	465.1

# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
255	8			(S)-1-etil-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	436.1
256	37			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((2-bromofenil)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinolin-6-carboxamida	484.9, 486.9
257	38			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)(2-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinolin-6-carboxamida	493.0
258	39			(S)-N-((2,6-difluorofenil)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida	408.8

# Ejemplo	Amina	Estructura del ácido	Estructura del producto	Nombre del producto	MS M+H
259	40			2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((5-bromotiazol-4-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida	491.8 493.9
260	42			(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(4-(trifluorometil)-piridin-3-il)-metil)quinolin-6-carboxamida bis (2,2,2-trifluoroacetato)	476.0
261	41			(S)-N-(3-fenil-1-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)quinolin-7-carboxamida	432.0

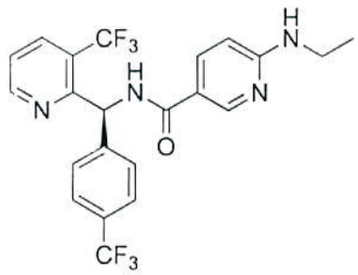
Ejemplos Adicionales



Ejemplo 262: (S)-6-(Dimetilamino)-N-((4-

(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)nicotinamida

Un recipiente de reacción para microondas de vidrio se cargó con (S)-6-cloro-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)nicotinamida (50 mg, 0.109 mmol, ejemplo 135), DMF (1 mL), y dietilamina 2 M en THF (0.054 mL, 0.109 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un Iniciador Biotage a 100°C por 30 minutos. Esto se repitió a 150°C por 30 minutos en un tiempo hasta que la LC-MS indica el consumo completo del material de partida. El producto de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Shimadzu) en una columna Phenomenex Gemini (5 micrones, C18, 110 Å, Axia, 100x30 mm) eluyendo a 45 mL/min con un gradiente lineal de 20% hasta 70% MeCN (TFA al 0.1%) en agua (TFA al 0.1%) durante 20 minutos. Las fracciones deseadas se vaciaron en Na_2CO_3 al 10% y se extrajeron con DCM (3 X 5 mL). Las capas DCM combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre $MgSO_4$, y concentraron in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 8.86 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.45 (dd, J = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.14 (s, 6H) MS (ESI ion pos.) *m/z*: 469.0 (M+H).



Ejemplo 263: (S)-6-(Etilamino)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)nicotinamida

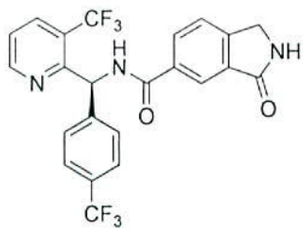
Un recipiente de reacción para microondas de vidrio se cargó con (S)-6-cloro-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)nicotinamida (50 mg, 0.109 mmol, ejemplo 135), THF (1 mL), y etilamina 2 M en THF (0.054 mL, 0.109 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un Iniciador Biotage a 100°C por 30 minutos. Esto se repitió a 150°C por 30 minutos en un tiempo hasta que la LC-MS indica el consumo completo del material de partida. El producto de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Shimadzu) en una columna Phenomenex Gemini (5 micrones, C18, 110 Å, Axia, 100x30 mm) eluyendo a 45 mL/min con un gradiente lineal de 20% hasta 70% MeCN (TFA al 0.1%) en agua (TFA al 0.1%) durante 20 minutos para dar 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-(etilamino)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)nicotinamida como un sólido blanco después de liofilización. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 10.41 (br. s., 1H), 8.93 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.12 - 8.39 (m, 3H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.63

(m, 5H), 6.71 - 6.86 (m, 2H), 3.25 - 3.49 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H) MS (ESI ion pos.) *m/z*: 469.0 (M+H).

Ejemplo 264: (S)-N-((3-Fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metoxipirimidin-5-carboxamida

A una solución de ácido 2-metoxipirimidin-5-carboxílico (80 mg, 0.519 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.435 mmol) en tolueno (3 mL) se agregó DPPA (0.19 mL, 0.882 mmol). La reacción se agitó a 80°C por 2 horas. El diclorohidrato de (S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina (167 mg, 0.487 mmol) se agregó entonces como un sólido en una porción. Después de 24 horas, la reacción se concentró in vacuo y el residuo se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se aplica cromatografía a través de una columna de gel de sílice previamente empacada Redi-Sep® (12 g), eluyendo con 0% hasta 80% EtOAc en hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm 9.02 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.77 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.66

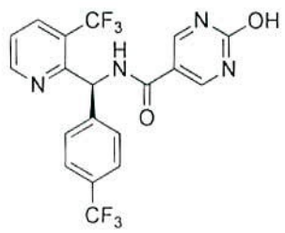
(d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H) MS (ESI ion pos.) *m/z*: 407.0 (M+H).



Ejemplo 265: (S)-3-Oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida

A un matraz de fondo redondo de 25 mL que contiene clorhidrato de (S)-(4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (Intermediario 1) (120 mg, 0.336 mmol) se agregó tolueno (3 mL). La mezcla resultante se agitó a ta por 2 min. En este momento, se agregaron carbonato de sodio (143 mg, 1.346 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (3.89 mg, 6.73 µmol), acetato de paladio (II) (1.5 mg, 6.7 µmol) y 6-bromo-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (71.3 mg, 0.336 mmol) al matraz. El recipiente de reacción se mojó con argón y luego se deja bajo 1.0 atm de gas de monóxido de carbono (de una botella de lectura, en la campana). El matraz se calentó hasta 85 °C durante la noche, filtró a través de agente de filtro marca Celite®, y eluye con EtOAc. La purificación por HPLC de fase inversa, y concentración de las fracciones que contiene da la (S)-3-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-

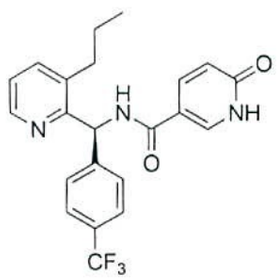
metil)isoindolin-5-carboxamida como un sólido espumoso amarillo. ^{1}H RMN (300MHz , $CDCl_3$): δ ppm 8.92 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.60 - 7.56 (m, 5 H), 7.46 - 7.48 (m, 2 H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 480.1 (M+H).



Ejemplo 266: **(*S*)-2-Hidroxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)pirimidin-5-carboxamida**

Un matraz de fondo redondo de 25 mL que contiene una suspensión de (S)-2-metoxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)pirimidin-5-carboxamida (Ejemplo 44) (0.094 g, 0.206 mmol) y yoduro de sodio, anhidro (0.129 g, 0.861 mmol) en MeCN anhidro (3.5 mL) se trató con clorotrimetilsilano, se vuelve a destilar (0.130 mL, 1.028 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta por 17.5 h. La reacción se concentró en el evaporador rotatorio lo que resulta en un residuo gomoso que se tomó en DCM (55 mL), H_2O (25 mL), y tiosulfato de sodio acuoso al 10% (20 mL). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y después de extracción vigorosa la capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio anhidro, y concentró para proporcionar el producto. El

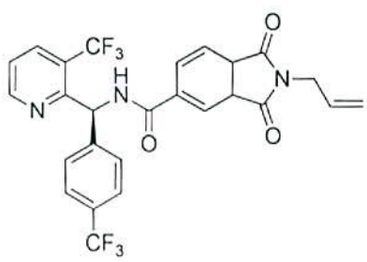
producto de esta manera obtenido se disolvió en DMSO/MeOH(1/1) (3.5 mL) y cargó en un sistema Gibson HPLC para purificación usando un gradiente MeCN / H_2O / TFA al 0.1 % y columna Phenomenex™ Gemini Axia-5µ C-18 (150 x 30 mm). El solvente se removió de las fracciones puras en el Genevac™ y el producto resultante se disolvió en MeOH (3 mL), concentró en el GenevacTM, y secó bajo alto vacío para proporcionar la (*S*)-2-hidroxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)pirimidin-5-carboxamida como un sólido blanco amorfo. ^{1}H RMN (400MHz , DMSO-d_6) δ ppm 9.30 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.93 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 8.80 (s, 2 H), 8.27 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.75-7.70 (m, 2 H), 7.64 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1 H), 7.56-7.50 (m, 2 H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 443.1 (M+H).



Ejemplo 267: (S)-6-Oxo-N-((3-propilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

A un matraz de fondo redondo de 250 mL que contiene (S)-6-oxo-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 94) (50 mg, 0.122 mmol), se agregaron EtOAc (50

mL) y MeOH (10 mL). La mezcla resultante se agita entonces a 23 °C por 2 min. En este momento, se agregó Pd/C (10%, 50 mg) y hidrógeno se burbujeó a través del recipiente de reacción por 15 min, y la reacción se agitó bajo 1.0 atm de hidrógeno por 3 h, filtró a través de una almohadilla de Celite™, eluye con EtOAc (150 mL), y concentró para dar el ((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)-metil)carbamato de (S)-tert-butilo como un sólido blanco espumoso. ^{1}H RMN (300MHz , $CDCl_3$) δ ppm 13.03 (br. s., 1 H), 8.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 8.53 (dd, *J* = 1.5, 4.7 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.95 (dd, *J* = 2.6, 9.6 Hz, 1 H), 7.62 - 7.41 (m, 5 H), 7.33 - 7.20 (m, 1 H), 6.60 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 2.73 - 2.57 (m, 1 H), 2.56 - 2.39 (m, 1 H), 1.87 (br. s., 1 H), 1.68 - 1.48 (m, 1 H), 1.47 - 1.30 (m, 1 H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 416.2 (M+H).

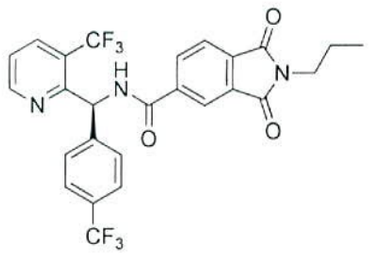


Ejemplo 268: (S)-2-Alil-1,3-dioxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida

A un matraz en forma de pera de 25 mL se agregó ácido 1,3-dioxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carboxílico sólido (200 mg, 1.041 mmol) y alilamina (234 µL, 3.12 mmol, 3 eq)

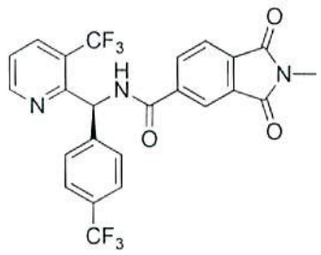
por medio de una jeringa. El tolueno (2 mL) y AcOH (1 mL) se agregaron por medio de jeringas y el matraz se puso a reflujo por 12 h. El matraz se permitió enfriar y luego se sometió a un trabajo DCM (75 mL) y HCl (1N, 50 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron con sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El residuo de esta manera obtenido se secó azeotrópicamente con tolueno (2x, 5 mL) y heptano (2 x 5 mL). El residuo resultante se colocó en un alto vacío por 3 para dar el ácido 2-alil-1,3-dioxoisoindolin-5-carboxílico.

El ácido 2-alil-1,3-dioxoisoindolin-5-carboxílico se acopló entonces con Intermediario 1 usando los métodos generales descritos anteriormente para la reacción de acoplamiento de amida (Tabla 2) para proporcionar el compuesto del título, (S)-2-alil-1,3-dioxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-metil)isoindolin-5-carboxamida como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300MHz , $CDCl_3$) δ ppm 8.93 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 8.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.30 - 8.21 (m, 2 H), 8.11 - 8.02 (m, 1 H), 7.98 - 7.89 (m, 1 H), 7.64 - 7.46 (m, 5 H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 5.99 - 5.75 (m, 1 H), 5.34 - 5.15 (m, 2 H), 4.31 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 534.1 (M+H).



Ejemplo 269: (S)-1,3-Dioxo-2-propil-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-isoindolin-5-carboxamida.

A un matraz de fondo redondo de 50 mL que contiene (S)-2-alil-1,3-dioxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida (Ejemplo 276) (160 mg, 0.300 mmol) se agregó EtOAc (15 mL). La mezcla resultante se agitó a 23 °C por 2 min. En este momento, Pd/C (10%, 50 mg) se agregó e hidrógeno se burbujeó a través de la mezcla por 10 min. La mezcla de reacción luego se dejó bajo 1 atm de hidrógeno por 1 h. El sólido se filtró completamente en una almohadilla de Celite™ y eluye con EtOAc (75 mL). El solvente se evaporó para dar (S)-1,3-dioxo-2-propil-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300MHz , $CDCl_3$) δ ppm 8.93 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 8.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.30 - 8.19 (m, 2 H), 8.11 - 8.01 (m, 1 H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.64 - 7.45 (m, 5 H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.68 (t, *J* = 1.0 Hz, 2 H), 1.72 (sxt, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 536.2 (M+H).

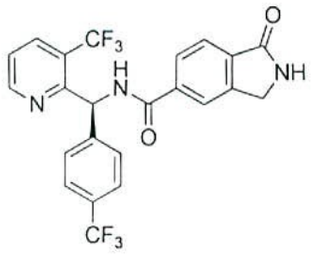


Ejemplo 270: **(S)-2-Metil-1,3-dioxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida.**

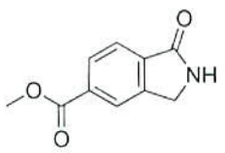
A un vial para microondas se agregó ácido 1,3-dioxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carboxílico (200 mg, 1.041 mmol), THF (2 mL) y metilamina (THF 2.0M, 2.0 mL). El matraz se irradió en un microondas a 100 °C por 5 min. En este momento, AcOH (glacial, 0.4 mL) y una porción adicional de metilamina (THF 2.0M, 2.0 mL) se agregaron, y el matraz se colocó en el microondas a 100 °C por 2 h. El matraz se permitió enfriar y luego se seca azeotrópicamente (tolueno, 3 x 5 mL). El matraz se colocó bajo un alto vacío por 12 h para proporcionar ácido 2-metil-1,3-dioxoisoindolin-5-carboxílico que se usó directamente en la reacción de acoplamiento amida sin purificación adicional.

El ácido 2-alil-1,3-dioxoisoindolin-5-carboxílico se acopló entonces con el Intermediario 1 usando los métodos generales descritos anteriormente para la reacción de acoplamiento de amida (Tabla 2) para proporcionar el compuesto del título, la (S)-2-metil-1,3-dioxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-metil)isoindolin-5-carboxamida como un sólido blanco. ^{1}H

RMN (300MHz , $CDCl_3$) δ ppm 8.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 8.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 8.31 - 8.20 (m, 2 H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.65 - 7.42 (m, 5 H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 508.1 (M+H).



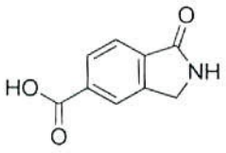
Ejemplo 271: (S)-1-Oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida.



Etapa 1. **1-oxoisoindolin-5-carboxilato de metilo.**

A un matraz de fondo redondo de 25 mL que contiene 5-bromo-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (500 mg, 2.36 mmol), se agregó TEA. La mezcla resultante se agitó entonces a 23 °C por 2 min. En este momento, MeOH (954 µL, 23.58 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (54.6 mg, 0.094 mmol)(Xantphos) y acetato de paladio (II) (10.59 mg, 0.047 mmol) se agregaron al matraz. La mezcla de reacción se mojó entonces con argón y luego con monóxido de carbono. El matraz se equipó con un septo de hule y un globo de monóxido de carbono se insertó a través del septo. El

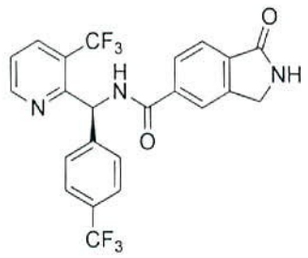
matraz se agitó a 70 °C durante la noche bajo monóxido de carbono, se permitió enfriar, diluyó con EtOAc (50 mL) y filtró a través de Celite™ eluyendo con EtOAc (300 mL). El sólido restante en la almohadilla de Celite™ se lavó con DCM (200 mL) y DCM/MeOH (10:1)(150 mL) y los filtrados se concentraron para dar un sólido verde pálido (800 mg). Una porción de este material se tomó en la siguiente reacción sin purificación adicional.



Etapa 2. **Ácido 1-oxoisoindolin-5-carboxílico.**

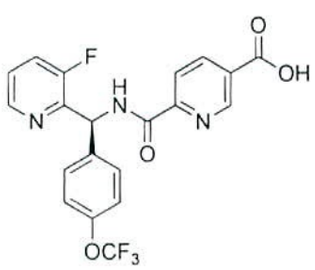
A un matraz de fondo redondo de 100 mL que contiene 1-oxoisoindolin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 1.046 mmol) se agregó THF (6 mL) y H_2O (2 mL) la mezcla se agitó a 23 °C por 2 min. En este momento, se agregó monohidrato de hidróxido de litio (87 µL, 3.14 mmol) y el matraz se calentó suavemente en un bloque de aluminio por 5 min. El sólido se queda en la solución y la LC/MS muestra la formación del producto. Los contenidos de la reacción se vaciaron en HCl (1 M, 15 mL) y se extrajo con DCM (15 mL). Se forma una emulsión, las capas se separan, y se forma un sólido blanco en el límite de las capas y se pega al emudo de separación. Este material se colectó, disolvió en MeOH, y concentró. Después del secado bajo alto vacío por 2 h, el ácido 1-oxoisoindolin-5-carboxílico de esta manera

obtenido se tomó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional.



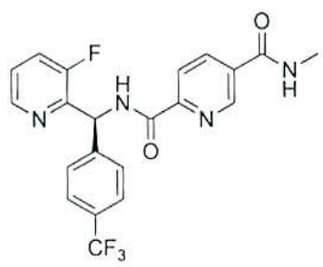
Etapa 3. **(S)-1-Oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida.**

El ácido 1-oxoisoindolin-5-carboxílico se acopló entonces con el Intermediario 1 usando los métodos generales descritos anteriormente para la reacción de acoplamiento de amida (Tabla 2) para proporcionar el compuesto del título, (S)-1-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida, como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz , $CDCl_3$) δ ppm 8.92 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 8.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 8.09 - 7.99 (m, 2 H), 7.97 - 7.88 (m, 2 H), 7.65 - 7.53 (m, 5 H), 7.51 (dd, *J* = 4.9, 7.8 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H). MS (ESI pos.ion) *m/z*:480.2 (M+H).



Ejemplo 272: ácido (S)-6-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)carbamoil)nicotínico.

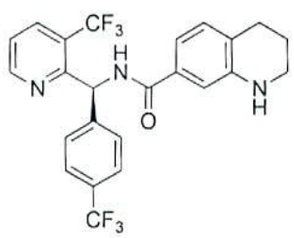
A un matraz de fondo redondo de 150 mL que contiene 6-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-carbamoil)nicotinato de (S)-metilo (250 mg, 0.556 mmol) (preparado usando el procedimiento de acoplamiento general Tabla 2 con el Intermediario 1 y ácido 5-((metilperoxi)-carbonil)picolínico se agregaron THF (6 mL) y H_2O (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 23 °C por 2 min. En este momento, el monohidrato de hidróxido de litio (61.8 µL, 2.23 mmol) se agregó y la reacción se agitó por 3 h. El volumen del solvente se evaporó para dar un sólido espumoso que se aceita. El residuo se disolvió en AcOH (8 mL). La solución se purificó por HPLC de fase inversa y las fracciones que contienen producto se concentran para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300MHz , $CDCl_3$) δ ppm 9.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.61 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 8.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.63 - 7.42 (m, 3 H), 7.39 (dd, *J* = 4.2, 8.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 6.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 436.2 (M+H).



Ejemplo 273: **(S)-N^2-((3-Fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)metil)-N^5-metilpiridin-2,5-dicarboxamida 2,2,2-**

trifluoroacetato.

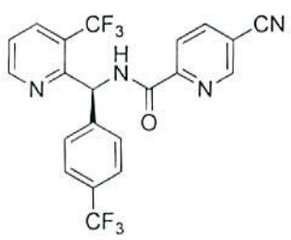
A un matraz de fondo redondo de 50 mL que contiene ácido (S)-6-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)carbamoil)nicotínico (Ejemplo 280) (86 mg, 0.205 mmol) se agregó DMF (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 23 °C por 2 min. En este momento, DIPEA (143 µL, 0.820 mmol), metilamina (2.0 M en THF, 103 µL, 0.205 mmol) y luego HATU (78 mg, 0.205 mmol) se agregaron al matraz. La reacción se agitó por 1 h y luego se purificó directamente por HPLC de fase inversa. Las fracciones puras se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 8.20 (s, 2 H), 7.60 (s, 4 H), 7.52 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.45 - 7.34 (m, 1 H), 6.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.55 (br. s., 1 H), 3.07 (d, *J* = 4.5 Hz, 3 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 433.1 (M+H).



Ejemplo 274: (S)-N-((4-(Trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carboxamida

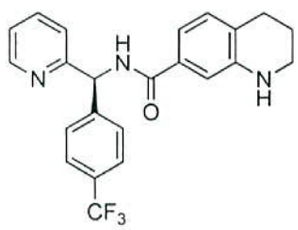
A una solución de (S)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)quinolin-7-carboxamida

(Ejemplo 132) (0.500 g, 1.052 mmol) en MeOH (6 mL) se agregó hidróxido de paladio, (20 % en peso Pd (base seca) en carbono, húmedo, tipo degussa) (0.148 g, 1.052 mmol). La mezcla resultante se agitó entonces a ta bajo H_2 durante la noche. La mezcla resultante se filtró a través de agente de filtro marca Celite® y el agente de filtro Celite® se lavó con MeOH (2 x 3 mL). Los filtrados combinados se concentraron y la mezcla se disolvió en DMSO (3 mL). La mezcla se purificó por HPLC preparativa (0%-100% MeCN TFA al 0.1%/H_2O TFA al 0.1%) para dar el producto deseado, el cual se disolvió en MeOH (2 mL). La solución se lavó a través de resina PL_HCO_3 MP-SPE y la resina se lavó con MeOH (2 x 2 mL). Los filtrados combinados se concentraron y secaron in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 8.94 (d, J=4.1 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.50 - 7.70 (m, 5 H), 6.94 - 7.02 (m, 3 H), 6.90 (s, 1 H), 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 2.78 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 1.86 - 1.99 (m, 2 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 480.2 (M+H).



Ejemplo 275: (S)-5-Ciano-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)picolinamida

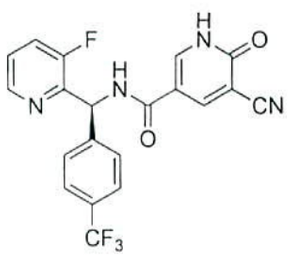
A una solución de (S)-5-bromo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)picolinamida (Ejemplo 205) (0.100 g, 0.198 mmol) en DMF (1.3 mL) se agregó cianuro de zinc (0.050 mL, 0.793 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.023 g, 0.020 mmol). La mezcla resultante se sometió a una irradiación de microondas a 140 °C por 20 min. La mezcla se purificó entonces por HPLC preparativa (0%-100% MeCN TFA al 0.1%/H_2O TFA al 0.1%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 8.95 - 9.06 (m, 2 H), 8.39 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1 H), 8.21 - 8.32 (m, 2 H), 7.57 - 7.70 (m, 5 H), 6.89 (s, 1 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 451.1 (M+H).



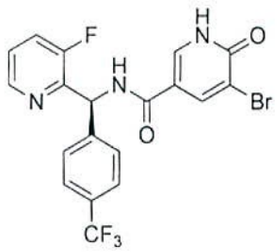
Ejemplo 276: (S)-N-(Piridin-2-il(4-(trifluorometil)fenil)-metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxamida

A una solución de (S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)quinolin-7-carboxamida (Ejemplo 195) (0.130 g, 0.267 mmol) en MeOH (0.8 mL) y EtOAc (0.800 mL) se agregó hidróxido de paladio, (20 % en peso Pd (base seca) en carbono, húmedo) (0.019 g, 0.134 mmol). La mezcla resultante se agitó entonces a ta bajo H_2 (globo) durante

la noche. La mezcla se filtró entonces a través de un agente de filtro marca Celite® y el agente de filtro Celite® se lavó con MeOH (2 x 3 mL). Los filtrados combinados se concentraron, y el residuo se disolvió en MeOH (1 mL). La solución se purificó por HPLC preparativa (0%-100% MeCN TFA al 0.1%/H_2O TFA al 0.1%) para dar el producto deseado, el cual se disolvió en MeOH (1 mL). La solución se lavó a través de PL_HCO_3 MP-SPE y la resina se lavó con MeOH (2 x 1 mL). Los filtrados combinados se concentraron y secaron in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 8.59 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.84 (td, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 2 H), 7.54 - 7.60 (m, 2 H), 7.49 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1 H), 6.93 - 7.07 (m, 3 H), 6.44 (s, 1 H), 3.25 - 3.30 (m, 2 H), 2.78 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 1.91 (dt, J=11.6, 6.0 Hz, 2 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 412.1 (M+H).

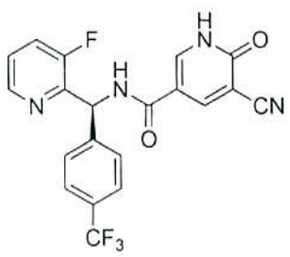


Ejemplo 277: (S)-5-Ciano-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



Step1. (S)-5-Bromo-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

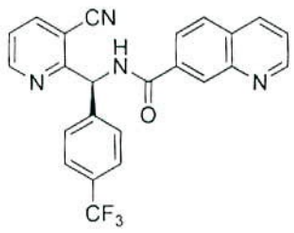
A una solución de HATU (0.332 g, 0.874 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido 5-bromo-6-hidroxinicotínico (0.191 g, 0.874 mmol) y DIPEA (0.406 mL, 2.331 mmol). La mezcla resultante se agitó entonces a ta por 5 min, luego se agregó clorhidrato de (S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina (Intermediario 2) (0.200 g, 0.583 mmol). La mezcla se agitó entonces a ta durante la noche. La mezcla se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un instrumento ISCO (0%-100% EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título como un aceite café.



Etapa 2. (S)-5-Ciano-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

A una solución de (S)-5-bromo-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidro-

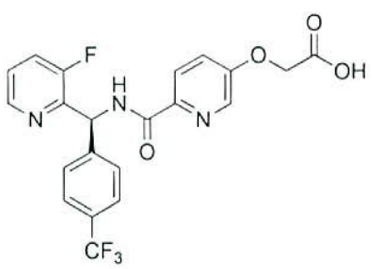
piridin-3-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) en DMF (0.5 mL) se agregó cianuro de zinc(II) (0.043 mL, 0.681 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.020 g, 0.017 mmol). La mezcla resultante luego se sometió a una irradiación por microondas a 130 °C por 30 min. Luego, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (0%-100% MeCN TFA al 0.1%/H_2O TFA al 0.1%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 8.63 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.55 - 7.73 (m, 6 H), 7.47 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 417.0 (M+H).



Ejemplo 278: (S)-N-((3-Cianopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)quinolin-7-carboxamida

A un vial para microondas se agregaron (S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)quinolin-7-carboxamida (Ejemplo 195) (0.100 g, 0.206 mmol), cianuro de zinc (0.026 mL, 0.411 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0.024 g, 0.021 mmol), y DMF (1.3 mL). La mezcla resultante luego se sometió una irradiación de microondas a 130 °C por 30 min. Luego se agregaron EtOAc (10 mL) y H_2O (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a ta

por 5 min. La capa orgánica se colectó, secó sobre $MgSO_4$ y concentró. El residuo se purificó entonces por HPLC preparativa (0%-100% MeCN TFA al 0.1%/H_2O TFA al 0.1%) para dar el producto deseado, el cual se disolvió en MeOH (1 mL). La solución se lavó a través de resina PL_HCO_3 MP-SPE y la resina se lavó con MeOH (2 x 1 mL). Los filtrados combinados se concentraron y secaron in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 8.98 (dd, J=4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.93 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.46 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.25 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.08 (s, 2 H), 7.70 - 7.81 (m, 4 H), 7.66 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=7.8, 4.9 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 433.1 (M+H).

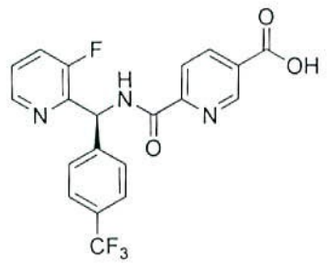


<u>Ejemplo 279:</u> ácido (S)-2-((6-(((3-Fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)piridin-3-il)oxi)-acético

A una solución de (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-hidroxipicolinamida (Ejemplo 173) (0.145 g, 0.371 mmol) en DCM (2 mL) y DMF (0.2 mL) se agregaron éster de t-butilo del ácido bromoacético (0.072 mL, 0.445 mmol) y carbonato de cesio (0.241 g, 0.741 mmol).

La mezcla resultante se agitó entonces a ta por 2 h. Luego, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con DCM (1 x 1 mL) y MeOH (1 x 1 mL). Los filtrados combinados se concentraron y secaron para dar el producto deseado, el cual se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

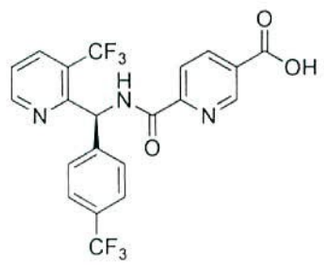
A una solución del 2-((6-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)piridin-3-il)oxi)-acetato de (S)-tert-butilo anterior en DCM (0.5 mL), se agregó TFA (0.550 mL, 7.40 mmol). La mezcla resultante se agitó entonces a ta por 1 h. La mezcla se concentró entonces y se agregó MeOH (1 mL). La mezcla se purificó por HPLC preparativa (0%-100% MeCN TFA al 0.1%/H_2O TFA al 0.1%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 8.55 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.59 - 7.72 (m, 5 H), 7.42 - 7.55 (m, 2 H), 6.68 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 450.2 (M+H).



Ejemplo 280: ácido (S)-6-(((3-Fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)nicotínico

A una solución del ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico (101 mg, 0.558 mmol) en DCM (4 mL) se agregó HATU (217 mg,

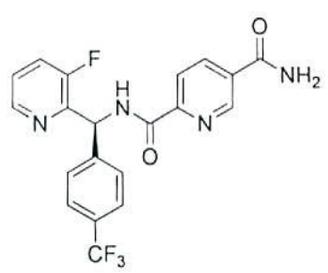
0.571 mmol) y DIPEA (0.20 mL, 1.148 mmol). Después de agitar por 30 min a ta, la reacción se trató con clorhidrato de (S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina (Intermediario 2) (125 mg, 0.364 mmol). Después de 16 h, la reacción se concentró in vacuo y luego se toma en THF (3 mL), MeOH (1 mL), y LiOH 1M (1 mL). La mezcla resultante se agitó a ta por 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se hace ácida con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Las capas de EtOAc combinadas se concentraron in vacuo y se aplica cromatografía a través de una columna de gel de sílice previamente empacada Redi-Sep® (4 g), eluyendo con 0% hasta 100% EtOAc en hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$:CD_3OD, 300 MHz) δ ppm 9.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.47 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.42 (t, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.27-7.32 (m, 1 H), 6.63 (s, 1H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 419.9 (M+H).



Ejemplo 281: ácido (S)-6-(((4-(Trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico

A una solución de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico

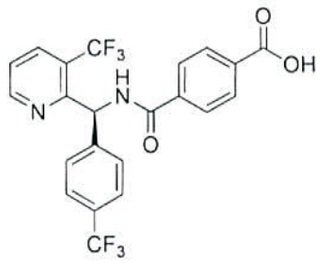
(70.7 mg, 0.390 mmol) y DIPEA (0.20 mL, 1.148 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron HATU (223 mg, 0.586 mmol) y clorhidrato de (S)-(4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (Intermediario 1) (125 mg, 0.390 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta 16 h. La mezcla se diluyó entonces con THF (10 mL), MeOH (3 mL), y LiOH 1M (2 mL). Después de 16 h adicionales, la reacción se concentró in vacuo, se toma en un mínimo de DMF y purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Shimadzu) en una columna Phenomenex Gemini™ (5 micrones, C18, 110 Å, Axia, 100x30 mm) eluyendo a 45 mL/min con un gradiente lineal de MeCN 20% hasta 90% (TFA al 0.1%) en H_2O (TFA al 0.1%) durante 10 minutos para dar el compuesto del título como un sólido blanco después de liofilización. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 9.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 8.97 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 8.47 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1 H), 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.46 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 469.9 (M+H).



Ejemplo 282: **(S)-N^2-((3-Fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-**

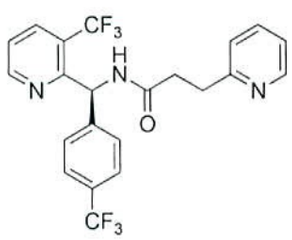
metil)fenil)metil)piridin-2,5-dicarboxamida

A una solución de ácido 5-cianopicolínico (93 mg, 0.628 mmol) en DCM (6 mL) se agregaron DIPEA (0.3 mL, 1.722 mmol) y HATU (247 mg, 0.650 mmol). La solución se agitó a ta. Después de 20 minutos, la reacción se trató con clorhidrato de (S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)metanamina (Intermediario 2) (115 mg, 0.426 mmol). Después de agitar por 16 h, la reacción se vació en H_2O (20 mL). La capa acuosa nuevamente se extrajo con DCM (10 mL). Las capas DCM combinadas se concentraron in vacuo y se toma en 3 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agitó a ta por 4 horas y luego se vació en 75 g de hielo. Después de agitar por 1 hora, la reacción se filtró, y los sólidos se enjuagaron con H_2O. Los sólidos se tomaron entonces en EtOAc (30 mL) y se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa de EtOAc se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 9.93 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 8.23-8.27 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.42 (td, J = 8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.27-7.35 (m, 1 H), 6.69 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1 H), 5.92 (br s, 2 H). MS (ESI ion pos.) m/z: 419.9 (M+H).



Ejemplo 283: **ácido (S)-4-(((4-(Trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil)benzoico**

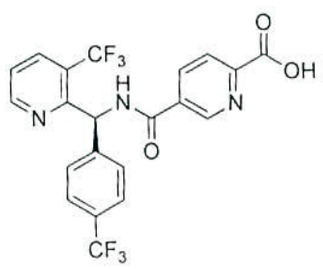
A una solución de 4-(((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil)benzoato de (S)-metilo (135 mg, 0.280 mmol, Ejemplo 140) y THF (7 mL):MeOH (3 mL) se agregó LiOH 1M (1 mL, 1.000 mmol). Después de 2 h, la reacción se concentró in vacuo. El sólido blanco opaco se tomó en un mínimo de DCM y eluye a través de una columna de gel de sílice previamente empacada Redi-Sep® (4 g) con EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ ppm 8.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.53-7.66 (m, 5 H), 6.93 (s, 1 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 469.0 (M+H).



Ejemplo 284: **(S)-3-(Piridin-2-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)propanamida**

A una solución de ácido 3-(piridin-2-il)propanoico (89

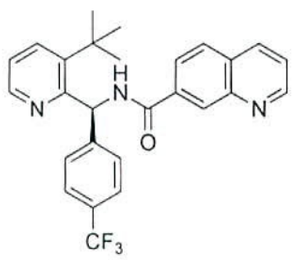
mg, 0.586 mmol, Oakwood) y DCM (4 mL) se agregaron CDI (95 mg, 0.586 mmol) y DIPEA (0.20 mL, 1.148 mmol). Después de 0.5 hora, la reacción se trató con una solución de clorhidrato de (S)-(4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (Intermediario 1) (125 mg, 0.390 mmol) en DCM (1.5 mL). La solución se agitó a ta. Después de 4 días, el producto resultante se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se aplica cromatografía a través de una columna de gel de sílice previamente empacada Redi-Sep® (4 g), eluyendo con 0% hasta 60% EtOAc en hexano, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 8.79 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.44-7.52 (m, 3 H), 7.34-7.43 (m, 3 H), 7.03-7.12 (m, 2 H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.11 (td, *J* = 6.7 & 2.5 Hz, 2 H), 2.74 (td, *J* = 7.2 & 2.5 Hz, 2 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 454.0 (M+H).



<u>Ejemplo 285</u>: 2,2,2-trifluoroacetato del ácido (S)-5-(((4-(Trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-metil)carbamoil)picolínico

A una solución de ácido 6-(metoxicarbonil)nicotínico (58.4 mg, 0.322 mmol) y DIPEA (0.20 mL, 1.148 mmol) en DMF

(2 mL) se agregaron HATU (178 mg, 0.468 mmol) y clorhidrato de (S)-(4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (Intermediario 1) (100 mg, 0.312 mmol). La solución se agitó a ta por 2 h. La solución se diluyó entonces con THF (10 mL), MeOH (3 mL), y LiOH 1M (2 mL). Después de 16 h adicionales, la reacción se concentró in vacuo, se toma en un mínimo de DMF y purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Shimadzu) en una columna Phenomenex Gemini™ (5 micrones, C18, 110 Å, Axia, 100x30 mm) eluyendo a 45 mL/min con un gradiente lineal de MeCN 20% hasta 90% (TFA al 0.1%) en H_2O (TFA al 0.1%) durante 10 minutos al compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 9.14 (s, 1 H), 8.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 8.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.46-7.63 (m, 5 H), 6.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 469.9 (M+H).

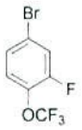
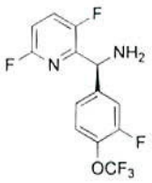
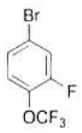
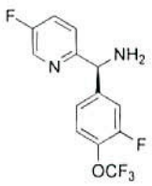
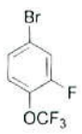
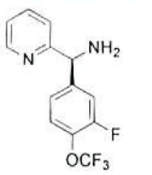
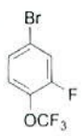
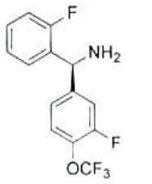
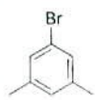
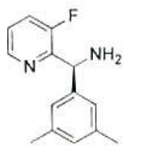


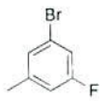
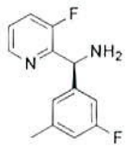
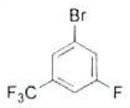
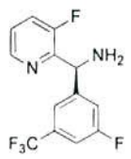
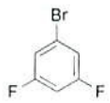
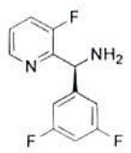
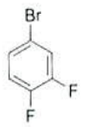
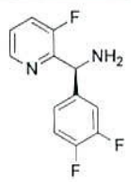
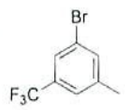
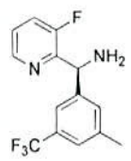
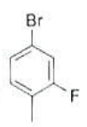
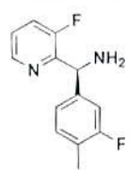
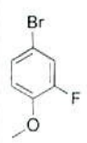
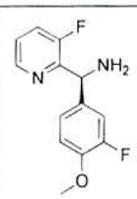
Ejemplo 286: (S)-N-((3-(tert-Butil)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)quinolin-7-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato

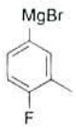
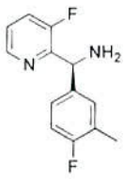
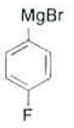
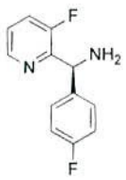
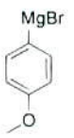
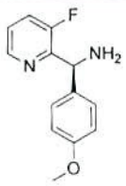
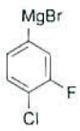
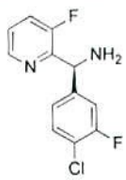
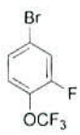
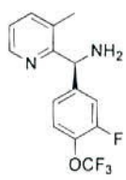
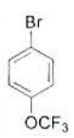
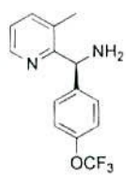
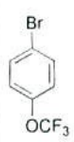
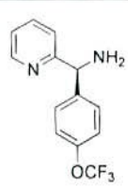
A una solución a -78 °C de (S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)quinolin-7-carboxamida

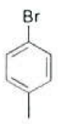
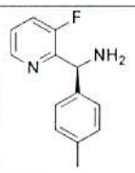
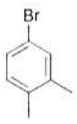
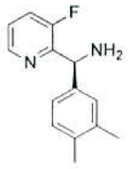
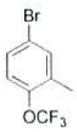
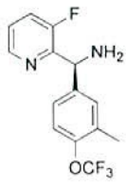
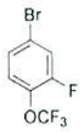
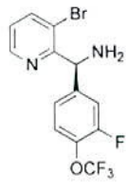
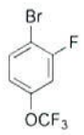
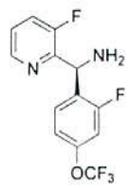
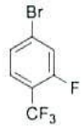
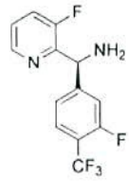
(97 mg, 0.199 mmol, Ejemplo 195) y THF (5 mL) se agregó *tert*-butillitio (1.7M en pentano, 0.35 mL, 0.595 mmol) gota a gota. Después de 30 segundos, la reacción se trató con acetona. Después de 1 min, la LC-MS muestra un pico nuevo con *m/z* = 466 (MH+), conversión ~20%. La reacción se trató con más *tert*-butillitio (0.1 mL) y se permite calentar lentamente hasta ta. Se organiza otra reacción a la misma escala y como se describe anteriormente. Las reacciones se combinaron y concentraron in vacuo. El residuo se tomó en MeOH (3 mL) y purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Shimadzu) en una columna Phenomenex Gemini™ (10 micrones, C18, 110 Å, Axia, 100x50 mm) eluyendo a 90 mL/min con un gradiente lineal de MeCN 20% hasta 90% (TFA al 0.1%) en H_2O (TFA al 0.1%) durante 10 minutos para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco después de liofilización. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 9.85 (s, 1 H), 9.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 8.79 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 8.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.69-7.82 (m, 3 H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.45-7.53 (m, 1 H), 6.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 1.67 (s, 9 H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 464.0 (M+H).

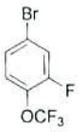
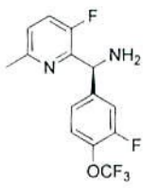
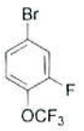
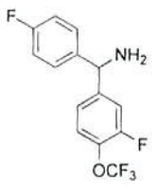
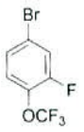
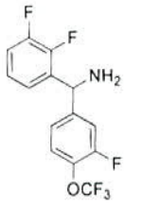
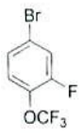
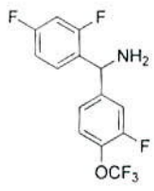
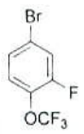
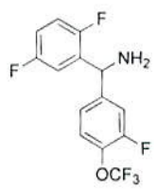
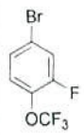
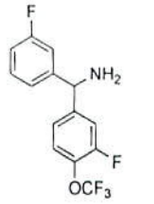
TABLA 3. Diarilmetanaminas adicionales preparadas de manera análoga al Esquema de reacción 5 y 6 (Intermediarios 61-97). A menos que se establezca de otra manera, todas las aminas en esta tabla son sales de clorohidrato.

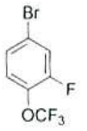
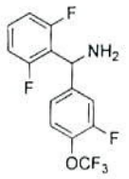
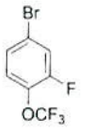
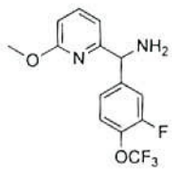
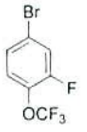
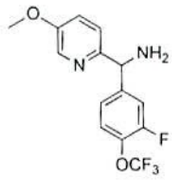
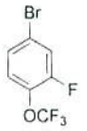
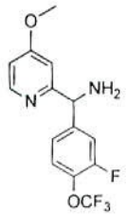
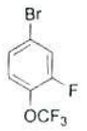
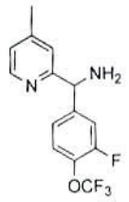
Inter-mediario	Método	Haluro de Arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula Mol. (P. Mol.)
61	A			(S)-(3,6-difluoro piridin-2-il)(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)fenil) metanamina	$C_{13}H_8F_6N_2O$ (322.21)
62	A			(S)-(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (5-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{13}H_9F_5N_2O$ (304.22)
63	A			(S)-(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (piridin-2-il)metanamina	$C_{13}H_{10}F_4N_2O$ (286.22)
64[1]	A			(S)-(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (2-fluorofenil) metanamina	$C_{14}H_{10}F_5NO$ (303.23)
65	C			(S)-(3,5-dimetilfenil) (3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{14}H_{15}FN_2$ (230.28)

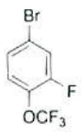
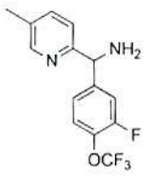
Inter-mediario	Método	Haluro de Arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula Mol. (P. Mol.)
66	C			(S)-(3-fluoro-5-metilfenil)(3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{13}H_{12}F_2N_2$ (234.24)
67	C			(S)-(3-fluoro-5-(trifluoro metil)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{13}H_9F_5N_2$ (288.22)
68	C			(S)-(3,5-difluorofenil)(3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{12}H_9F_3N_2$ (238.21)
69	C			(S)-(3,4-difluorofenil)(3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{12}H_9F_3N_2$ (238.21)
70	C			(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(3-metil-5-(trifluoro metil)fenil) metanamina	$C_{14}H_{12}F_4N_2$ (284.25)
71	A			(S)-(3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{13}H_{12}F_2N_2$ (234.24)
72	A			(S)-(3-fluoro-4-metoxifenil)(3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{13}H_{12}F_2N_2O$ (250.24)

Inter-mediario	Método	Haluro de Arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula Mol. (P. Mol.)
73	B			(S)-(4-fluoro-3-metilfenil)(3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{13}H_{12}F_2N_2$ (234.24)
74	B			(S)-(4-fluorofenil)(3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{12}H_{10}F_2N_2$ (220.22)
75	B			(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-metoxifenil) metanamina	$C_{13}H_{13}FN_2O$ (232.25)
76	B			(S)-(4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{12}H_9ClF_2N_2$ (254.66)
77	A			(S)-(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-metil piridin-2-il)metanamina	$C_{14}H_{12}F_4N_2O$ (300.25)
78	A			(S)-(3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro metoxi)fenil) metanamina	$C_{14}H_{13}F_3N_2O$ (282.26)
79	A			(S)-piridin-2-il(4-(trifluoro metoxi)fenil) metanamina	$C_{13}H_{11}F_3N_2O$ (268.23)

Inter-mediario	Método	Haluro de Arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula Mol. (P. Mol.)
80	A			(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(p-tolil) metanamina	$C_{13}H_{13}FN_2$ (216.25)
81	A			(S)-(3,4-dimetilfenil) (3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{14}H_{15}FN_2$ (230.28)
82	A			(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(3-metil-4-(trifluoro metoxi)fenil) metanamina	$C_{14}H_{12}F_4N_2O$ (300.25)
83	A			(S)-(3-bromopiridin-2-il)(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) metanamina	$C_{13}H_9BrF_4N_2O$ (365.12)
84	A			(S)-(2-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{13}H_9F_5N_2O$ (304.22)
85	A			(S)-(3-fluoro-4-(trifluoro metil)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metanamina	$C_{13}H_9F_5N_2$ (288.22)

Inter-mediario	Método	Haluro de Arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula Mol. (P. Mol.)
86	A			(S)-(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro-6-metilpiridin-2-il):metanamina	$C_{14}H_{11}F_5N_2O$ (318.24)
87[2]	A			(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (4-fluorofenil) metanamina	$C_{14}H_{10}F_5NO$ (303.23)
88[2]	A			(2,3-difluorofenil) (3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) metanamina	$C_{14}H_9F_6NO$ (321.22)
89[2]	A			(2,4-difluorofenil) (3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) metanamina	$C_{14}H_9F_6NO$ (321.22)
90[2]	A			(2,5-difluorofenil) (3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) metanamina	$C_{14}H_9F_6NO$ (321.22)
91[2]	A			(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluorofenil) metanamina	$C_{14}H_{10}F_5NO$ (303.23)

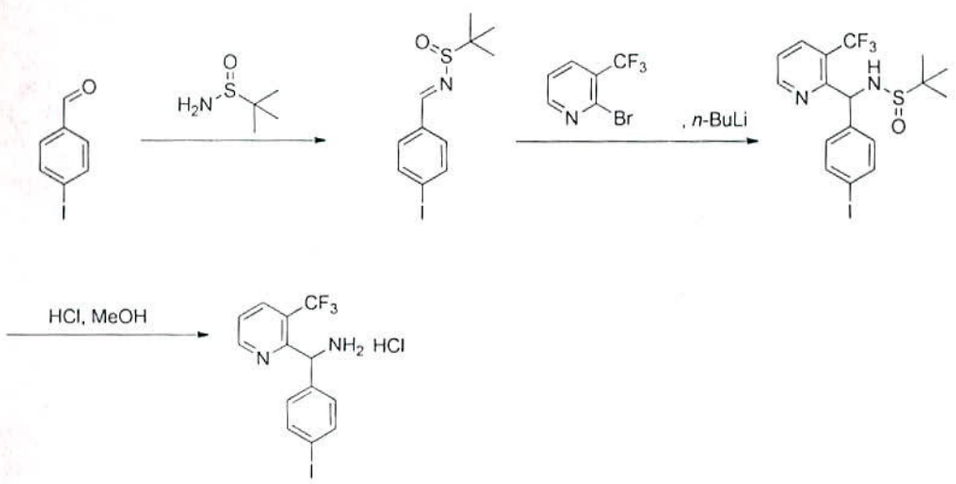
Inter-mediario	Método	Haluro de Arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula Mol. (P. Mol.)
92[2]	A			(2,6-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) metanamina	$C_{14}H_9F_6NO$ (321.22)
93[2]	A			(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(6-metoxipiridin-2-il)metanamina	$C_{14}H_{12}F_4N_2O_2$ (316.25)
94[2]	A			(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(5-metoxipiridin-2-il)metanamina	$C_{14}H_{12}F_4N_2O_2$ (316.25)
95[2]	A			(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(4-metoxipiridin-2-il)metanamina	$C_{14}H_{12}F_4N_2O_2$ (316.25)
96[2]	A			(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(4-metilpiridin-2-il)metanamina	$C_{14}H_{12}F_4N_2O$ (300.25)

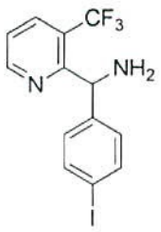
Inter-mediario	Método	Haluro de Arilo o Grignard en Etapa 2	Estructura	Nombre	Fórmula Mol. (P. Mol.)
97[2]	A			(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(5-metilpiridin-2-il)metanamina	$C_{14}H_{12}F_4N_2O$ (300.25)

[1]Preparado empleando (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida en la primera etapa (Esquema de reacción 5). Para invertir la estereoquímica observada en la química de sulfonilimina Ellman observada con sustratos de 2-piridilo, ver Kuduk, S.D.; DiPardo, R. M.; Chang, R. K.; Ng, C.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* 6641-6643.

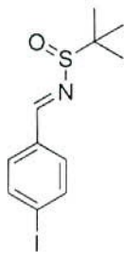
[2] Preparado empleando 2-metilpropan-2-sulfinamida racémica en la primera etapa (Esquema de reacción 5)

Esquema de reacción 14



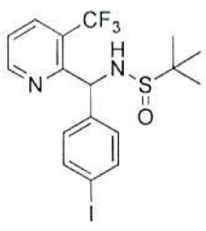


Intermediario 98: clorhidrato de (4-yodofenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina



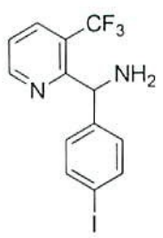
Etapa 1. **(E)-N-(4-yodobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

A una solución de 4-(yodo)benzaldehído (2.00 g, 8.62 mmol) (BioNet Research) en DCM (20 mL) se agregó 2-metilpropan-2-sulfinamida (2.09 g, 17.2 mmol) (AK Scientific) y sulfato de cobre (II) (2.75 g, 17.2 mmol) (Fluka). La suspensión se agitó a ta bajo N_2 durante 17 h. La suspensión se filtró entonces a través de agente de filtro marca Celite®, y los sólidos se lavaron con DCM (2 x 20 mL). Los filtrados se concentraron y purificaron por ISCO (80 g, SiO_2, EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.



Etapa 2. **N-((4-yodofenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

A una solución de 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina (750 mg, 3.32 mmol) (preparada como se describe en Schlosser, M. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1559) en THF (5.0 mL) a -78°C se agregó n-butilitio (3.94 mL, 6.31 mmol, 1.6 M en n-hexano). La mezcla resultante se agitó entonces durante 15 min. Se agregó N-(4-yodobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (556 mg, 1.66 mmol) en THF (5 mL), y la reacción se permitió calentarse hasta ta y agitó durante 4 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y agitó rápidamente durante 1 h. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El producto de esta manera obtenido se tomó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

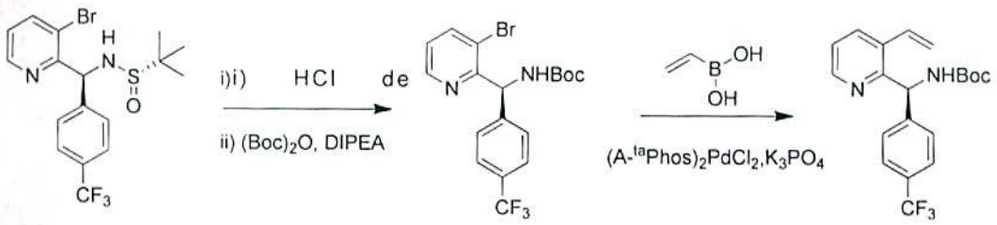


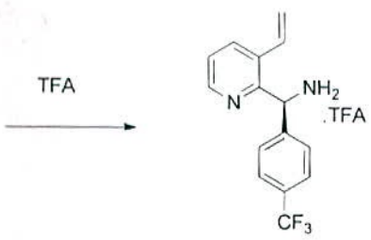
Etapa 3. **(4-yodofenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina**

A una solución de N-((4-yodofenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida en MeOH (5 mL) se agregó HCl (2.0 mL, 8.0 mmol) (4.0 M en 1,4-dioxano). La reacción se agitó a ta bajo N_2

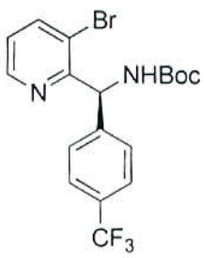
durante 18 h. La reacción se concentró entonces, y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Shimadzu) en una columna Phenomenex Gemini™ (5 micrones, C18, 110 Å, Axia, 100x30 mm) eluyendo a 45 mL/min con un gradiente lineal de MeCN al 10% hasta 100% (TFA al 0.1%) en H_2O (TFA al 0.1%) sobre 20 minutos. Las fracciones que contienen producto se combinaron, concentraron, disolvieron en DCM (5 mL) y se extrajaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 5 mL). La capa orgánica se secó y concentró para dar (4-yodofenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)metanamina como un aceite transparente.

Esquema de reacción 15





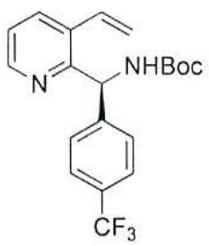
Intermediario 99: 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-(4-(Trifluorometil)fenil)(3-vinilpiridin-2-il)metanamina



ETAPA 1. **((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamato de (S)-tert-butilo**

A una solución agitada de (S)-N-((S)-(3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermediario 40, Etapa 4, 0.6 g, 1.38 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) a 0°C se agregó HCl (4.0 M en solución de dioxano, 12 mL, 27.6 mmol). La mezcla resultante se entibió hasta temperatura ambiente y agitó durante 1h. La reacción progress fue vigilada por TLC (EtOAc al 20% en éter de petróleo). Después de la terminación, anhídrido Boc (0.76g, 3.4mmol) y DIPEA (0.28g, 2mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregaron a la mezcla de

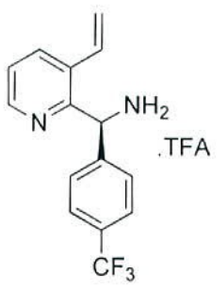
reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de reacción fue vigilado por TLC (EtOAc al 20% en éter de petróleo). Después de la terminación de la reacción, agua (25 mL) se agregó a la mezcla de reacción, y el producto se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y purificaron por cromatografía de columna usando sílice (tamiz 100-200) con EtOAc al 15-30% en éter de petróleo como un eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI ion pos.) m/z: 431.0 (M-100).



ETAPA 2. **((4-(trifluorometil)fenil)(3-vinilpiridin-2-il)metil)carbamato de (S)-tert-butilo**

A una mezcla de ((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)carbamato de (S)-tert-butilo (0.4g, 0.93mmol) en agua (2 mL) y EtOH (8 mL) se agregaron K_3PO_4 (0.3g, 1.3mmol), ácido vinil borónico (4 mL, 9.3 mmol) y $A^{-ta}Phos)_2PdCl_2$ (Guram, A. S. et al. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1787; 0.13g, 0.01mmol). La mezcla resultante se agitó a 120°C por 1 h. El progreso de la reacción fue vigilado por TLC (EtOAc al 20% en éter de petróleo). Después de la

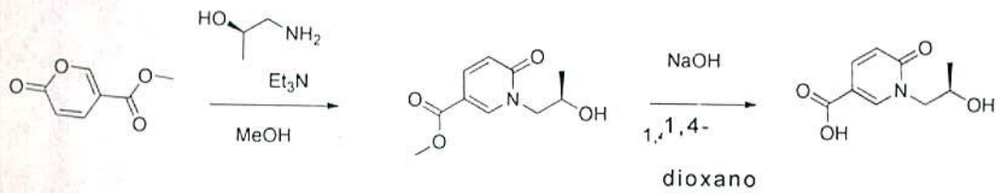
terminación de la reacción, agua (50 mL) se agregó a la mezcla de reacción, y el producto se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se separaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y purificaron por cromatografía de columna usando sílice (tamiz 100-200) y usando EtOAc al 15-30% en éter de petróleo como un eluyente. De esta manera, ((4-(trifluorometil)fenil)(3-vinilpiridin-2-il)metil)carbamato de (S)-tert-butilo se obtuvo como un sólido blanco opaco. MS (ESI ion pos.) m/z: 378.9 (M+1).



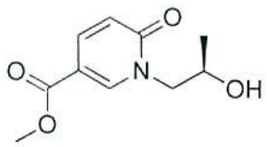
ETAPA 3. **2,2,2-trifluoroacetato de (S)-(4-(Trifluorometil)fenil)(3-vinilpiridin-2-il)metanamina**

A un matraz de fondo redondo de 50 mL que contiene ((4-(trifluorometil)fenil)(3-vinilpiridin-2-il)metil)carbamato de (S)-tert-butilo (97 mg, 0.256 mmol) se agregó DCM (3 mL). La mezcla resultante se agitó entonces a 23°C por 2 min. En este momento, TFA se agregó (3 mL) y la reacción se agitó por 3 h. El solvente se removió, y el material se usó inmediatamente sin purificación adicional. MS (ESI ion pos.) m/z: 279.1 (M+1).

Esquema de reacción 16

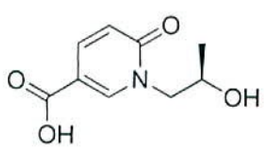


Intermediario 100: ácido (*R*)-1-(2-Hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico



ETAPA 1. **1-(2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de (*R*)-Metilo**

Una solución de coumalato de metilo (500 mg, 3.24 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con (*R*)-(-)-1-amino-2-propanol (0.319 mL, 4.06 mmol) y TEA (0.790 mL, 5.68 mmol). La reacción se agitó a 23°C bajo nitrógeno. Después de 1 h, la reacción se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano al 55-95%), proporcionando 1-(2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de (*R*)-metilo como un sólido blanco. MS (ESI ion pos.) m/z: 212.1 (M+1).

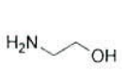
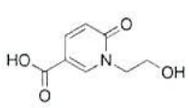


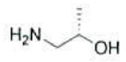
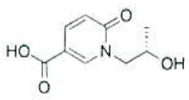
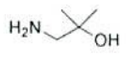
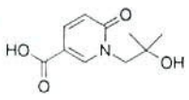
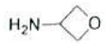
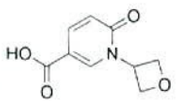
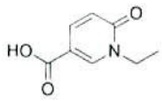
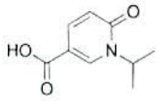
ETAPA 2. **ácido (*R*)-1-(2-Hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico**

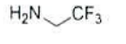
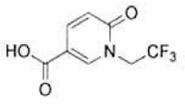
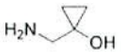
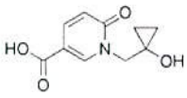
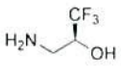
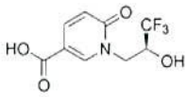
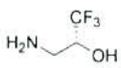
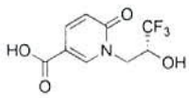
Una solución de 1-(2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de (*R*)-metilo (508 mg, 2.405

mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) y MeOH (4.00 mL) se trató con hidróxido de sodio acuos, 5.0 M (0.962 mL, 4.81 mmol). La reacción se agitó a 23°C. Después de 20 h, la reacción se neutralizó hasta pH = 6.0 con HCl 2 N, y concentró in vacuo. El residuo se hizo azeotropo con tolueno (3 x 10 mL), se suspendió en una solución 1:1 MeOH:DCM (25 mL), y el residuo NaCl blanco se removió por filtración. El filtrado se concentró, proporcionando ácido (*R*)-1-(2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico como un sólido blanco. MS (ESI ion pos.) m/z: 198.1 (M+1).

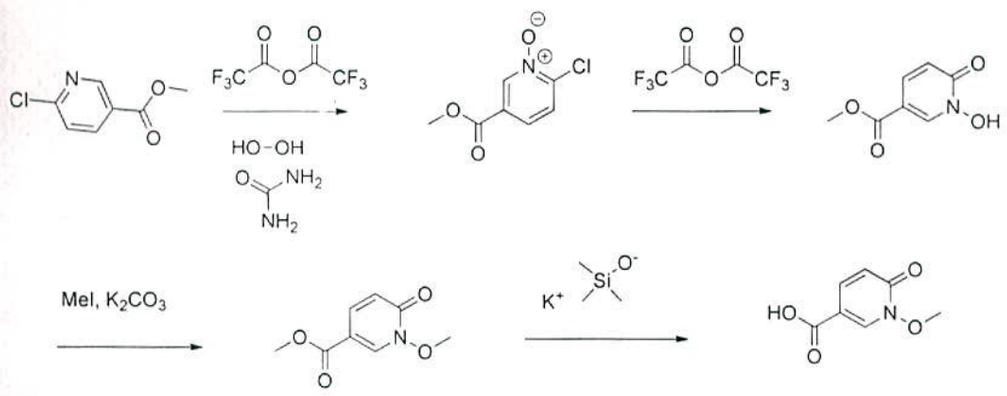
TABLA 4. Ácidos carboxílicos adicionales preparados de coumalato de metilo análogos al Esquema de reacción 16 (Intermediarios 101-110)

Interme-diario	Amina en la Etapa 1	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (peso mol.)
101			Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxílico	$C_8H_9NO_4$ (183.16)

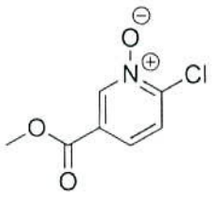
Interme-diario	Amina en la Etapa 1	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (peso mol.)
102			Ácido (S)-1-(2-hidroxi propil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxílico	$C_9H_{11}NO_4$ (197.19)
103			Ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxílico	$C_{10}H_{13}NO_4$ (211.21)
104			Ácido 1-(oxetan-3-il)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxílico	$C_9H_9NO_4$ (195.17)
105			Ácido 1-etil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxílico	$C_8H_9NO_3$ (167.16)
106			Ácido 1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxílico	$C_9H_{11}NO_3$ (181.19)

Interme-diario	Amina en la Etapa 1	Estructura	Nombre	Fórmula mol. (peso mol.)
107			Ácido 6-oxo-1-(2,2,2-trifluoro etil)-1,6-dihidro piridin-3-carboxílico	$C_8H_6F_3NO_3$ (221.13)
108			Ácido 1-((1-hidroxi ciclopropil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxílico	$C_{10}H_{11}NO_4$ (209.20)
109			Ácido (S)-6-oxo-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi propil)-1,6-dihidro piridin-3-carboxílico	$C_9H_8F_3NO_4$ (251.16)
110			Ácido (R)-6-oxo-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi propil)-1,6-dihidro piridin-3-carboxílico	$C_9H_8F_3NO_4$ (251.16)

Esquema de reacción 17



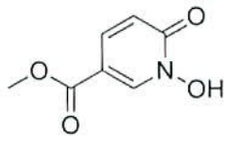
Intermediario 111: ácido 1-Metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico



ETAPA 1. **1-óxido de 2-Cloro-5-(metoxicarbonil)piridina**

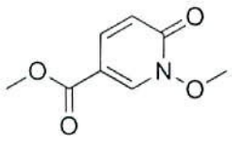
A un matraz de fondo redondo de 500 mL que contiene 6-cloronicotinato de metilo (4.50 g, 26.2 mmol) se agregó MeCN (100 mL). La mezcla resultante se agitó entonces a 0°C por 10 min. En este momento, se agregó petóxido ácido de urea (4.93 g, 52.5 mmol) sólido antes de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (7.41 mL, 52.5 mmol). La reacción se agitó por 30 min y luego el baño de hielo se removió. La reacción se agitó entonces por 3 h y entonces el volumen de MeCN se removió por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en EtOAc (150 mL) y se lavó con

tiosulfato de sodio (acuoso, 0.5 M, 2 x 100 mL), agua (100 mL), salmuera (100 mL), se seca con sulfato de sodio y concentró hasta un sólido color marrón. El sólido de esta manera obtenido se disolvió en DCM (150 mL) y MeOH (30 mL). El residuo sólido se removió por filtración, y el filtrado se concentró proporcionando 2-cloro-5-(metoxicarbonil)piridina 1-oxide como un sólido color marrón.



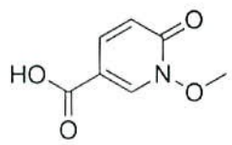
ETAPA 2. **1-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo**

A un matraz de fondo redondo de 250 mL que contiene 1-óxido de 2-cloro-5-(metoxicarbonil)piridina (2.45 g, 13.06 mmol) se agregó MeCN (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 23°C por 5 min. En este momento, se agregó anhídrido trifluoroacético (20 mL) y la reacción se agitó 1 h. Se agregó $NaHCO_3$ sólido (25 g) al matraz seguido por MeOH (100 mL). El sólido se filtró y el filtrado se concentró y sometió a cromatografía en gel de sílice (80 g columna ISCO, 0-5% MeOH en $CHCl_3$) para dar el 1-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.



ETAPA 3. **1-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo**

A una solución de 1-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0.75 g, 4.43 mmol) en 5 mL DMF a 23°C, se agregaron carbonato de potasio (1.8 g, 13.3 mmol) y MeI (1.5 g, 11 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche y luego se agregó MeOH (6 mL) y la mezcla resultante se agitó por 2 h. Los volátiles se removieron bajo vacío, y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (75 mL), se lavó con agua (2x50 mL), salmuera (50 mL), secó ($MgSO_4$), y concentró para dar el 1-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo de como un aceite café.



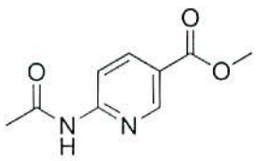
ETAPA 4. **Ácido 1-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico**

Una solución de 1-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (64 mg, 0.349 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (90 mg, 0.699 mmol) en THF (6 mL) se agitó a 23 °C por 20 min. MeOH (5 mL) se agregó, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró proporcionando ácido 1-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-

carboxílico como un sólido blanco.

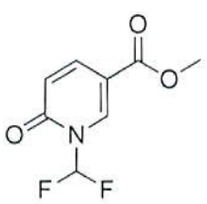
Esquema de reacción 18

Intermediario 112: ácido 1-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico



ETAPA 1. **6-acetamidonicotinato de metilo**

A una mezcla de 6-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (3 g, 19.72 mmol, Aldrich) en 1,4-dioxane (50 mL) se agregó anhídrido acético (3.72 mL, 39.4 mmol, Aldrich). La mezcla resultante se calentó entonces a 85 °C por 3 h y a 100 °C por 3 h adicionales. La mezcla se enfrió entonces hasta ta y diluyó con EtOAc (400 mL). La mezcla se lavó entonces con solución de $NaHCO_3$ saturada (2 x 200 mL), salmuera (150 mL), secó sobre $MgSO_4$, y concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI, ion positivo) m/z: 195 (M+H).



ETAPA 2. **1-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-**

carboxilato de metilo

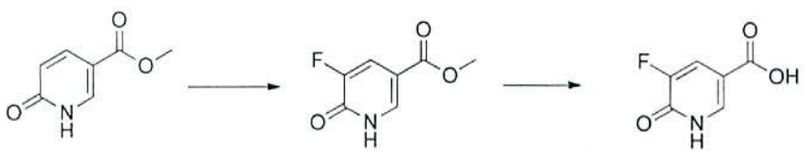
Una mezcla de 6-acetamidonicotinato de metilo (1.93 g, 9.94 mmol), clorodifluoroacetato de sodio (1.818 g, 11.93 mmol, Alfa Aesar Avocado Lancaster) y 18-corona-6 (0.525 g, 1.988 mmol, Aldrich) en MeCN (40 mL) se calentó hasta 90°C (reflujo) bajo nitrógeno. Después de 5 h, una solución de $KHSO_4$ (1% en H_2O, 10 mL) se agregó y la mezcla se puso a reflujo por 21 h. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y concentró. La mezcla se diluyó con EtOAc (250 mL), se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 10% (100 mL), y luego con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL), y finalmente con salmuera (100 mL). La mezcla se secó ($MgSO_4$) y concentró in vacuo. El residuo se disolvió en DCM (5 mL), y la solución se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (5-30% EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI, ion positivo) m/z: 204 (M+H).

ETAPA 3. **Ácido 1-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico**

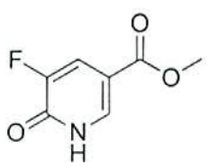
A una solución de 1-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0.500 g, 2.461 mmol) en MeOH (12 mL) y agua (4 mL) se agregó hidrato de hidróxido de litio (0.207 g, 4.92 mmol, Aldrich). La

mezcla resultante se agitó entonces a temperatura ambiente por 4 h. El solvente (MeOH) se removió in vacuo, y la solución acuosa restante se ajustó hasta pH = 5-6 por la adición de HCl concentrado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), y el solvente se remueve para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) m/z: 190 (M+H).

Esquema de reacción 19



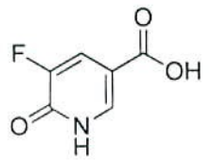
Intermediario 113: ácido 5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico



ETAPA 1. **5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo**

A una solución de 6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo (2.00 g, 13.06 mmol, Bionet Research) en MeCN (40 mL) se agregó SelectFluor® (4.63 g, 13.06 mmol, Aldrich). La mezcla resultante se calentó entonces a 65 °C por 18 h. Luego, la mezcla se enfrió hasta ta y se agregó agua (20 mL). El solvente (MeCN) se removió y la solución acuosa restante se extrajo con EtOAc

(2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y concentraron in vacuo. El residuo se disolvió en MeOH (100 mL) y se agregó gel de sílice. La mezcla se concentró y secó *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (0%-100% EtOAc/hexano) da el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI, ion positivo) m/z: 172 (M+H).



ETAPA 2. **Ácido 5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico**

A una solución de 5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0.876 g, 5.12 mmol) en MeOH (33 mL) y agua (11 mL), se agregó hidrato de hidróxido de litio (1.074 g, 25.6 mmol). La mezcla resultante se agitó entonces a ta por 5 h. La mezcla se concentró y el pH se ajustó hasta pH=5 usando concentró HCl. La mezcla se concentró entonces y secó in vacuo. El residuo resultante se disolvió en MeOH (20 mL) y se agregó gel de sílice. La mezcla se concentró y secó. La mezcla sólida se purificó entonces por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (30%-100% EtOAc/hexano, luego 0%-100% MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco. MS (ESI, ion positivo) m/z: 158 (M+H).

Esquema de reacción 20

Intermediario 114: ácido 5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico

A una solución de ácido 6-hidroxi nicotínico (0.500 g, 3.59 mmol, TCI) en MeCN (20 mL), se agregó N-clorosuccinimida (0.436 mL, 5.39 mmol, Aldrich). La mezcla resultante se calentó entonces a 80 °C por 72 h. Se presentó un precipitado blanco. La mezcla se filtró y el sólido blanco se lavó con EtOAc (2 x 1 mL) y secó in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI, ion positivo) m/z: 174,176 (M+H).

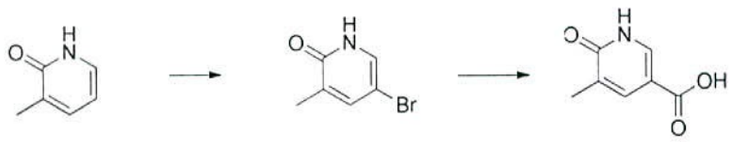
Esquema de reacción 21

Intermediario 115: ácido 6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico

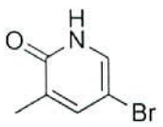
A una solución de 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (0.960 g, 3.97 mmol, Aldrich) en THF (20 mL) a -78 °C bajo N_2 se agregó lentamente solución de n-butilitio, 1.6 M en hexano (5.45 mL, 8.73 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C por 30 min. Luego, se agregó hielo seco y la mezcla se agitó a -78 °C por 30 min y a ta por 30 min. Se agregó agua (20 mL) entonces lentamente, y la mezcla se agitó a ta por 15 min. La fase acuosa se

colectó y se hace ácida (pH=5-6) usando HCl concentrado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), concentraron, y secaron in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) m/z: 208 (M+H).

Esquema de reacción 22



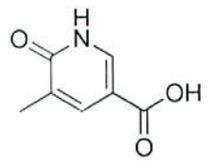
Intermediario 116: ácido 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico



ETAPA 1. **5-Bromo-3-metilpiridin-2(1H)-ona**

A una solución de 2-hidroxi-3-metilpiridina (0.500 g, 4.58 mmol, Acros Organics) en DCM (15 mL) se agregó lentamente bromo (0.282 mL, 5.50 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a ta por 18 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y concentró. El residuo se disolvió entonces en MeOH (20 mL) y se agregó gel de sílice. La mezcla se concentró y secó in vacuo. La mezcla resultante se purificó entonces por cromatografía de

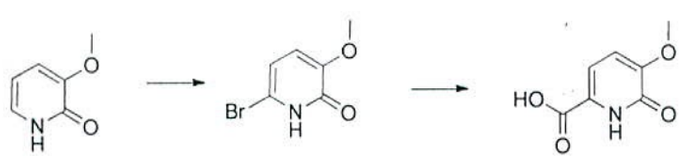
columna instantánea en gel de sílice (carga sólida, 0%-100% EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa ligero. MS (ESI, ion positivo) m/z: 188,190 (M+H).



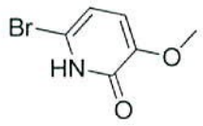
ETAPA 2. **Ácido 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico**

A una solución de 5-bromo-3-metilpiridin-2(1H)-ona (0.400 g, 2.127 mmol) en THF (9 mL) a -78 °C bajo N_2 se agregó lentamente solución de n-butilitio, 1.6 M en hexano (5.32 mL, 8.51 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C por 20 min. La mezcla se apagó entonces con hielo seco y permitió calentar hasta 0 °C y agitó por 60 min. La mezcla se sumergió entonces en un baño a 0°C y el pH se ajustó hasta pH=5-6 usando HCl concentrado. La mezcla se concentró y secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido café ligero. MS (ESI, ion positivo) m/z: 154 (M+H).

Esquema de reacción 23

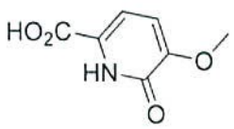


Intermediario 117: ácido 5-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico



ETAPA 1. **6-Bromo-3-metoxipiridin-2(1H)-ona**

A una solución de 3-metoxi-2(1h)-piridona (1.00 g, 7.99 mmol, AstaTech, Inc) en DCM (26 mL) a 0 °C se agregó lentamente bromo (0.819 mL, 15.98 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a ta por 18 h. La mezcla se enfrió entonces hasta 0 °C y $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 mL) se agregó lentamente. La mezcla se agitó entonces a ta por 30 min. La capa orgánica se colectó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron in vacuo. El residuo se disolvió entonces en MeOH (20 mL) y se agregó gel de sílice. La mezcla se concentró y secó in vacuo. La mezcla sólida se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (carga sólida, 0%-100% EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título como un sólido color marrón. MS (ESI, ion positivo) m/z: 204,206 (M+H).

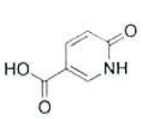
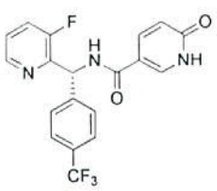


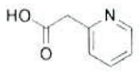
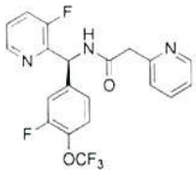
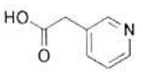
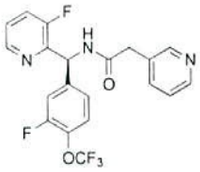
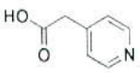
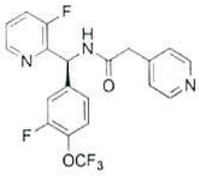
ETAPA 2. **Ácido 5-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico**

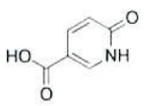
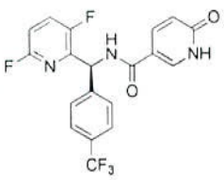
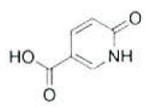
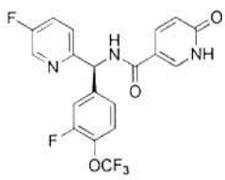
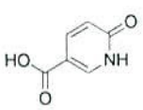
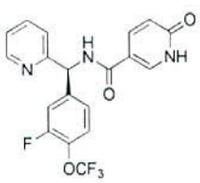
A una solución de 6-bromo-3-metoxipiridin-2(1H)-ona

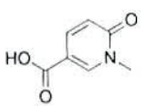
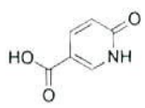
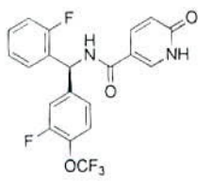
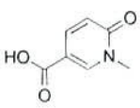
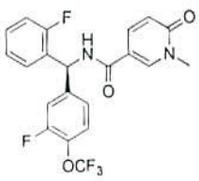
(0.200 g, 0.980 mmol) en THF (3.5 mL) bajo N_2 a -78°C se agregó solución de n-butilitio, 1.6 M en hexanos (2.5 mL, 3.9 mmol) lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C por 20 min. Luego, la mezcla se apagó con hielo seco a -78 °C. La mezcla se agitó entonces a 0°C por 1 h. La mezcla resultante se ajustó hasta pH=5-6 usando HCl concentrado. La mezcla se agitó a ta por 15 min. Luego, la capa acuosa se colectó, concentró, y dried *in vacuo*. Luego, una solución de DCM/MeOH (1:1, 20 mL) se agregó al residuo, y la mezcla se agitó a ta por 10 min. La mezcla se filtró y filtrado se colectó, secó sobre $MgSO_4$, concentró, y secó in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido café ligero. MS (ESI, ion positivo) m/z: 170 (M+H).

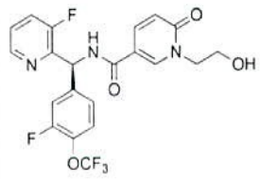
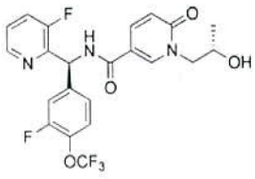
TABLA 5. Ejemplos 287-424 preparados por medio de formación de amida análoga al Esquema de reacción 4

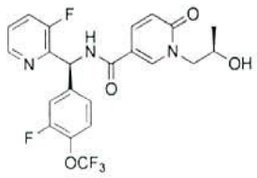
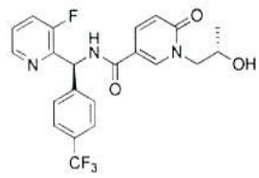
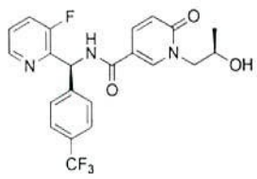
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
287[1]	2b			(R)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	392.1

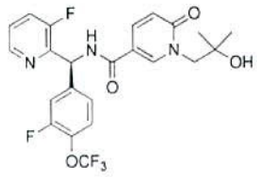
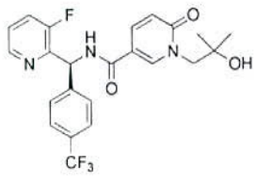
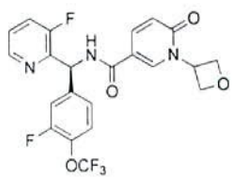
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
288	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(piridin-2-il)acetamida	424.1
289	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-2-(piridin-3-il)acetamida	424.1
290	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-2-(piridin-4-il)acetamida	424.0

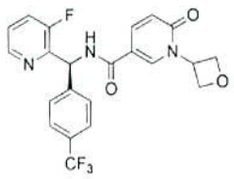
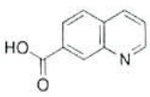
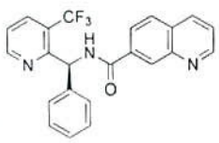
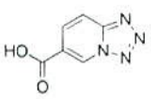
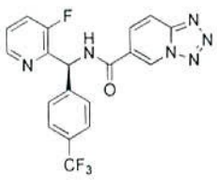
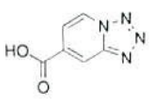
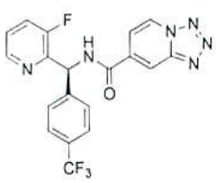
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
291	61			(S)-N-((3,6-difluoro piridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	410.1
292	62			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(5-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	426.0
293	63			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	408.0

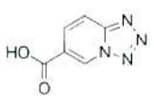
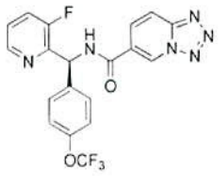
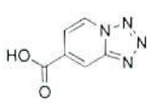
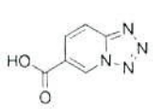
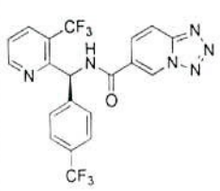
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
294	63			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (piridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	422.1
295	64			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (2-fluorofenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	425.1
296	64			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (2-fluorofenil) metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	439.1

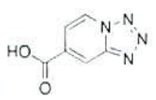
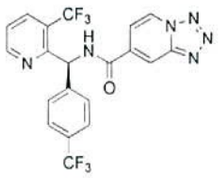
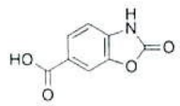
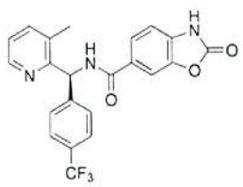
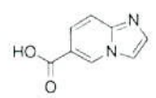
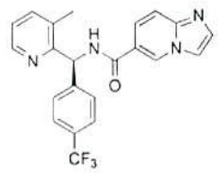
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
297	6	101		(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	470.1
298	6	102		N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-((S)-2-hidroxi propil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	484.1

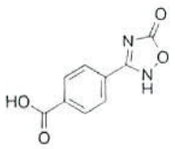
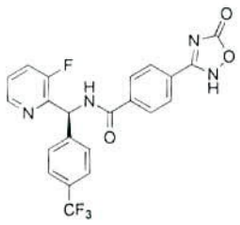
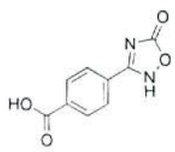
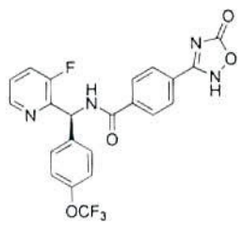
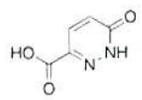
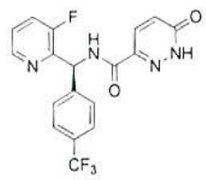
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
299	6	100		N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-((R)-2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	484.1
300	2	102		N-((S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-1-((S)-2-hidroxi propil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	450.1
301	2	100		N-((S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-1-((R)-2-hidroxi propil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	450.1

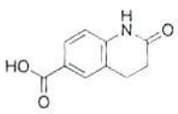
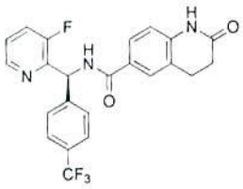
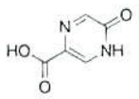
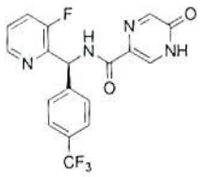
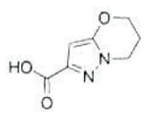
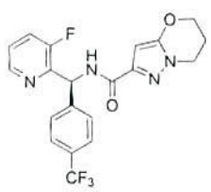
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
302	6	103		(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	498.2
303	2	103		(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	464.1
304	6	104		(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	482.1

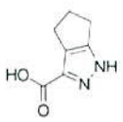
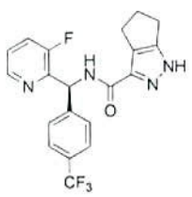
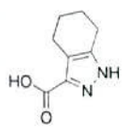
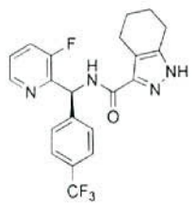
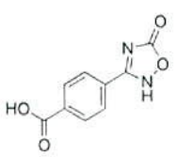
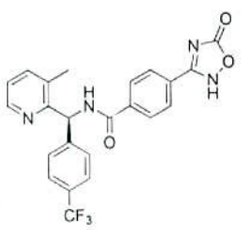
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
305	2	104		(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-1-(oxetan-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	448.1
306	28			(S)-N-(fenil(3-(trifluoro metil)piridin-2-il)metil) quinolin-7-carboxamida	408.0
307	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil) tetrazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida	417.2
308	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil) tetrazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida	417.2

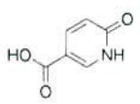
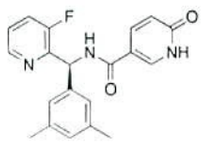
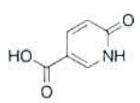
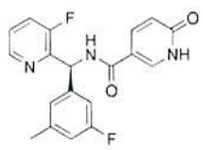
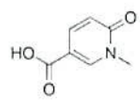
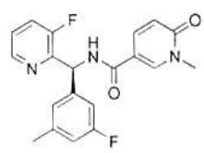
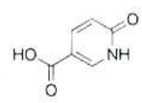
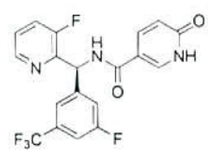
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
309	8			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil) tetrazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida	433.1
310	8			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil) tetrazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida	433.1
311	1			(S)-N-((4-(trifluoro metil)fenil)(3-(trifluoro metil)piridin-2-il)metil) tetrazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida	467.1

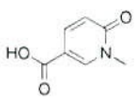
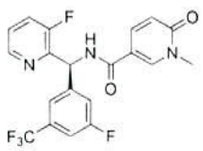
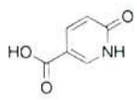
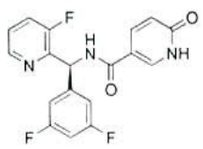
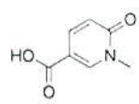
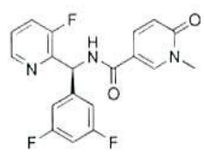
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
312	1			(S)-N-((4-(trifluoro metil)fenil) (3-(trifluoro metil)piridin-2-il)metil) tetrazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida	467.1
313	44			(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo [d]oxazol-6-carboxamida	428.1
314	44			(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)imidazo [1,2-a]piridin-6-carboxamida	411.2

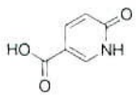
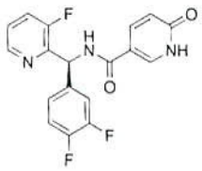
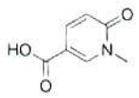
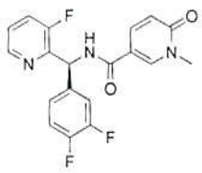
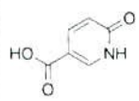
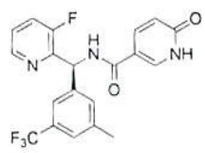
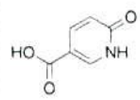
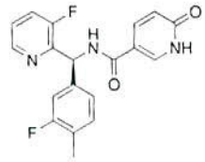
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
315	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-4-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida	459.0
316	8			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-4-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida	475.1
317	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-carboxamida	393.2

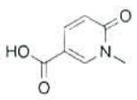
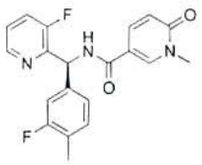
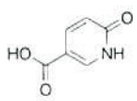
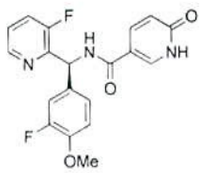
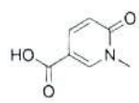
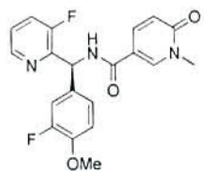
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
318	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro quinolin-6-carboxamida	444.2
319	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-5-oxo-4,5-dihidro pirazin-2-carboxamida	393.2
320	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida	421.1

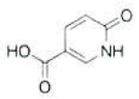
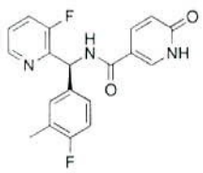
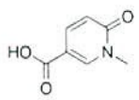
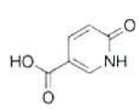
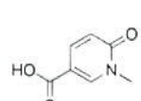
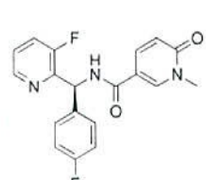
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
321	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-1,4,5,6-tetrahidro ciclopenta[c] pirazol-3-carboxamida	405.2
322	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	419.1
323	44			(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-4-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida	455.1

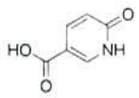
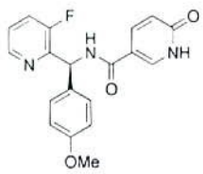
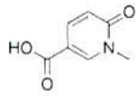
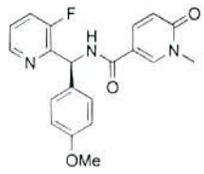
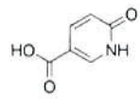
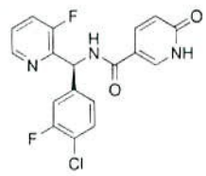
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
324	65			(S)-N-((3,5-dimetilfenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	352.1
325	66			(S)-N-((3-fluoro-5-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	356.1
326	66			(S)-N-((3-fluoro-5-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	370.1
327	67			(S)-N-((3-fluoro-5-(trifluoro metil)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	410.1

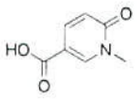
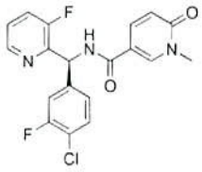
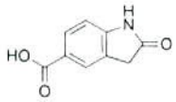
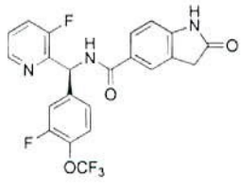
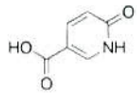
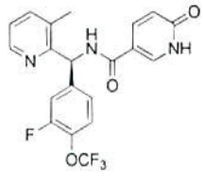
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
328	67			(S)-N-((3-fluoro-5-(trifluoro metil)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	424.1
329	68			(S)-N-((3,5-difluorofenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	360.0
330	68			(S)-N-((3,5-difluoro fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	374.1

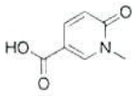
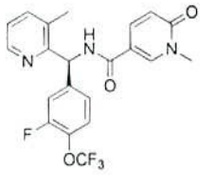
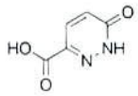
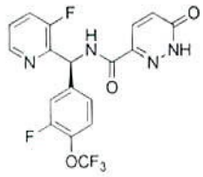
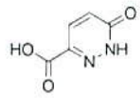
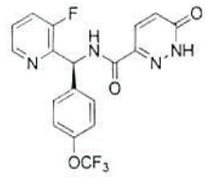
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
331	69			(S)-N-((3,4-difluorofenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	360.0
332	69			(S)-N-((3,4-difluorofenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	374.0
333	70			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(3-metil-5-(trifluoro metil)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	406.1
334	71			(S)-N-((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	356.0

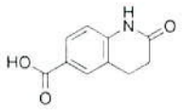
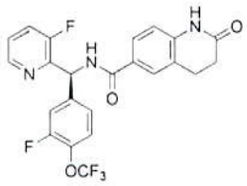
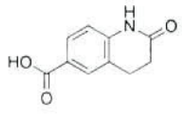
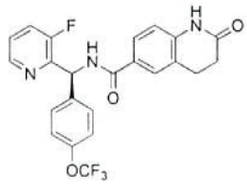
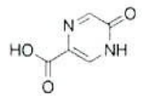
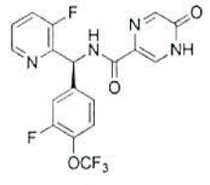
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
335	71			(S)-N-((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	370.1
336	72			(S)-N-((3-fluoro-4-metoxifenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	372.0
337	72			(S)-N-((3-fluoro-4-metoxifenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	386.0

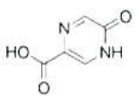
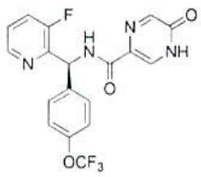
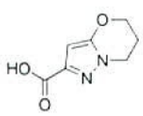
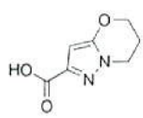
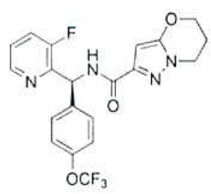
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
338	73			(S)-N-((4-fluoro-3-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	356.0
339	73			(S)-N-((4-fluoro-3-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	370.1
340	74			(S)-N-((4-fluorofenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	342.0
341	74			(S)-N-((4-fluorofenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	356.0

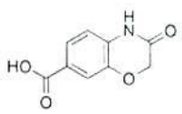
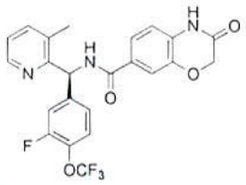
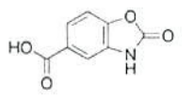
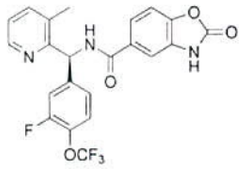
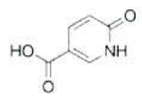
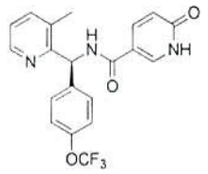
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
342	75			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-metoxifenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	354.0
343	75			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-metoxifenil) metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	368.0
344	76			(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	376.0

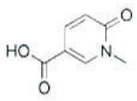
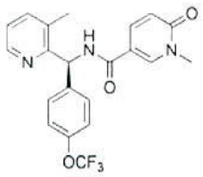
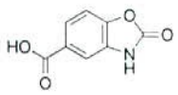
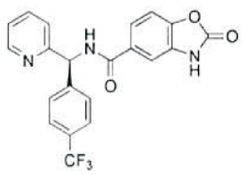
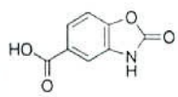
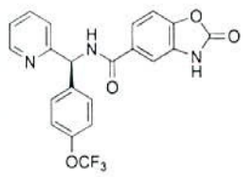
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
345	76			(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	390.0
346	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida	464.0
347	77			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-metil piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	422.0

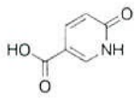
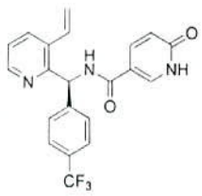
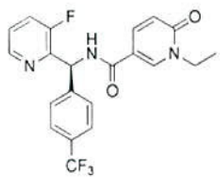
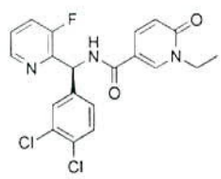
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
348	77			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-metil piridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	436.0
349	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-carboxamida	427.0
350	8			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-carboxamida	409.0

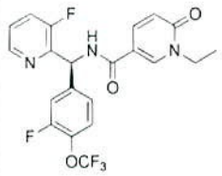
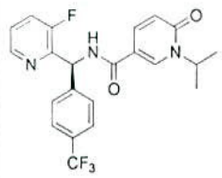
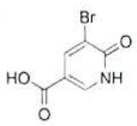
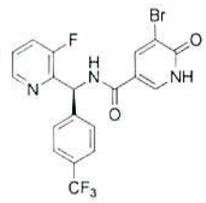
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
351	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro quinolin-6-carboxamida	478.0
352	8			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro quinolin-6-carboxamida	460.0
353	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxamida	427.0

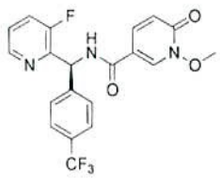
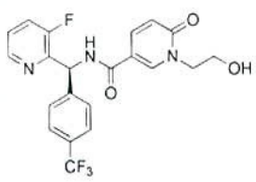
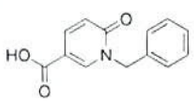
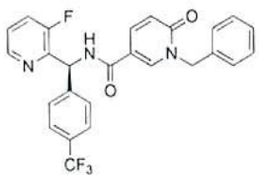
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
354	8			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-5-oxo-4,5-dihidro pirazin-2-carboxamida	409.0
355	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida	455.0
356	8			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida	437.0

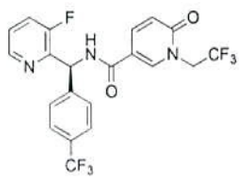
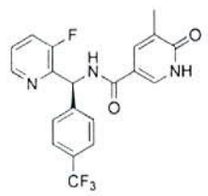
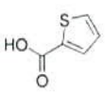
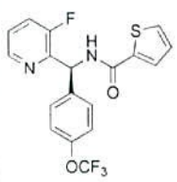
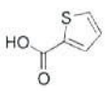
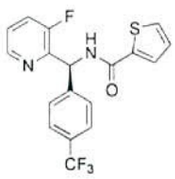
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
357	77			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-metilpiridin-2-il)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida	476.0
358	77			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-metil piridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida	462.0
359	78			(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	404.0

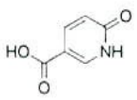
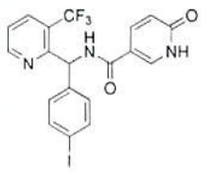
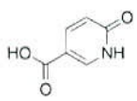
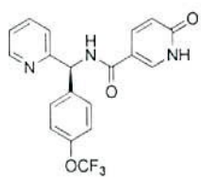
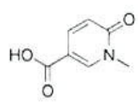
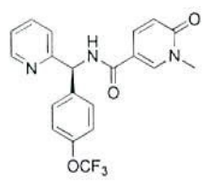
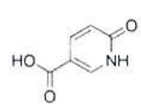
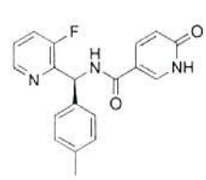
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
360	78			(S)-1-metil-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	418.1
361	54			(S)-2-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-2,3-dihidrobenzo [d]oxazol-5-carboxamida	414.0
362	79			(S)-2-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-2,3-dihidrobenzo [d]oxazol-5-carboxamida	430.0

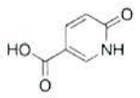
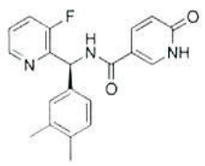
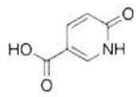
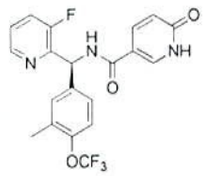
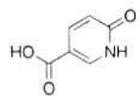
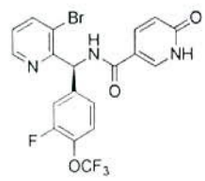
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
363	99			(S)-6-oxo-N-((4-(trifluoro metil)fenil)(3-vinilpiridin-2-il)metil)-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	400.1
364	2	105		(S)-1-etil-N-((3-fluoro piridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	420.2
365	36	105		(S)-N-((3,4-diclorofenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-etil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	420.1

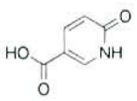
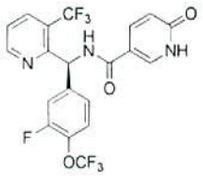
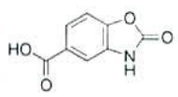
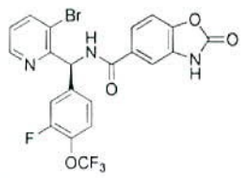
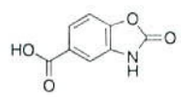
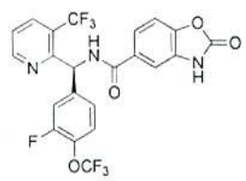
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
366	6	105		(S)-1-etil-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	454.1
367	2	106		(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	434.1
368	2			(S)-5-bromo-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	470

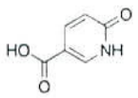
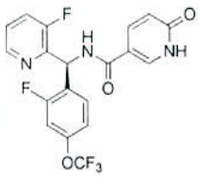
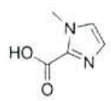
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
369	2	111		(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-1-metoxi-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	422.1
370	2	101		(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	436.2
371	2			(S)-1-bencil-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	482.2

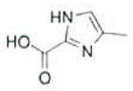
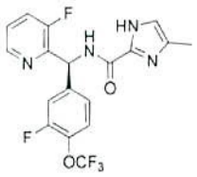
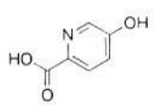
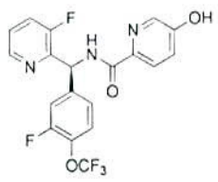
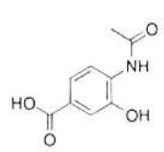
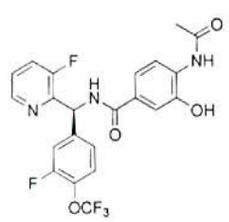
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
372	2	107		(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil) -1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	474.1
373	2	116		(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	406.1
374	8			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)tiofen-2-carboxamida	397.1
375	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)tiofen-2-carboxamida	381.1

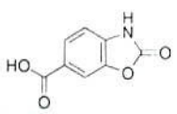
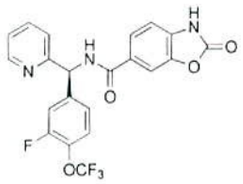
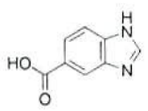
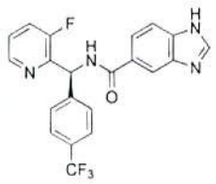
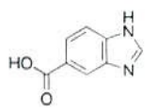
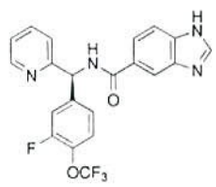
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
376	98			N-((4-yodofenil)(3-(trifluoro metil)piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	499.5
377	79			(S)-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	389.7
378	79			(S)-1-metil-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	403.9
379	80			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(p-tolil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	337.9

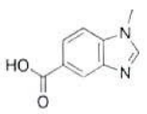
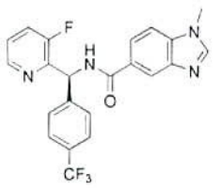
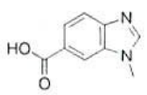
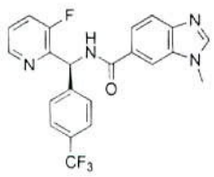
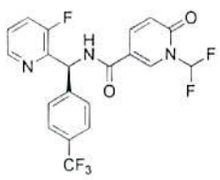
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
380	81			(S)-N-((3,4-dimetilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	351.8
381	82			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(3-metil-4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	421.9
382	83			(S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	486.0 488.0

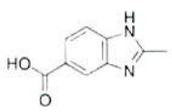
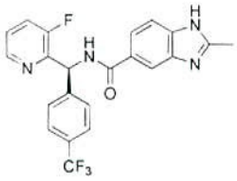
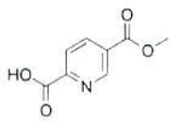
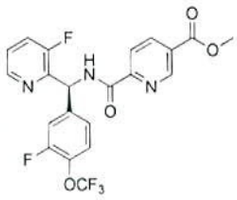
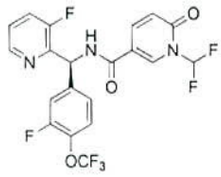
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
383	26			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-(trifluoro metil)piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	476.0
384	83			(S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo [d]oxazol-5-carboxamida	526.0 528.0
385	26			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-(trifluoro metil)piridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo [d]oxazol-5-carboxamida	516.0

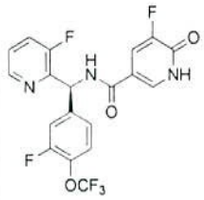
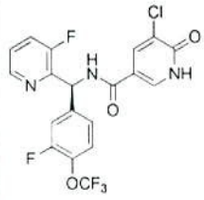
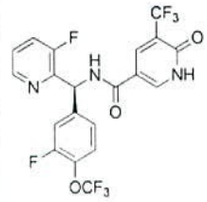
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
386	84			(S)-N-((2-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida 2,2,2-trifluoro acetato	426.0
387	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida 2,2,2-trifluoro acetato	413.0

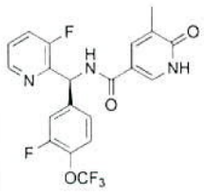
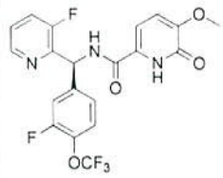
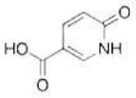
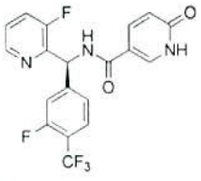
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
388	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-4-metil-1H-imidazol-2-carboxamida 2,2,2-trifluoro acetato	413.0
389	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-hidroxipicolinamida 2,2,2-trifluoroacetato	426.0
390	6			(S)-4-acetamido-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-3-hidroxi benzamida	482.0

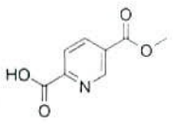
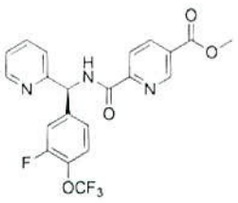
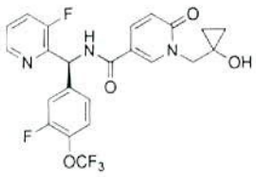
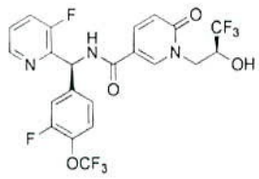
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
391	63			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (piridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo [d]oxazol-6-carboxamida	448.0
392	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-1H-benzo[d] imidazol-5-carboxamida	415.1
393	63			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d] imidazol-5-carboxamida	431.0

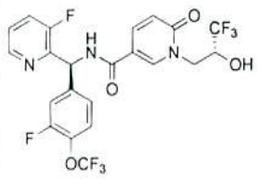
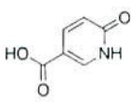
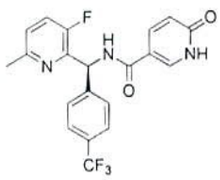
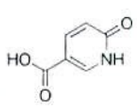
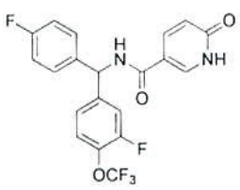
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
394	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-1-metil-1H-benzo[d] imidazol-5-carboxamida	429.0
395	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-1-metil-1H-benzo[d] imidazol-6-carboxamida	429.0
396	2	112		(S)-1-(difluoro metil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	442.0

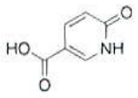
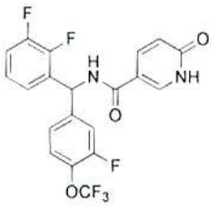
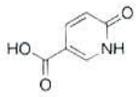
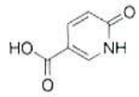
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
397	2			(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-5-carboxamida	429.2
398	6			6-(((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil) carbamoil) nicotinato de (S)-metilo	468.0
399	6	112		(S)-1-(difluoro metil)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	476.0

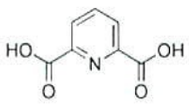
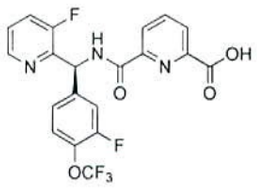
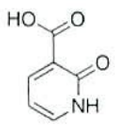
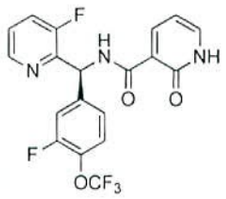
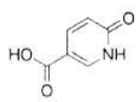
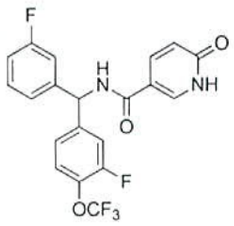
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
400	6	113		(S)-5-fluoro-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	444.0
401	6	114		(S)-5-cloro-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	460.0 462.0
402	6	115		(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-5-(trifluoro metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	494.0

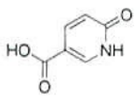
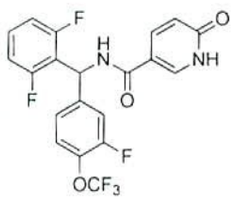
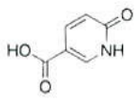
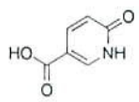
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
403	6	116		(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	440.1
404	6	117		(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-5-metoxi-6-oxo-1,6-dihidro piridin-2-carboxamida	456.0
405	85			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metil)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	410.0

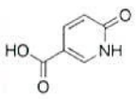
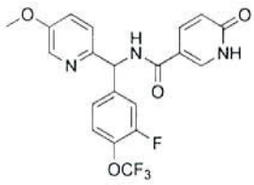
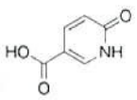
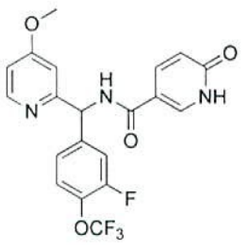
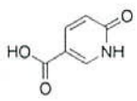
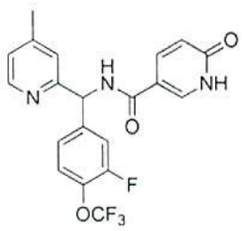
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
406	63			6-(((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (piridin-2-il)metil) carbamoil) nicotinato de (S)-metilo	450.0
407	6	108		(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-1-((1-hidroxi ciclopropil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	496.1
408	6	109		N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil) -1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	538.1

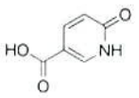
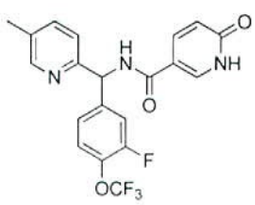
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
409	6	110		N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	538.1
410	86			(S)-N-((3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro metil)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	406.1
411	87			N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(4-fluoro fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	425.0

Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
412	88			N-((2,3-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	442.8
413	89			N-((2,4-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	442.8
414	90			N-((2,5-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	443.5

Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
415	6			trifluoroacetato del ácido (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil) carbamoil) picolínico	454.1
416	6			(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluoro piridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	426.0
417	91			N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (3-fluorofenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	425.2

Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
418	92			N-((2,6-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) metil)-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-carboxamida	442.8
419[2]	6b			(R)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(3-fluoro piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	425.9
420	93			N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil)(6-metoxi piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	438.1

Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
421	94			N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (5-metoxi piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	438.3
422	95			N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (4-metoxi piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	438.5
423	96			N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (4-metil piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	422.0

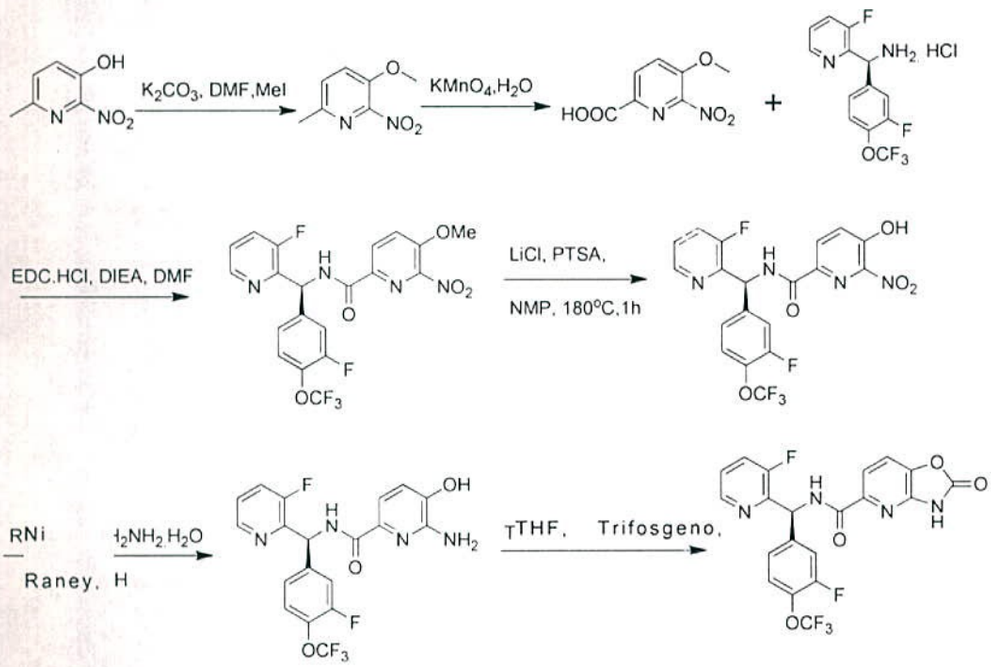
Ej #	Amina	Estructura del ácido	Estructura del Producto	Nombre del Producto	MS M+H
424	97			N-((3-fluoro-4-(trifluoro metoxi)fenil) (5-metil piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	422.0

[1] Purificado por emdio de SFC preparativa [usando una columna Chiralpak AS-H (250 x 21 mm, 10 µm); fase móvil 88:12 CO_2 líquido: MeOH a una relación de flujo de 65 mL/min] lo que resulta en fracciones de Pico 1 y 2 con exceso enantiomérico > 99%. Pico 1 correlacionado con el enantiómero (S) ejemplo 51, pico 2 se asignó como el enantiómero (R).

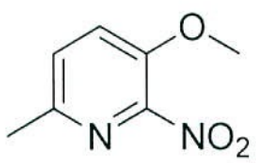
[2] Purificado por medio de SFC preparativa [usando una columna Chiralpak AS-H (150 x 21 mm, 5 µm); fase móvil 88:12 CO_2 líquido: MeOH (20 mM NH_3) a una relación de flujo de 75 mL/min] lo que resulta en fracciones de Pico 1 y 2 con exceso enantiomérico > 99%. Pico 1 correlacionado con el enantiómero (S) ejemplo 102, pico 2 se asignó como el enantiómero (R).

Ejemplos Adicionales

Esquema de reacción 24



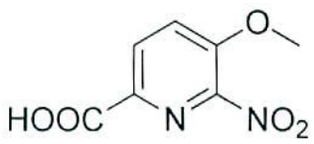
Ejemplo 425: **(*S*)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-5-carboxamida**



Etapa 1. **3-Metoxi-6-metil-2-nitropiridina**

A una mezcla agitada de 6-metil-2-nitropiridin-3-ol (5 g, 0.032 mol, Sigma Aldrich) en DMF (50.0 mL) se agregó K_2CO_3 (6.72 g, 0.048 mol, S.d.fine chemicals, India). La mezcla de reacción se agitó por 30 min a temperatura

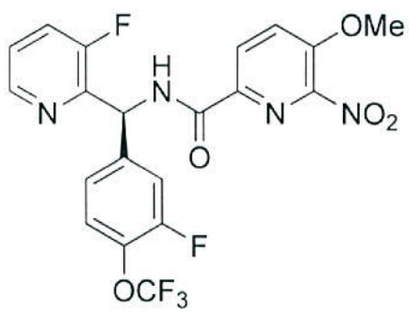
ambiente. Se agregó MeI (9 mL, 0.14 mol, Spectrochem, India) entonces a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 30% EtOAc en hexano), la mezcla de reacción se apagó con agua con hielo, seguido de lo cual el producto sólido se precipita. El sólido se colectó por filtración y se lavó con n-hexano para dar el compuesto del título. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 169 (M+H).



Etapa 2. **Ácido 5-metoxi-6-nitropicolínico**

A una suspensión de 3-metoxi-6-metil-2-nitropiridina (7 g, 0.041 mol) en agua (140.0 mL) se agregó $KMnO_4$ (32.88 g, 0.208 mol, S.d.fine chemicals, India) a 80°C. La mezcla de reacción se agitó por 16 h a 100°C. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, EtOAc al 50% en hexano), la mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con agua. El filtrado se hizo ácido y se extrajo con EtOAc (500 mLx 2). Las capas orgánicas se secaron entonces sobre sulfato de sodio y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.6 (br.

s., 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 199 (M+H).



Etapa 3. **(*S*)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-6-nitropicolinamida**

A una solución agitada de ácido 5-metoxi-6-nitropicolínico (200 mg, 0.001 mol) en DMF se agregó EDCI.HCl (231.6 mg, 0.0012 mol, Molekula, India) seguido por HOBt (164.7 mg, 0.0012 mol, Spectrochem, India), DIPEA (521.87 mg, 0.0040 mol, Spectrochem, India) y clorhidrato de (*S*)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanamina (349.83 mg, 0.0010 mmol, Intermediario 6) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 50 % EtOAc en hexano), se agregó agua (20 mL) a la mezcla de reacción, y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL x 2). La capa orgánica se secó y concentró proporcionando un residuo el cual se purificó por gel de sílice (tamiz 60-120)

cromatografía de columna eluyendo con 40-50% EtOAc en éter de petróleo para dar el compuesto del título como un sólido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 485 (M+H).

Etapa 4. **(*S*)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-hidroxi-6-nitropicolinamida**

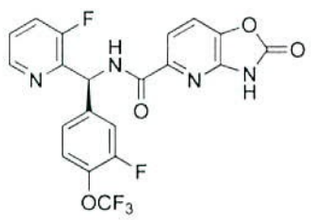
A una solución agitada de (*S*)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-6-nitropicolinamida (700 mg, 0.0011mol) en NMP (7.0 mL) se agregó LiCl (183.79 mg, 0.0043 mol, Sigma Aldrich, India) seguido por pTSA (746.63 mg, 0.0043 mol, Sigma Aldrich, India) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 180°C por 2 h. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 100% EtOAc), la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y agua (50 mL) se agregó y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (25 mL x 2) y salmuera (25 mL) y secaron sobre sulfato de sodio

anhidro y concentraron. El material resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (tamiz 60-120) eluyendo con 60-70% EtOAc en éter de petróleo para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.77 (br. s., 1H), 9.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 471 (M+H).

Etapa 5. **(*S*)-6-Amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-hidroxipicolinamida**

A una suspensión agitada de Níquel Raney (0.2 g, Monarch, India) en MeOH (10 mL), se agregó (*S*)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-hidroxi-6-nitropicolinamida (200 mg, 0.0004252 mol) a temperatura ambiente. La temperatura se elevó hasta 56 °C y se agregó hidrato de hidrazina (0.2 mL, Spectrochem, India) muy lentamente durante 5 min (reacción exotérmica). La mezcla de reacción se agitó entonces por 10 min a la misma temperatura. Después de completar la

reacción, vigilada por TLC (eluyente TLC: EtOAc al 50% en éter de petróleo, activo a uv), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, filtró a través de agente de filtro marca Celite® y concentró bajo alto vacío para remover el exceso de hidrato de hidrazina. El producto resultante se trituró con éter de petróleo para dar el compuesto del título como un sólido gris. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.53 (br. s., 2H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 441 (M+H).

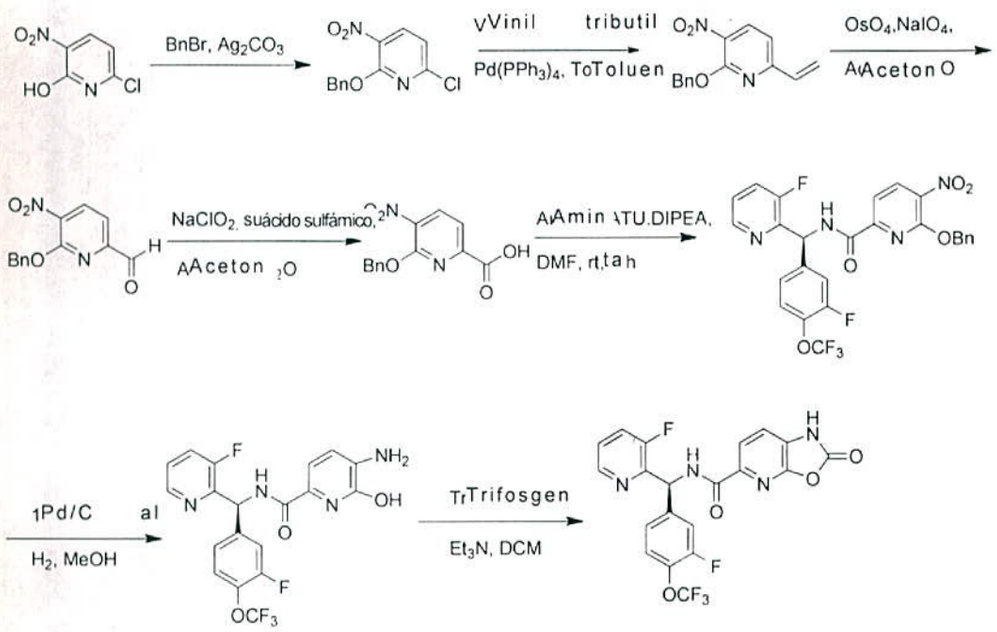


Etapa 6. **(*S*)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-5-carboxamida**

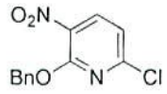
A una solución de (*S*)-6-amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-hidroxipicolinamida (300 mg, 0.681 mmol) en THF (10 mL) se agregó TEA (689.4 mg, 0.00068 mmol, S.d fine, India) y trifosgeno (242 mg, 0.0008 mmol, Sigma Aldrich, India) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura

ambiente. Después de completar la reacción, vigilada por TLC (eluyente TLC: EtOAc al 50% en éter de petróleo), la mezcla de reacción se apagó con solución de $NaHCO_3$ saturada y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, concentraron y purificaron por cromatografía de columna en gel de sílice (tamiz 60-120) eluyendo con 80-100% EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.8 (br. s., 1H), 9.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 3H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 467.2 (M+H).

Esquema de reacción 25

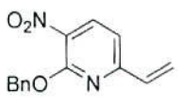


Ejemplo 426: (*S*)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidrooxazolo[5,4-b]piridin-5-carboxamida



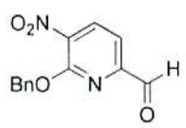
Etapa 1. **2-(Benciloxi)-6-cloro-3-nitropiridina**

A una mezcla agitada de 6-cloro-3-nitropiridin-2-ol (5 g, 0.0286 mol, Combi Blocks) en tolueno (50.0 mL) en un tubo sellado de 250 mL, se agregaron Ag_2CO_3 (11.84 g, 0.041 mol, Aldrich) y bromuro de bencilo (5.8 g, 0.033 mol) en un grupo. La mezcla de reacción se cubrió, y la mezcla se agitó por 12 h a 110°C de temperatura. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 10% EtOAc en hexano), la mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y concentraron bajo presión reducida para dar un sólido café que se purificó además por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 60-120) usando 2-6% EtOAc en éter de petróleo como un eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 3H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H).



Etapa 2. **2-(Benciloxi)-3-nitro-6-vinilpiridina**

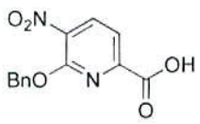
A una mezcla agitada de (2-(benciloxi)-6-cloro-3-nitropiridina (3.2 g, 0.0123 mol) en tolueno (32.5 mL) en un tubo sellado de 250 mL, se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (426 mg, 0.000369 mol, Aldrich) y vinil tributilestaño (3.90 g, 0.0123 mol). El tubo se purgó con el gas de argón por 10 min, cubrió y agitó por 12 h a 110°C. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 10% EtOAc en hexano), la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y purificaron por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 60-120) usando 5-7% EtOAc en éter de petróleo como un eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 3H), 7.20 (br. s., 2H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 17.4, 1.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 257 (M+H).



Etapa 3. **6-(Benciloxi)-5-nitropicolinaldehído**

A una mezcla agitada, enfriada (0°C) de (2-(benciloxi)-3-nitro-6-vinilpiridina (0.5 g, 0.0019 mol) en

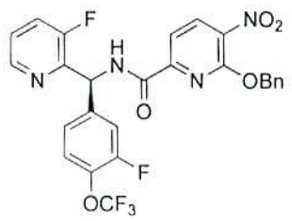
acetona:agua (1:1, 5 mL), se agregó OsO_4 (16.39 mg, 0.000064 mol, Aldrich) y $NaIO_4$ (1.67 g, 0.0078 mol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 10% EtOAc en hexano), la mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro y purificaron por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 60-120) usando 5-7% EtOAc en éter de petróleo como un eluyente para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.00 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.41- 7.37 (m, 3H), 5.69 (s, 2H).



Etapa 4. **Ácido 6-(benciloxi)-5-nitropicolínico**

A una mezcla agitada, enfriada (0°C) de 6-(benciloxi)-5-nitropicolinaldehído (0.5 g, 0.0019 mol) en acetona:agua (1:1, 5 mL), se agregó ácido sulfámico (280 mg, 0.00029 mol, Aldrich) y $NaClO_2$ (260 mg, 0.00029 mol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó por 2 h a la misma temperatura. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 10% EtOAc en hexano), la mezcla de reacción se apagó con agua (2 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas

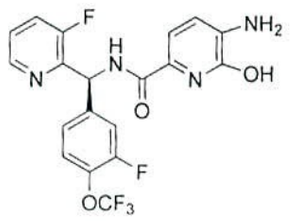
orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y purificaron por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 60-120) usando 5-9% EtOAc en éter de petróleo como un eluyente para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 13.80 (br. s., 1H), 8.45(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.44 -7.36 (m, 3H), 5.62 (s, 2H).



Etapa 5. **(*S*)-6-(Benciloxi)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-nitropicolinamida**

A una solución agitada de ácido 6-(benciloxi)-5-nitropicolínico (500 mg, 0.0018 mol) en DMF (10 mL), se agregaron clorhidrato de (S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanamina (620 mg, 0.0018 mol, Intermediario 6), HATU (1 g, 0.0029 mol) y DIPEA (700 mg, 0.0054 mol). La mezcla de reacción se agitó entonces por 12 h a temperatura ambiente. El progreso se vigiló por TLC (100% EtOAc). Después de la terminación de la reacción, se agregó agua (100 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (50 mL x 3) y concentró para obtener el producto el cual se purificó por cromatografía

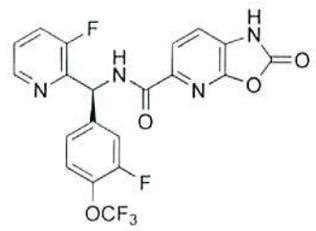
de columna, gel de sílice (tamiz 100-200), usando 80-100% EtOAc en éter de petróleo como el eluyente para proporcionar el compuesto del título ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.61 - 8.56 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 5H), 7.35 - 7.32 (m, 4H), 6.60 (d, 1H), 5.77 (s, 2H).



Etapa 6. **(S)-5-Amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-hidroxipicolinamida**

A una mezcla agitada de (*S*)-6-(benciloxi)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-nitropicolinamida (800 mg, 0.0014 mol) en THF (8 mL), se agregó Pd/C al 10% (800 mg, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno en la forma de vejiga de hidrógeno [~1.40-1.54 kg/cm^2 (~20-22 PSI)] por 12 h a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 100% EtOAc), la mezcla de reacción se filtró a través de agente de filtro marca Celite®, el filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ:

11.00 (s, 1H), 9.13 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (br. s., 1H), 6.62(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (br. s., 1H), 5.83 (br. s., 2H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 440.9 (M+H).

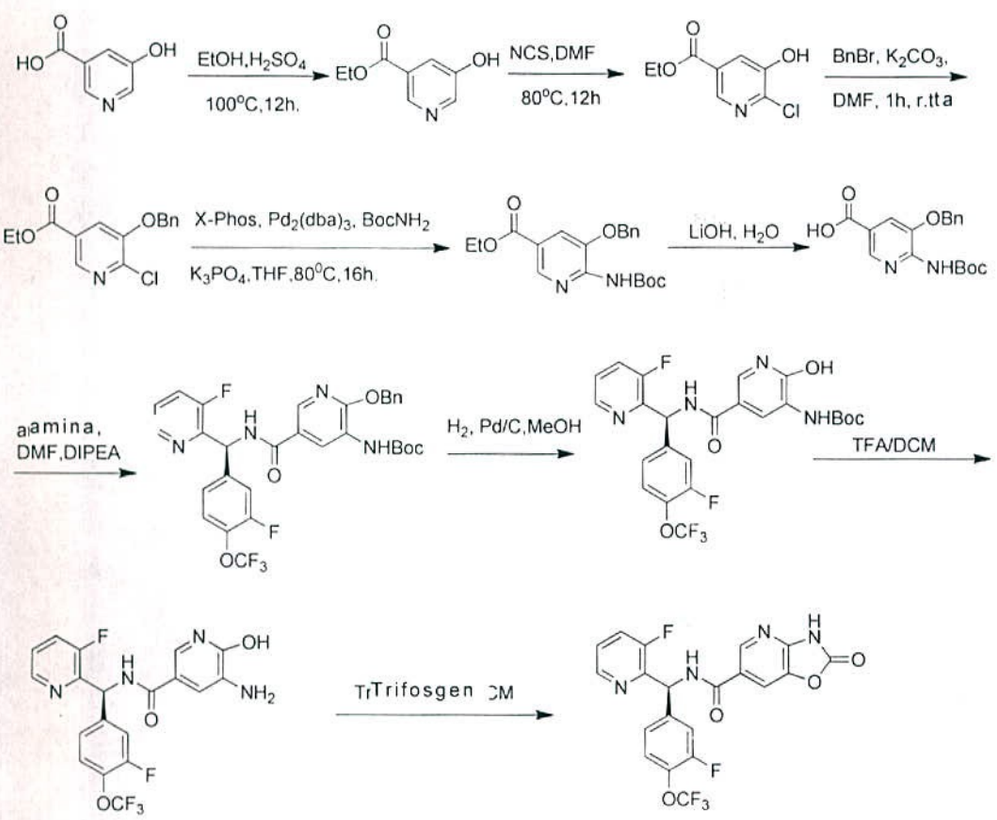


Etapa 7. **(*S*)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidrooxazolo[5,4-b]piridin-5-carboxamida**

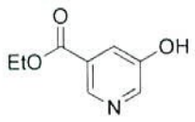
A una mezcla agitada, enfriada (-78°C), de (*S*)-5-amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-hidroxipicolinamida (400 mg, 0.00098 mol) en THF (4 mL) se agregó TEA (1.31 mL, 0.0090 mol, Spectrochem, India) y trifosgeno (323 mg, 0.0010 mol, Spectrochem, India) en un grupo y la mezcla de reacción se agitó por 2 h a la misma temperatura. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, EtOAc al 50% en hexano), la mezcla de reacción se apagó con agua (2 mL) y se extrajo con EtOAc (2 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y purificaron por cromatografía de columna, sílice

(tamiz 60-120) usando EtOAc al 50-60% en éter de petróleo como un eluyente, y se purifica además posteriormente usando placas de TLC prep, fase móvil 50 % EtOAc en hexano para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 9.53(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 467.1 (M+H).

Esquema de reacción 26

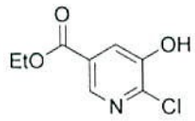


Ejemplo 427: (*S*)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-carboxamida



Etapa 1. **5-hidroxinicotinato de etilo**

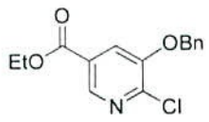
A una mezcla agitada de ácido 5-hidroxinicotínico (25 g, 0.1797 mol, Combi Blocks) en EtOH (500 mL) se agregó una cantidad catalítica de H_2SO_4 conc. La mezcla de reacción resultante se agitó por 12 h a 110°C. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, MeOH al 10% en $CHCl_3$), el EtOH se removió bajo presión reducida y la mezcla de reacción se apagó con solución de $NaHCO_3$ saturada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.00 (br.s., 1H), 8.74(s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 168 (M+H).



Etapa 2. **6-cloro-5-hidroxinicotinato de etilo**

A una mezcla agitada de 5-hidroxinicotinato de etilo (20 g, 0.119 mol, en DMF (200.0 mL) se agregó NCS (19.18 g, 0.143 mol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó por 2 h a 80°C. Después de completar la reacción (vigilada por

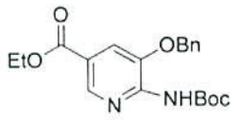
TLC, 30% EtOAc en hexano), la mezcla de reacción se apagó con solución de $NaHCO_3$ saturada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y purificaron por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 100-200), usando 10-15% EtOAc en éter de petróleo como el eluyente para dar el compuesto del título como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92(d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.94 (br. s., 1H), 4.53 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 202.1 (M+H).



Etapa 3. **5-(benciloxi)-6-cloronicotinato de etilo**

A una mezcla agitada de 6-cloro-5-hidroxinicotinato de etilo (2 g, 0.01 mol) en tolueno (50.0 mL) se agregaron K_2CO_3 (2.76 g, 0.02 mol, Rankem, India) y bromuro de bencilo (2 g, 0.0012 mol). La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 20% EtOAc en hexano), la mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y purificaron por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 60-120) usando 12-16% EtOAc en éter de petróleo como el eluyente

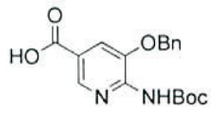
para dar el compuesto del título. MS (ESI, ion positivo) m/z: 292.2 (M+H).



Etapa 4. **5-(benciloxi)-6-((tert-butoxicarbonil)amino)nicotinato de etilo**

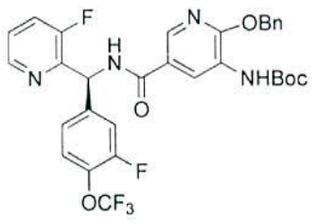
A una mezcla agitada de 5-(benciloxi)-6-cloronicotinato de etilo (2.1 g, 0.00719 mol) en THF (21 mL) en un tubo sellado de 250 mL, se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (395 mg, 0.00043 mol, Aldrich), NH_2Boc (1.68 g,0.0143 mol, Aldrich), X-phos (500 mg, 0.0010 mol, Aldrich) y K_3PO_4 (4.5 g, 0.0010 mol). El recipiente se purgó con gas de argón por 10 min. La mezcla de reacción se agitó entonces por 12 h a 80°C. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 30% EtOAc en hexano), la mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y purificaron por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 60-120) usando 23-30% EtOAc en éter de petróleo como el eluyente para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H),7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.6 Hz, 2H) 7.42 - 7.33 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.36 (q, J = 6.9 Hz,

2H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (t, 3H).



Etapa 5. **Ácido 5-(benciloxi)-6-((tert-butoxicarbonil)amino)nicotínico**

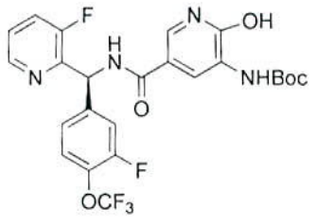
A una mezcla agitada, enfriada (0°C), de 5-(benciloxi)-6-((tert-butoxicarbonil)amino)nicotinato de etilo (1.2 g, 0.0032 mol) en EtOH:agua (1:1, 12 mL), se agregó LiOH (154 mg, 0.0064 mol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 100% EtOAc), la mezcla de reacción se apagó con HCl 1N a 0°C de temperatura y se extrajo con EtOAc (2 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.24 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.5, Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).



Etapa 6. **(2-(benciloxi)-5-(((3-fluoro-4-**

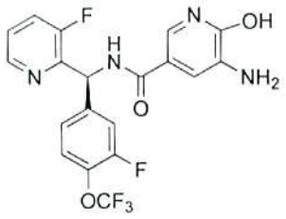
(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (*S*)-tert-butilo

A una solución agitada de ácido 5-(benciloxi)-6-((tert-butoxicarbonil)amino)nicotínico (800 mg, 0.0023 mol) en DMF (10 mL), se agregaron clorhidrato de (*S*)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanamina (790 mg, 0.0023 mol, Intermediario 6), HATU (1.325 g, 0.0034 mol) y DIPEA (900 mg, 0.0069 mol). La mezcla de reacción se agitó entonces por 12 h a ta. El progreso de la rección se vigiló por TLC (100% EtOAc). Después de completar la reacción, se agregó agua (8 mL), y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL X 3) y concentró para proporcionar el producto. El producto de esta manera obtenido se purificó por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 100-200), usando 80-100% EtOAc en éter de petróleo como el eluyente para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52(d, J =7.6 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H) , 8.47 (t, 7.5 Hz, 2H), 7.93(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, 0.9, 9.6 Hz, 1H), 7.63-7.46 (m, 4H), 7.40 - 7.33 (m, 4H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).



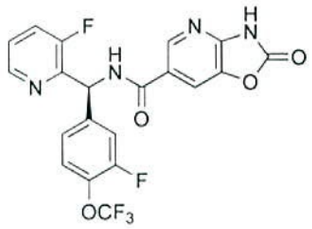
Etapa 7. **(5-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-2-hidroxipiridin-3-il)carbamato de ((*S*)-tert-butilo**

A una mezcla agitada de (2-(benciloxi)-5-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)piridina)-carbamato de (*S*)-tert-butilo (800 mg, 0.0012 mol) en THF (8 mL) se agregó Pd/C al 10% (800 mg, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmófera de hidrógeno en la forma de una vejiga de hidrógeno [~1.40-1.54 kg/cm^2 (~20-22 PSI)] por 12 h a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 100% EtOAc), la mezcla de reacción se filtró a través de agente de filtro marca Celite®. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (br. s., 1H), 9.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H) , 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.80 (t, 9.6 Hz, 1H), 7.61-7.45 (m, 4H), 7.37 (d, 8.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 541 (M+H).



Etapa 8. **(*S*)-5-Amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-hidroxinicotinamida**

A una mezcla agitada de (5-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-2-hidroxipiridin-3-il)carbamato de ((*S*)-tert-butilo (600 mg, 0.0011 mol), en DCM (6 mL) se agregó TFA (1.2 mL, 0.143 mol, Aldrich). La mezcla resultante se agitó entonces por 2 h a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, 30% EtOAc en hexano), la mezcla de reacción se apagó con solución de $NaHCO_3$ saturada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s., 1H), 9.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H) , 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 1.2, 9.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 3H), 7.35 (d, 8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.66(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (br.s.,2H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 441.1 (M+H).

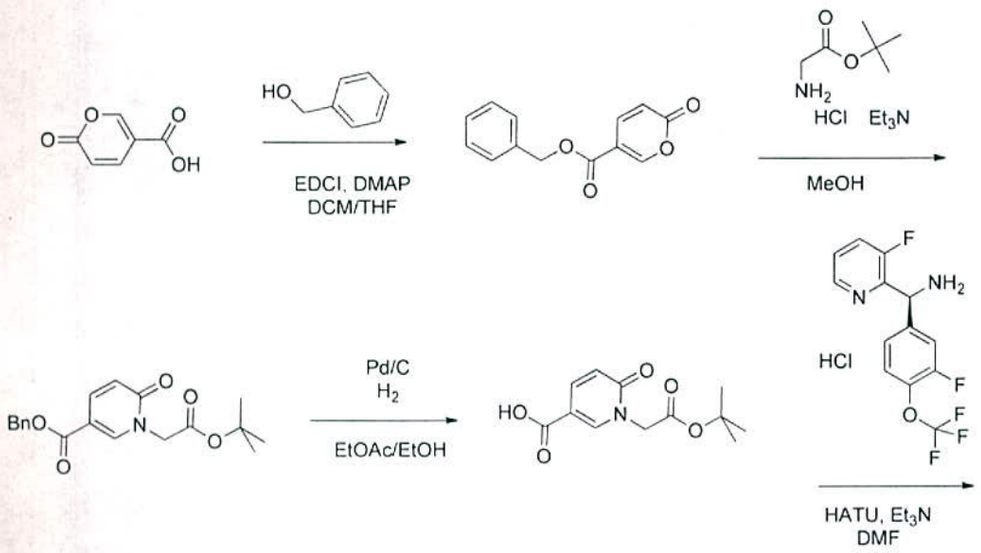


Etapa 9. **(*S*)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-carboxamida**

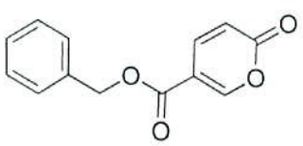
A una mezcla agitada, enfriada (-78°C), de (S)-5-amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-hidroxinicotinamida (400 mg, 0.00098 mol) en THF (4 mL), se agregaron TEA (1.31 mL, 0.0090 mol, Spectrochem, India) y trifosgeno (323 mg, 0.0010 mol, Spectrochem, India). La mezcla de reacción se agitó por 2 h a la misma temperatura. La reacción se calentó entonces lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, EtOAc al 50% en hexano), la mezcla de reacción se apagó con agua (2 mL) y se extrajo con EtOAc (2 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y purificaron por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 60 - 120) usando EtOAc al 50-60% en éter de petróleo como un eluyente, y se purifica de nuevo usando placas de TLC prep, fase móvil EtOAc al 50 en hexano para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (s., 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.32

(m, 4H), 6.68 (s, 2H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 467 (M+H).

Esquema de reacción 27

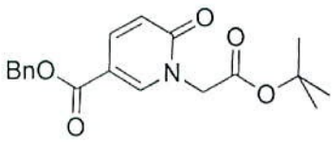


Ejemplo 428: ácido (*S*)-2-(5-(((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acético



Etapa 1. **2-oxo-2*H*-piran-5-carboxilato de bencilo**

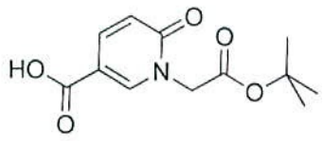
Una solución de ácido coumálico (1.2 g, 8.57 mmol) en DCM (20 mL) y THF (20 mL) se trató con 4-dimetilaminopiridina (0.105 g, 0.857 mmol). La reacción se agitó bajo nitrógeno a 23 °C. Después de 15 min, se agregaron alcohol bencílico (0.886 mL, 8.57 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.642 g, 8.57 mmol), y la agitación continuó. Después de 5 h, la solución se diluyó con DCM (200 mL) y la mezcla se lavó con agua (150 mL), secó sobre $MgSO_4$, concentró in vacuo y purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5-25% EtOAc/hexano), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.32 (s, 1 H), 7.80 (dd, J=9.78, 2.15 Hz, 1 H), 7.33 - 7.48 (m, 5 H), 6.33 (d, J=9.78 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 231.1 (M+H).



Etapa 2. **1-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de bencilo**

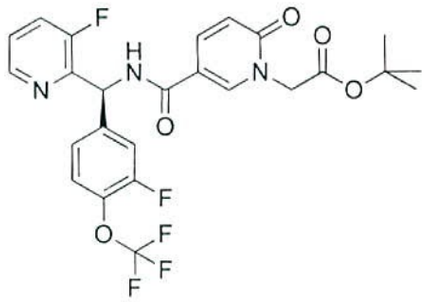
Una solución de 2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de bencilo (906 mg, 3.94 mmol) y clorhidrato del éster de tert butil glicina (726 mg, 4.33 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con TEA (1.642 mL, 11.81 mmol). La reacción se agitó a 23 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, la solución se concentró in vacuo y purificó por cromatografía en gel de

sílice (eluyente: 10-50% EtOAc/hexano), proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo ligero. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.59, 2.54 Hz, 1 H), 7.31 - 7.54 (m, 5 H), 6.55 (d, J=9.59 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 1.48 (s, 9 H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 366.0 (M+H).



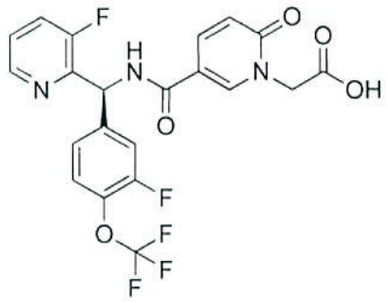
Etapa 3. **Ácido 1-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico**

Una solución de 1-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de bencilo (924 mg, 2.69 mmol) en EtOAc (20 mL) y EtOH (5 mL) se trató con paladio al 10 % en p en carbono activado (143 mg, 0.135 mmol) bajo nitrógeno. El recipiente de reacción se purgó a través de 3 ciclos de vacío-hidrógeno, y se agitó bajo un globo de hidrógeno a 23 °C. Después de 45 min, la reacción se filtró a través de agente de filtro marca Celite®, la torta filtro se lavó con MeOH (100 mL), los filtrados se combinaron y concentraron, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02 - 13.68 (br. s., 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 7.83 (d, J=9.39 Hz, 1 H), 6.44 (d, J=9.19 Hz, 1 H), 4.68 (br. s., 2 H), 1.41 (s, 9 H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 276.0 (M+H).



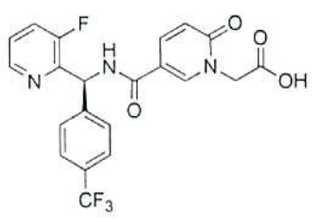
Etapa 4. **2-(5-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato de (*S*)-tert-butilo**

Una solución de clorhidrato de (S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanamina (400 mg, 1.174 mmol, Intermediario 6), ácido 1-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (327 mg, 1.292 mmol) y HATU (491 mg, 1.292 mmol) en DMF (10 mL) se trató con TEA (0.490 mL, 3.52 mmol). La reacción se agitó entonces a 23 °C bajo nitrógeno. Después de 17 h, la solución se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera (100 mL), secó sobre $MgSO_4$, concentró *in vacuo* y purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5-30% EtOAc/DCM), proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. El compuesto se tomó para la siguiente etapa. MS (ESI, ion positivo) m/z: 540.2 (M+H).



Etapa 5. **Ácido (*S*)-2-(5-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acético**

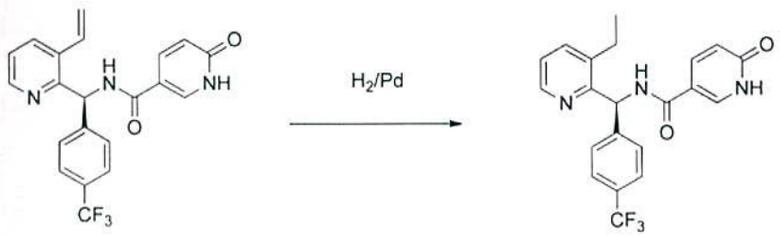
Una mezcla de 2-(5-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato de (*S*)-tert-butilo (633 mg, 1.173 mmol) y gel de sílice 60 (70.5 mg, 1.173 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó hasta 110 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió hasta 23 °C y filtró. El residuo se lavó con 10% MeOH/DCM (100 mL), y los filtrados se combinaron y concentraron proporcionando el compuesto del título como un sólido color marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (br. s., 2H), 7.87 - 8.02 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 - 7.63 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 3.7 Hz, 2H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 484.1 (M+H).



Ejemplo 429: ácido (S)-2-(5-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético

Este compuesto se preparó por el mismo método como el Ejemplo 428 empleando amina intermediario 2 en la Etapa 4. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (a, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (br. s., 2H), 7.94 (dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.83 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.1 Hz, 2H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 450.0 (M+H).

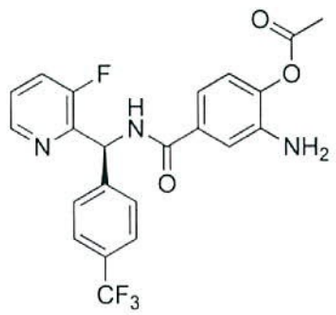
Esquema de reacción 28



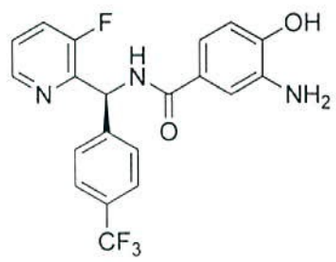
Ejemplo 430: (S)-N-((3-Etilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

A un matraz de fondo redondo de 100 mL que contiene (S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-vinilpiridin-2-il)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (40 mg, 0.100 mmol, Ejemplo 363) se agregó EtOAc (20 mL). La mezcla resultante se agitó entonces a 23 °C por 2 min. En este momento, Pd/C (10%, 20 mg) se agregó antes de que un globo

de hidrógeno se burbujeara a través de la mezcla. La reacción se agitó por 2 h bajo hidrógeno (1 atm) y se filtró entonces a través de un tapón de agente de filtro marca Celite® y eluye con EtOAc (50 mL). El solvente se removió, y el material se colocó en alto vacío por 1 h para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.67 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.67 (m, 5H), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.63 - 2.82 (m, 1H), 2.36 - 2.62 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 402.1 (M+H).

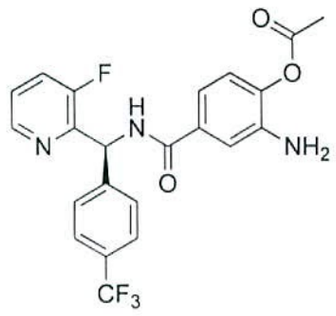


Ejemplo 431: (S)-2-Amino-4-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)fenil acetato



Etapa 1. **(S)-N-((3-Fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-3-nitrobenzamida**

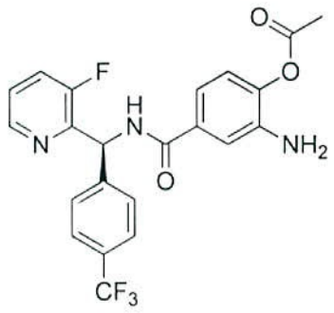
A una solución de ácido 4-hidroxi-3-nitrobenzoico (285 mg, 1.556 mmol) y DMF (5 mL), se agregaron DIPEA (0.69 mL, 3.96 mmol) y HATU (612 mg, 1.611 mmol). Después de agitar por 45 min, el clorhidrato de (S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanamina (380 mg, 1.239 mmol, Intermediario 2) se agregó en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 h y se diluyó entonces con agua (50 mL). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Las capas de EtOAc combinadas se concentraron in vacuo y adsorben sobre un tapón de gel de sílice y se aplica cromatografía a través de una columna de gel de sílice previamente empacada Redi-Sep® (12 g), eluyendo con 0 hasta 75% EtOAc en hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (ESI ion pos.) *m/z*: 436.1 (M+H).



Etapa 2. **acetato de (S)-4-(((3-Fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-nitrofenilo**

A una solución de (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-3-nitrobenzamida (83 mg, 0.191 mmol) y DCM (5 mL) se agregaron anhídrido acético (0.2 mL, 2.120 mmol) y DIPEA (0.15 mL, 0.861 mmol).

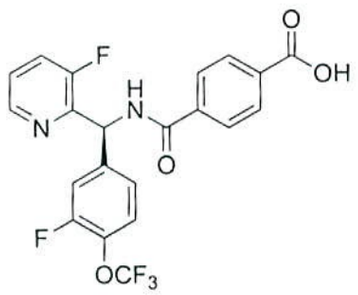
Después de agitar por 45 min, la reacción se apagó con agua y después de agitar por 3 días, la solución acuosa se filtró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. El producto resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI ion pos.) *m/z*: 478.1 (M+H).



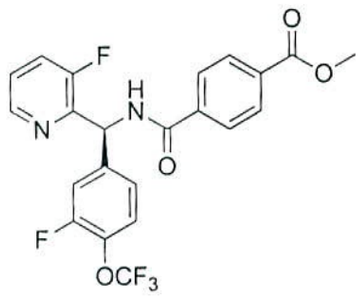
Etapa 3. **acetato de (S)-2-Amino-4-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)fenilo**

A un matraz de fondo redondo purgado con N_2 se agregó Pd/C al 10% (20.29 mg, 0.019 mmol) y bajo una atmósfera de N_2 se agregó acetato de (S)-4-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-nitrofenilo (91 mg, 0.191 mmol) en EtOAc (10 mL). La solución se purgó por 2 min adicionales, luego se cubre con un globo de H_2. Después de 5 h, la reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtro marca Celite® y el agente de filtro marca Celite® enjuaga con EtOAc. El filtrado se concentró in vacuo y adsorbe sobre un tapón de gel de sílice y se aplica cromatografía a través de una columna de gel de sílice previamente empacada Redi-Sep® (4 g), eluyendo con 0 hasta 75% EtOAc en hexano, para proporcionar

el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.85 (s, 1H), 8.35 - 8.54 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.38 - 7.47 (m, 1H), 7.32 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 448.1 (M+H).



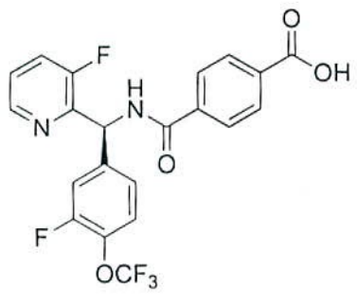
Ejemplo 432: ácido (S)-4-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)benzoico



Etapa 1. **4-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)benzoato de (S)-metilo**

A una solución de clorhidrato de (S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanamina (100 mg, 0.294 mmol, Intermediario 6), ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (52.9 mg, 0.294 mmol), y DMF (2

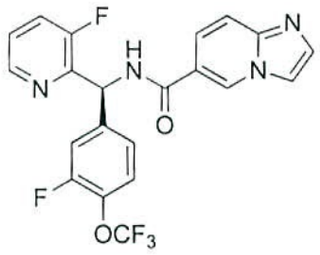
mL) se agregaron TEA (0.123 mL, 0.881 mmol) y anhídrido propilfosfónico al 50% en EtOAc (0.175 mL, 0.587 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua (30 mL), agitó por 30 min, y luego filtró. Los sólidos se lavaron con agua y secaron en el embudo para dar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI ion pos.) *m/z*: 467.0 (M+H).



Etapa 2. **Ácido (S)-4-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)benzoico**

A una solución de 4-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)benzoato de (S)-metilo (105 mg, 0.225 mmol) y THF (2 mL):MeOH (1 mL) se agregó LiOH 1M (1 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se diluyó con agua. La solución acuosa se hizo ácida con HCl 1 N hasta un pH de 7 y se extrajo con EtOAc (3 X 15 mL). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8.49 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.06 - 8.15

(m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 - 8.00 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.51 (m, 4H), 6.70 (s, 1H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 453.0 (M+H).

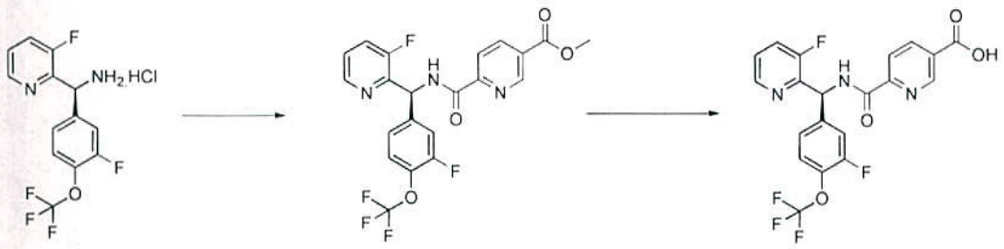


Ejemplo 433: (S)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

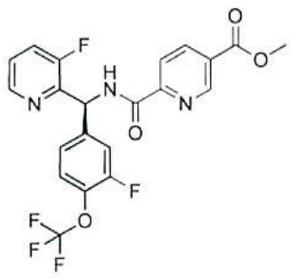
A una solución de clorhidrato de (S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanamina (81 mg, 0.238 mmol, Intermediario 6) y EtOAc (3 mL) se agregó anhidrído propilfosfórico al 50% en EtOAc (0.28 mL, 0.470 mmol), ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (47 mg, 0.290 mmol) y DIPEA (0.12 mL, 0.689 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, el producto de reacción se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se aplica cromatografía a través de una columna de gel de sílice previamente empacada Redi-Sep® (4 g), eluyendo con 0 hasta 100% EtOAc en hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d4) δ ppm 9.06 - 9.16 (m, 1H), 8.44 - 8.55 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.71 (m, 3H), 7.42 - 7.51 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 6.68 - 6.76

(m, 1H). MS (ESI ion pos.) *m/z*: 449.0 (M+H).

Esquema de reacción 29



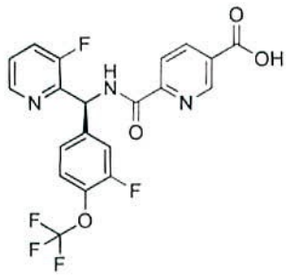
Ejemplo 434: ácido (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico



Etapa 1. **6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotinato de (S)-metilo**

A una solución de clorhidrato de (S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanamina (17.0 g, 49.9 mmol, Intermediario 6) en DMF (166 mL, Aldrich) se agregó ácido 5-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico (9.94 g, 54.9 mmol, Oakwood Products, Inc.), HATU (20.87 g, 54.9 mmol, Accela ChemBio, Inc.), y DIPEA (18.23 mL, 105 mmol, EMD Biosciences, Inc.). La mezcla resultante se agitó entonces a temperatura ambiente por 18 h. Se agregó agua (400 mL) entonces y la mezcla se extrajo

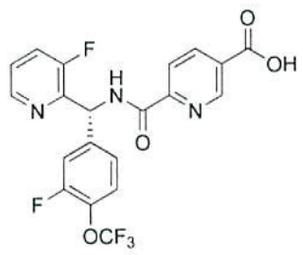
con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron in vacuo. El residuo se disolvió entonces en MeOH (500 mL) y se agregó gel de sílice. La mezcla se concentró y secó *in vacuo*. La mezcla sólida se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice usando instrumento ISCO (carga sólida, 0-100% EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI, ion positivo) m/z: 468 (M+H).



Etapa 2. **Ácido (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico**

A una solución de 6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotinato de (S)-metilo (11.5 g, 24.61 mmol) en MeOH (140 mL, Aldrich) se agregó hidrato de hidróxido de litio (2.065 g, 49.2 mmol, Aldrich). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 min seguido por la adición de THF (5 mL, Aldrich) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se concentró in vacuo, enfrió hasta 0 °C y se ajustó hasta pH = 6-7 con HCl concentrado. Se agregó EtOAc (300 mL) a la mezcla ajustada

en pH, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 min. La capa orgánica se colectó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron in vacuo. El residuo se disolvió entonces en MeOH (400 mL) y se agregó gel de sílice. La mezcla se concentró y secó in vacuo. La mezcla sólida se purificó entonces por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice usando instrumento ISCO (carga sólida, 40% EtOAc/hexano, luego MeOH al 10% en EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.75 (br. s., 1H), 9.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 454.0 (M+H)

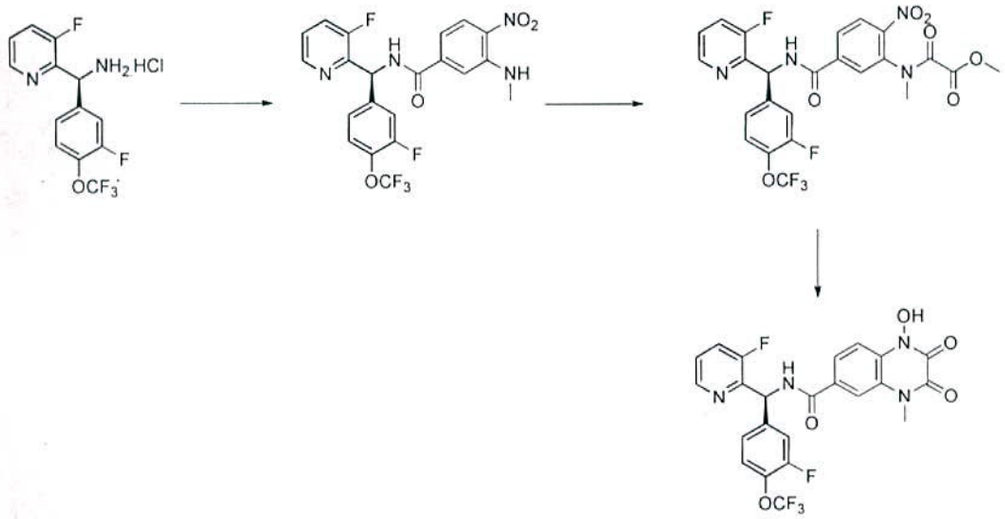


Ejemplo 435: ácido (R)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico

Este compuesto se preparó usando el mismo

procedimiento como el ejemplo 434, excepto por el uso del Intermediario 6b en la Etapa 1. El compuesto se purificó por medio de SFC preparativa [usando una columna Chiralpak AS-H (250 x 21 mm, 5 µm); fase móvil 92:8 CO_2 líquido: EtOH con 0.2% dietilamina a una relación de flujo de 70 mL/min] lo que resulta en fracciones de Pico 1 y 2 fractions con exceso enantiomérico > 99%. Pico 2 se correlaciona al enantiómero (S) (ejemplo 434), el pico 1 se asignó como el enantiómero (R). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 454.1 (M+H)

Esquema de reacción 30



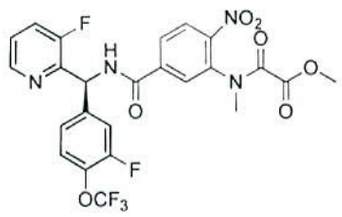
Ejemplo 436: (S)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-

hidroxi-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida

Etapa 1. **(S)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-3-(metilamino)-4-nitrobenzamida**

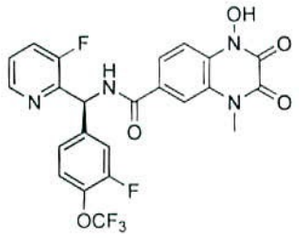
A una solución de clorhidrato de (S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanamina (1.0 g, 2.94 mmol, intermediario 6) en DMF (20 mL, Aldrich) se agregó ácido 3-fluoro-4-nitrobencencarboxílico (0.543 g, 2.94 mmol, Bionet Research (A Trading Division of Key Organics Ltd)), HATU (1.228 g, 3.23 mmol, Oakwood Products, Inc.), y DIPEA (1.123 mL, 6.46 mmol, EMD Biosciences, Inc.). La mezcla resultante se agitó entonces a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se transfirió a un tubo de presión, y se agregaron metilamina, solución 2.0M en THF (7.34 mL, 14.68 mmol, Aldrich) y DIPEA (1.123 mL, 6.46 mmol, EMD Biosciences, Inc.). La mezcla resultante se calentó a 55 °C por 18 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (150 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM y la mezcla de solución se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice

usando instrumento ISCO (0-100% EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) m/z: 483 (M+H).



Etapa 2. **2-((5-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-2-nitrofenil)(metil)amino)-2-oxoacetato de (S)-metilo**

A una solución de (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-3-(metilamino)-4-nitrobenzamida (1.28 g, 2.65 mmol) y DIPEA (0.462 mL, 2.65 mmol, EMD Biosciences, Inc.) en DCM (7 mL, Aldrich) a 0 °C se agregó metil cloro oxoacetato (0.268 mL, 2.92 mmol, Aldrich) en una manera en gotas. La mezcla resultante se agitó a 0°C por 2 h. Se agregó agua (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 min. La capa orgánica se colectó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron in vacuo. El residuo se disolvió en DCM, y la mezcla se purificó por gel de sílice cromatografía de columna usando instrumento ISCO (35-100% EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) m/z: 569 (M+H).

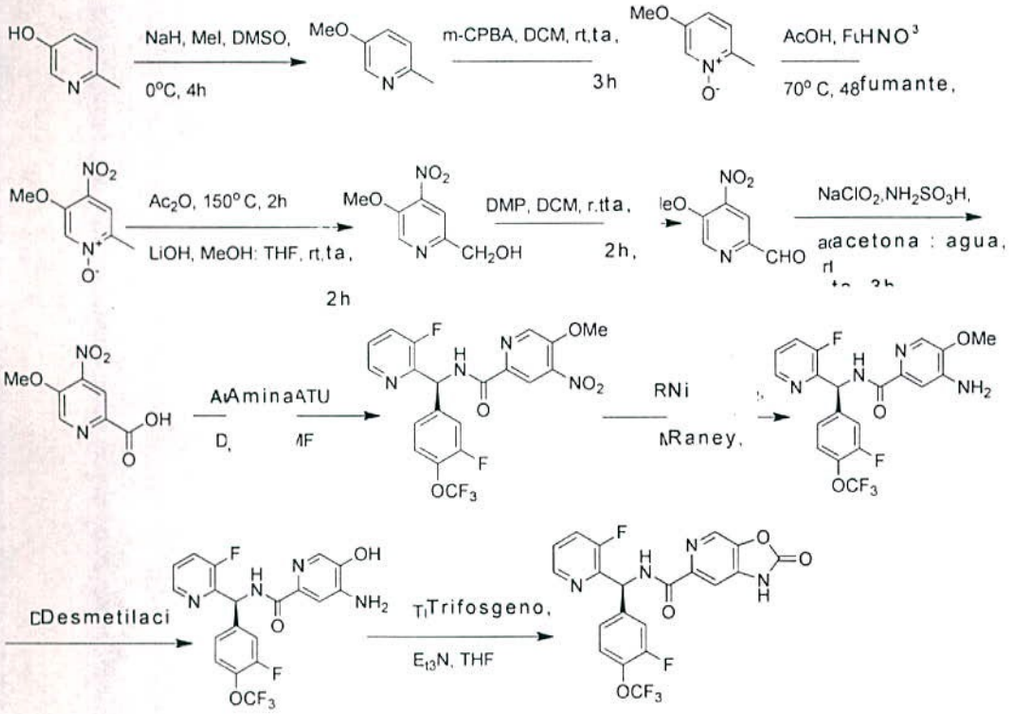


Etapa 3. **(S)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-hidroxi-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxaline-6-carboxamida**

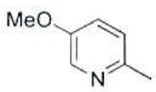
A una solución de 2-((5-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-2-nitrofenil)(metil)amino)-2-oxoacetato de (S)-metilo (0.500 g, 0.880 mmol) en MeOH (3 mL, Aldrich), se agregó paladio, 10 % en p. (base seca) en carbono activado, húmedo, tipo degussa (0.047 g, 0.440 mmol, Aldrich). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (globo) por 4 h. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con MeOH (2 x 10 mL). Los filtrados combinados se concentraron in vacuo. Se agregaron dioxano (3.00 mL, Aldrich) y agua (1 mL), seguido por fosfato de potasio (0.560 g, 2.64 mmol, Strem Chemical). La mezcla se calentó a 90 °C por 18 h. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y filtró. El sólido se lavó con agua (2 x 30 mL) y secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.74 - 7.84 (m, 3H), 7.55 - 7.67 (m, 2H), 7.50 (dt, J

= 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.66 (m, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 523 (M+H).

Esquema de reacción 31



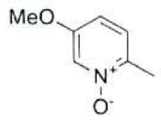
Ejemplo 437: (S)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-6-carboxamida



Etapa 1. **5-Metoxi-2-metilpiridina**

A una solución agitada de 60% NaH (en aceite mineral) (18.27 g, 0.458 mol, Aldrich, India) en DMSO (66 mL, Spectrochem., India) a 0°C, se agregó 6-metilpiridin-3-ol (25.0 g, 0.229 mol) disuelto en DMSO (100 mL) gota a gota

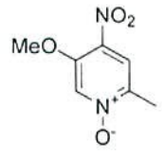
durante un periodo de 15 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 40 min. Se agregó yoduro de metilo (29.5 mL, 0.458 mol, Spectrochem, India) y la mezcla de reacción se agitó a ta por 2 h. La reacción con agua y Et_2O (1:1, 200 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con Et_2O (75 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron para dar el compuesto del título como un aceite fomoso café oscuro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 124.0 (M+H).



Etapa 2. **1-óxido de 5-metoxi-2-metilpiridina**

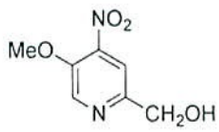
A una solución agitada de 5-metoxi-2-metilpiridina (15 g, 0.121 mol) en DCM (200 mL) se agregó ácido 3-cloro peroxibenzoico (23.14 g, 0.134 mol, Aldrich). La reacción se agitó a ta por 3 h. El progreso de la reacción se vigiló por TLC (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida proporcionando el producto como un aceite amarillo. El aceite se disolvió en EtOAc (50 mL) y se pasa a través de una almohadilla de gel de

sílice (tamiz 60-120) y el tapón se eluye con MeOH al 10% en $CHCl_3$ para dar el compuesto del título como un líquido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (d, J =2.4Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.7 y 8.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 140.0 (M+H).



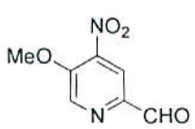
Etapa 3. **1-óxido de 5-metoxi-2-metil-4-nitropiridina**

Al ácido nítrico fumante (20 mL, Spectrochem, India) se le agregó 1-óxido de 5-metoxi-2-metilpiridina (14 g, 0.100 mol) en un grupo y la reacción se agitó a ta por 2 h. El progreso de la reacción se vigiló por TLC (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se vació en agua con hielo (100 mL) y neutraliza con solución de NaOH al 40% (PH ~ 7-7.5) para dar un precipitado amarillo. El precipitado se agitó por 5-10 min, luego filtró y secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.31(s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 184.8 (M+H).



Etapa 4. **(5-Metoxi-4-nitropiridin-2-il)metanol**

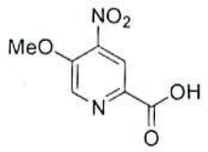
El 1-óxido de 5-metoxi-2-metil-4-nitropiridina (7 g, 0.038 mol) se disolvió en anhídrido acético (70 mL, Sdfine, India) y la solución resultante se agitó por 3 h a 150°C. La mezcla de reacción se concentró y Et_2O (250 mL) se agregó al residuo y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado (100 mL). La capa orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro, concentró para proporcionar un sólido amarillo pálido el cual se disolvió en MeOH y THF (100 mL) y trató con LiOH (2.73 g, 0.113 mol). La mezcla de reacción se agitó por 2 h a ta. El progreso de la reacción fue vigilado por TLC (MeOH al 5% en $CHCl_3$). Después de completar la hidrólisis de acetato, se agregó NH_4Cl sat (20 mL) y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 7.81(s, 1H), 5.62 (t, J = 5.7Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 185.1 (M+H).



Etapa 5. **5-Metoxi-4-nitropicolinaldehído**

A una solución agitada de (5-metoxi-4-nitropiridin-2-il)metanol (4 g,0.021 mol) en DCM (30 mL), se agregó

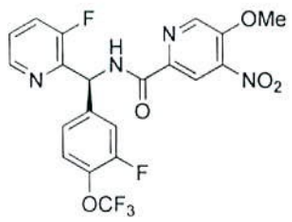
Peryodinano Dess-Martin (18.43 g, 0.043 mol, Spectrochem, India) y la reacción se agitó por 3 h a ta. El progreso de reacción se vigiló por TLC (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Después de completar la reacción, se agregó $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y el producto se extrajo con DCM (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.95 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.19 (s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 182.9 (M+H).



Etapa 6. **Ácido 5-metoxi-4-nitropicolínico**

A una solución agitada de 5-metoxi-4-nitropicolinaldehído (4 g, 0.02 mol) en acetona y agua (1:1,100 mL) se agregó clorito de sodio (5.9 g, 0.065 mol, spectrochem, India) y ácido sulfámico (6.3 g, 0.065 mol, Rankem, India) y la mezcla de reacción se agitó por 1 h a ta. El progreso de reacción se vigiló por TLC (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Después de completar, la mezcla de reacción se concentró hasta dar un precipitado blanco el cual se filtró y secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.6 (brs, 1H) 8.90 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.15 (s,

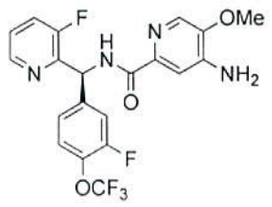
3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 197.8 (M+H).



Etapa 7. (S)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-4-nitropicolinamida

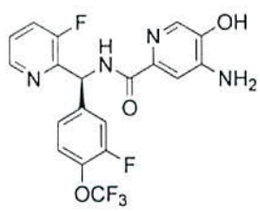
A una solución agitada de ácido 5-metoxi-4-nitropicolínico (1 g, 0.005 mol) en DMF (10 mL) se agregaron clorhidrato de (S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanamina (1.8 g, 0.0055 mol, Intermediario 6), HATU (2.8 g, 0.0075 mol, molekula, India) y DIPEA (2.4 g, 0.02 mol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó por 12 h a ta. El progreso de reacción se vigiló por TLC (EtOAc al 50% en éter pet). Después de la terminación de la reacción, se agregó agua (10 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (50 mL x 3) y concentró para dar el producto inicial. El producto de esta manera obtenido se purificó por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 60-120), usando 80-100% EtOAc en éter de petróleo como el eluyente para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 3H), 7.35(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.16(s,

3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 485.1 (M+H).



Etapa 8. **(S)-4-Amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil) (3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxipicolinamida**

A una suspensión agitada de Níquel Raney (0.4 g, Monarch, India) en MeOH (10 mL) se agregó (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-4-nitropicolinamida (700 mg, 0.0014 mol) a ta. La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno por 2 h. Después de completar la reacción, vigilada por TLC (eluyente TLC: EtOAc al 50% en éter de petróleo), la mezcla de reacción se filtró a través de agente de filtro marca Celite® y concentró. El producto resultante se trituró con éter de petróleo para dar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI, ion positivo) m/z: 455.2 (M+H).



Etapa 9. **(S)-4-Amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-**

hidroxipicolinamida

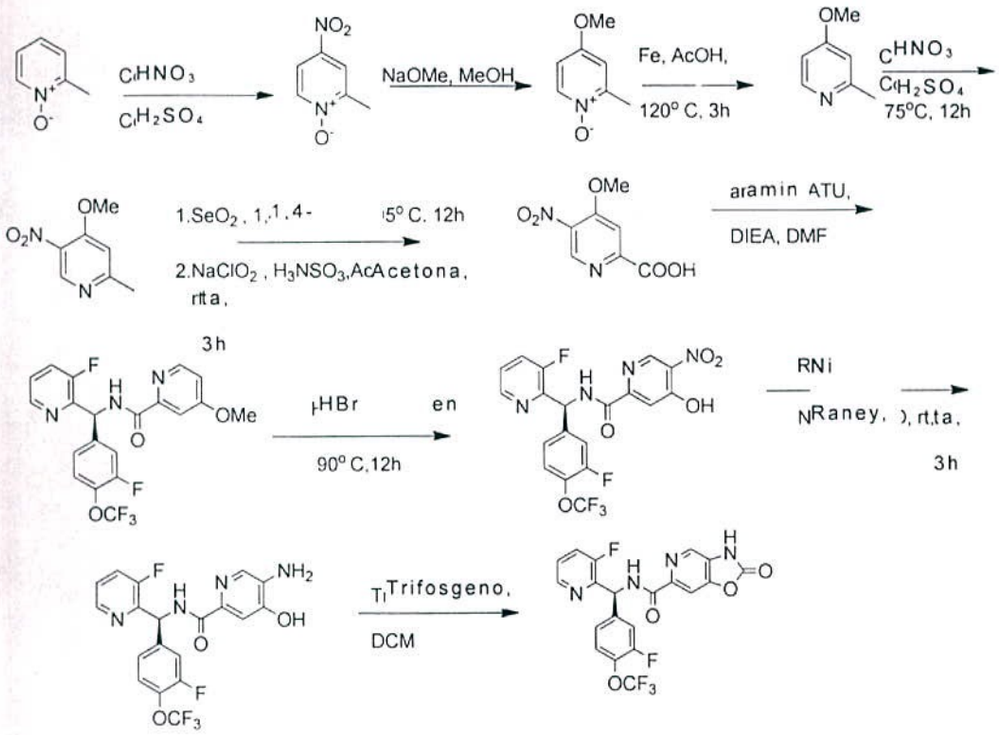
A una solución agitada de (S)-4-amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxipicolinamida (600 mg, 0.0013mol) en NMP (10 mL) se agregó LiCl (168 mg, 0.0039 mol, Aldrich) seguido por pTSA (754 mg, 0.0039 mol, Aldrich) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 180 °C por 2 h. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, EtOAc al 50% en éter de petróleo), la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL x 2), NaCl saturado (25 mL) y secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto de esta manera obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (tamiz 60-120) eluyendo con 60-70% EtOAc en éter de petróleo para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.90 (s, 1H), 9.51 (d, J = 8Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (d, J = 1.6Hz, 10.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 12.8, 2H), 6.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 441.3 (M+H).

Etapa 10. **(S)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-6-carboxamida**

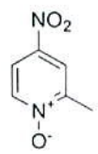
A una mezcla agitada, enfriada (-78 °C), de (S)-4-amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-hidroxipicolinamida (200 mg, 0.00045 mol) en THF (5 mL) se agregaron TEA (0.31 mL, 0.002 mol, Spectrochem, India) y trifosgeno (270 mg, 0.0009 mol, Spectrochem, India) en un grupo y la mezcla de reacción se agitó por 2 h a la misma temperatura, calentó hasta ta y agitó por 12 h. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, EtOAc al 50% en hexano), la mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron. El producto de esta manera obtenido se purificó por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 60-120) usando EtOAc al 50-60% en éter de petróleo como el eluyente, y purificando además usando placas de TLC prep, fase móvil EtOAc al 50 en hexanos para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70

(s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 468.0 (M+H).

Esquema de reacción 32

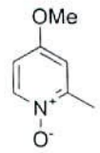


Ejemplo 438: (S)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-6-carboxamida



Etapa 1. **1-óxido 2-metil-4-nitropiridina**

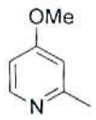
Un matraz de fondo redondo de 25 mL se cargó con H_2SO_4 conc. (1 mL) y enfrió hasta 0 °C. Se agregó 1-óxido de 2-metilpiridina (0.4 g, 0.003 mol, Aldrich) en una porción, seguido por la adición de HNO_3 fumante (1 mL, spectrochem, India) en una manera en gotas. La reacción se agitó a ta por 30 min y 12 h adicionales a 70 °C. El progreso de la reacción se vigiló por TLC (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Después de completar la reacción, se agregó EtOAc (10 mL) a la mezcla de reacción después de enfriar hasta 0 °C y la reacción se neutralizó hasta pH~8-9 con solución de NaOH al 40%, y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron y concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.03(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 1.8, 5.1Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).



Etapa 2. **1-óxido de 4-metoxi-2-metilpiridina**

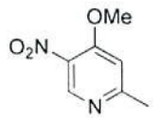
A una solución agitada de 1-óxido de 2-metil-4-nitropiridina (24 g, 0.155 mol) en MeOH (100 mL). Sodium methoxide (10 g, 0.187 mol, Aldrich) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó por 2 h a 80 °C. El progreso de la

reacción se vigiló por TLC (EtOAc al 50% en éter de petróleo). La mezcla de reacción se concentró y se agregó agua (50 mL) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (4 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un líquido café. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.3Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 3.6, 7.2Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).



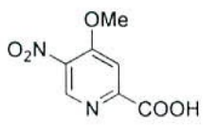
Etapa 3. **4-Metoxi-2-metilpiridina**

A una solución agitada de 1-óxido de 4-metoxi-2-metilpiridina (20 g, 0.143 mol) en AcOH (200 mL, sdfine, India), se agregó Fe (16 g, 0.287 mol, sdfine, India) y la mezcla de reacción se agitó por 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró y neutralized con $NaHCO_3$ saturado. Se agregó EtOAc a la mezcla y se filtró a través de agente de filtro marca Celite®. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron para dar el compuesto del título como un líquido café. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (d, J = 6Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 124.0 (M+H).



Etapa 4. **4-Metoxi-2-metil-5-nitropiridina**

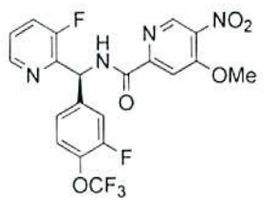
A una solución agitada de 4-metoxi-2-metilpiridina (25g, 0.148mol) en H_2SO_4 conc. (17 mL, S. D. Fine, India), una mezcla de H_2SO_4 (17 mL, S.D. Fine, India) y HNO_3 al 65% (22 mL, Rankem, India) se agregó en una manera en gotas a 0 °C durante 30 min. La solución resultante se calentó a 65 °C por 12 h. Después de completar, la mezcla de reacción se vació en agua con hielo y neutralizó (PH~ 8) con solución de NaOH al 40% para dar un precipitado amarillo. El precipitado se agitó y filtró además, se secó para dar una mezcla de 3-nitro (producto principal) y los isómeros 5-nitro deseados. El producto se aisló por cromatografía de columna, gel de sílice (230-400), eluyendo con EtOAc al 15% en éter de petróleo para dar el compuesto del título como agujas amarillas. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.86 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 169.0 (M+H).



Etapa 5. **Ácido 4-metoxi-5-nitropicolínico**

A una solución agitada de 4-metoxi-2-metil-5-nitropiridina (2 g, 0.011 mol) en 1,4-dioxano (20 mL), se

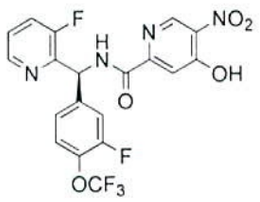
agregó SeO_2 (3.2 g, 0.047 mol, Aldrich), y la mezcla de reacción se agitó por 12 h a 105 °C. el progreso de la reacción fue vigilado por TLC (EtOAc al 30% en hexano). Después de completar, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta y filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el aldehído intermediario el cual se disolvió en acetona y agua (1:1, 5 mL) y trató con clorito de sodio (3.2 g, 0.035 mol, Aldrich) y ácido sulfámico (3.4 g, 0.035 mol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó por 1 h a ta. El progreso de la reacción se vigiló por TLC (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar un precipitado blanco, el cual se filtró y secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.9 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.10 (s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 197.0 (M+H).



Etapa 6. **(S)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-metoxi-5-nitropicolinamida**

A una solución agitada de ácido 4-metoxi-5-nitropicolínico (1 g, 0.005 mol) en DMF (10 mL) se agregaron clorhidrato de (S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanamina

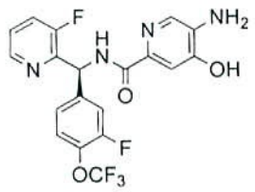
(1.8 g, 0.0055 mol, Intermediario 6), HATU (2.8 g, 0.0075 mol, Molicula, India) y DIPEA (2.4 g, 0.02 mol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó por 12 h a ta. El progreso de la reacción se vigiló por TLC (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Después de completar la reacción, se agregó agua (100 mL) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 3) y concentró para dar el producto. El producto de esta manera obtenido se purificó por cromatografía de columna, gel de sílice (tamiz 60-120), usando EtOAc al 80-100% en éter de petróleo como el eluyente para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 9.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (t , J = 4.8Hz, 3H), 7.36 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 485.0 (M+H).



Etapa 7. **(S)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxi-5-nitropicolinamida**

A una solución de 30% HBr en AcOH (10 mL, Spectrochem, India) se le agregó (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-metoxi-5-nitropicolinamida (1 g, 0.002mol), y la mezcla de

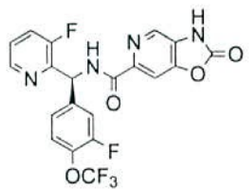
reacción resultante se agitó por 12 h a 90 °C. El progreso de la reacción se vigiló por TLC (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró y neutralizó con solución de $NaHCO_3$ saturada (pH ~ 7-7.5) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 2H), 6.56 (d, J = 7.5Hz, 1H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 471.4 (M+H).



Etapa 8. **((S)-5-Amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi) fenil)(3-fluoropiridin-2-il) metil)-4-hidroxipicolinamida**

A una solución agitada de (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxi-5-nitropicolinamida (0.35 g, 0.0007 mol) en MeOH (10 mL) se le agregó Ni Raney (0.3 g, Monarch), seguido por hidrato de hidrazina (2 mL, Aldrich) agregado en una manera en gotas a ta. La mezcla de reacción se agitó por 3 h. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, EtOAc al 50% en hexano), la mezcla de reacción se filtró a través de agente de filtro marca Celite® y concentró

proporcionando un residuo. El residuo se trituró con Et_2O, filtró, secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido café. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.27 (d, J = 9.9Hz, 2H), 6.46 (d, J = 6.9Hz, 1H), 5.29 (s, 2H).



Etapa 9. **(S)-N-((3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-6-carboxamida**

A una mezcla agitada y enfriada (-78 °C) de ((S)-5-amino-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipicolinamida (200 mg, 0.00045 mol) en THF (5 mL) se agregó TEA (0.31 mL, 0.002 mol, Spectrochem, India) y trifosgeno (270 mg, 0.0009 mol, Spectrochem, India). La mezcla de reacción se agitó por 2 h a la misma temperatura, se calentó lentamente hasta ta y agitó durante la noche. Después de completar la reacción (vigilada por TLC, EtOAc al 50% en hexano), la mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, concentraron y purificaron por cromatografía de columna, gel de sílice

(tamiz 60-120) usando EtOAc al 50-60% en éter de petróleo como el eluyente, seguido por purificación adicional usando placas de TLC prep, fase móvil EtOAc al 50 en hexanos para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H). MS (ESI, ion positivo) m/z: 467.2 (M+H).

TABLA 6. Datos de ^{1}H RMN de los Ejemplos 1-261 y 287-424.

Ej.#	**Freq., Solvente**	**Datos ^{1}HRMN (δ ppm)**
1	400MHz d_4-MeOH	8.38 - 8.52 (m, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.7, 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.53 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.26 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.44 - 6.57 (m, 1H)
2	400MHz $CDCl_3$	8.97 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 - 8.52 (m, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 3H), 7.46 (td, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.68 - 6.75 (m, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
3	400MHz d_4-MeOH	8.92 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.86 (br s, 2H)
4	400MHz $CDCl_3$	9.06 - 9.11 (m, 1H), 8.94 - 9.00 (m, 2H), 8.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 - 8.20 (m, 2H), 8.02 - 8.10 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H)
5	400MHz $CDCl_3$	8.97 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.87 - 8.92 (m, 1H), 8.49 - 8.56 (m, 2H), 8.21 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 12.2, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H)
6	400MHz $CDCl_3$	8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 - 8.04 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
7	400MHz $CDCl_3$	9.17 (s, 1H), 8.97 (dd, J = 9.7, 4.4 Hz, 2H), 8.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 - 8.11 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.54 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H)
8	400MHz $CDCl_3$	8.92 - 9.03 (m, 3H), 8.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 - 8.23 (m, 2H), 8.01 - 8.10 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 2H), 7.39 (br. s, 1H), 7.17 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)
9	400MHz $CDCl_3$	9.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.95 - 9.03 (m, 2H), 8.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 - 8.12 (m, 2H), 7.94 - 8.03 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
10	400MHz d_4-MeOH	8.90 - 8.97 (m, 2H), 8.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 - 8.10 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 3H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
11	400MHz $CDCl_3$	9.19 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.33 - 8.43 (m, 2H), 8.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.91 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 6.98 - 7.02 (m, 1H)
12	400MHz $CDCl_3$	9.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.92 - 9.00 (m, 2H), 8.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 - 8.10 (m, 3H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
13	400MHz $CDCl_3$	8.89 - 8.96 (m, 2H), 8.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 - 8.11 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H)
14	400MHz $CDCl_3$	8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 3H), 7.05 - 7.16 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
15	400MHz $CDCl_3$	8.94 - 8.99 (m, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.90 (m, 5H), 7.65 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.49 (m, 4H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
16	400MHz $CDCl_3$	12.90 (br. s., 1H), 8.96 - 9.03 (m, 1H), 8.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 - 8.12 (m, 3H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
17	400MHz $CDCl_3$	8.97 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 8.3, 4.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.99 (m, 2H)
18	400MHz $CDCl_3$	8.98 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.50 - 8.58 (m, 2H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 2H), 7.39 - 7.55 (m, 4H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
19	400MHz $CDCl_3$	8.93 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.46 - 8.58 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.48 (m, 4H), 6.79 - 6.92 (m, 3H), 3.73 (s, 3H)
20	400MHz $CDCl_3$	9.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.95 - 9.00 (m, 2H), 8.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.55 (m, 3H), 7.35 (ddd, J = 10.2, 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H)
21	400MHz $CDCl_3$	8.96 (dd, J = 4.1, 1.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)
22	400MHz $CDCl_3$	8.97 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 - 7.91 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
23	400MHz d_4-MeOH	9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 - 8.09 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)
24	400MHz $CDCl_3$	8.88 - 8.95 (m, 1H), 8.76 - 8.82 (m, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 8.11 - 8.25 (m, 2H), 7.94 - 8.09 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.38 (dt, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.33 (m, 3H), 6.85 - 6.94 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)
25	400MHz $CDCl_3$	8.97 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 12.2, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
26	400MHz $CDCl_3$	8.96 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 3H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.47 (br. s., 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H)
27	400MHz $CDCl_3$	8.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.45 - 8.56 (m, 2H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 4H), 6.98 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H)
28	400 MHz, DMSO-d_6	9.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 4.6, 1.1 Hz, 1H), 8.00 - 8.12 (m, 2H), 7.59 - 7.77 (m, 5H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H)
29	400 MHz, DMSO-d_6	9.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
30	400 MHz, DMSO-d_6	9.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.76 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.58 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)
31	400 MHz, DMSO-d_6	9.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.45 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.77 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H)
32	400 MHz, DMSO-d_6	9.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 3H), 7.48 - 7.60 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)
33	400 MHz, DMSO-d_6	9.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 3H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)
34	400 MHz, DMSO-d_6	9.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.20 - 8.32 (m, 2H), 7.66 - 7.76 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.56 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
35	400 MHz, DMSO-d_6	9.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)
36	400 MHz, DMSO-d_6	10.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (td, J = 9.2, 1.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.77 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.68 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H)
37	400 MHz, DMSO-d_6	9.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.79 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H)
38	400 MHz, DMSO-d_6	9.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.33 (m, 1H), 7.78 - 7.87 (m, 1H), 7.70 - 7.78 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.59 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
39	400 MHz, DMSO-d_6	9.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)
40	400 MHz, DMSO-d_6	9.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.87 - 8.97 (m, 2H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.75 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.57 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)
41	400 MHz, DMSO-d_6	9.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.22 - 8.36 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.57 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
42	400 MHz, DMSO-d_6	9.62 (br. s., 1H), 9.06 (s, 2H), 8.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.33 (m, 1H), 7.69 - 7.78 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.60 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 6.81 (br. s., 1H), 3.99 (s, 3H)
43	400 MHz, DMSO-d_6	12.14 (br. s., 1H), 8.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.17 - 8.32 (m, 2H), 7.66 - 7.75 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.58 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
44	400 MHz, DMSO-d_6	11.76 (br. s., 1H), 9.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.75 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.55 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.80 (m, 1H), 6.69 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H)
45	400 MHz, DMSO-d_6	12.42 (br. s., 1H), 9.34 (s, 1H), 9.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.76 - 8.88 (m, 1H), 8.47 - 8.62 (m, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.78 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.60 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H)
46	400 MHz, DMSO-d_6	9.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 - 8.53 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)
47	400 MHz, DMSO-d_6	10.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.77 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.69 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.60 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
48	400 MHz, DMSO-d_6	9.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H)
49	400 MHz, DMSO-d_6	9.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.73 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.54 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 - 6.92 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H)
50	400 MHz, DMSO-d_6	9.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.74 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.55 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H)
51	400 MHz, DMSO-d_6	12.01 (br. s., 1H), 9.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 9.3, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
52	400 MHz, DMSO-d_6	9.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.81 (m, 1H), 7.69 - 7.74 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.66 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)
53	400 MHz, DMSO-d_6	9.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 3H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.49 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)
54	400 MHz, DMSO-d_6	12.15 (br. s., 1H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.51 (m, 2H), 8.40 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.81 (m, 1H), 7.69 - 7.74 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.67 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
55	400 MHz, DMSO-d_6	9.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.74 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
56	400 MHz, DMSO-d_6	10.61 (br. s., 1H), 9.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.84 (m, 2H), 7.66 - 7.73 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.55 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H)
57	400 MHz, DMSO-d_6	9.74 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.76 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.60 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)
58	400 MHz, DMSO-d_6	10.34 (br. s., 1H), 9.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 3H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H)
59	400 MHz, DMSO-d_6	12.46 (br. s., 1H), 11.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.78 (m, 3H), 7.64 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 6.7 Hz, 1H)
60	400 MHz, DMSO-d_6	9.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.22 - 8.32 (m, 1H), 7.69 - 7.78 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.61 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
61	400 MHz, DMSO-d_6	10.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 - 8.48 (m, 1H), 8.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H)., 7.67 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
62	400 MHz, DMSO-d_6	11.27 (br. s., 1H), 9.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21 - 8.41 (m, 2H), 7.64 - 7.79 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H)
63	400 MHz, DMSO-d_6	11.39 (br. s., 1H), 9.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.84 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H)
64	400 MHz, DMSO-d_6	11.39 (br. s., 1H), 9.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.77 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H)
65	400 MHz, DMSO-d_6	9.06 (dd, J = 7.4, 5.9 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.51 (m, 3H), 6.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 2.72 - 2.86 (m, 1H), 2.03 - 2.24 (m, 2H), 1.85 - 2.00 (m, 1H), 1.64 - 1.85 (m, 2H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
66	400 MHz, DMSO-d_6	12.19 (br. s., 1H), 9.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.78 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.59 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H)
67	400 MHz, DMSO-d_6	11.89 (br. s., 1H), 9.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.59 (m, 3H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H)
68	400 MHz, DMSO-d_6	9.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.82 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H)
69	400 MHz, DMSO-d_6	10.49 (s, 1H), 9.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 3H), 7.21 - 7.33 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
74	400 MHz, DMSO-d_6	9.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.05 - 8.15 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 - 7.89 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 - 7.81 (m, 1H), 7.69 - 7.74 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.68 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 5.1 Hz, 3H)
75	400 MHz, DMSO-d_6	10.81 (s, 1H), 9.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.79 (m, 1H), 7.68 - 7.73 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 - 7.65 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H)
76	400 MHz, DMSO-d_6	11.84 (br. s., 1H), 9.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.59 - 7.66 (m, 3H), 7.47 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
77	400 MHz, DMSO-d_6	10.89 (s, 1H), 9.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 1H), 7.68 - 7.74 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.65 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 7.00 - 7.11 (m, 2H), 6.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.75 - 4.99 (m, 2H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
70	400 MHz, DMSO-d_6	10.62 (s, 1H), 9.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 2H), 7.75 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H)
71	400 MHz, DMSO-d_6	10.50 (s, 1H), 9.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.73 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.65 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H)
72	400 MHz, DMSO-d_6	12.50 (br. s., 1H), 11.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.47 - 8.55 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.85 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.0, 6.5 Hz, 1H)
73	400 MHz, DMSO-d_6	10.92 (s, 1H), 9.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.79 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.47 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
78	400 MHz, DMSO-d_6	9.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.69 - 7.74 (m, 3H), 7.59 - 7.67 (m, 2H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
79	400 MHz, DMSO-d_6	11.86 (br. s., 1H), 9.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.82 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
80	400 MHz, DMSO-d_6	11.87 (br. s., 1H), 9.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.37 - 8.52 (m, 1H), 7.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 10.0, 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.59 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
81	400 MHz, DMSO-d_6	10.92 (br. s., 1H), 9.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.54 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.39 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
82	400 MHz, DMSO-d_6	11.98 (br. s., 1H), 9.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.73 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 - 7.60 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.4, 5.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.24 - 2.40 (m, 3H)
83	400 MHz, DMSO-d_6	9.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.41 - 8.57 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.75 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.63 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)
84	400 MHz, DMSO-d_6	11.82 (br. s., 1H), 9.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 6.47 - 6.69 (m, 1H), 2.22 - 2.41 (m, 3H)
85	400 MHz, DMSO-d_6	10.92 (br. s., 1H), 9.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
86	400MHz DMSO-d_6	9.58 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.59 - 8.65 (m, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.72 - 7.83 (m, 4 H), 7.66 - 7.70 (m, 2 H), 7.50 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.1,1.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
87	400MHz DMSO-d6	9.52 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 2 H), 7.58 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.49 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.37 (td, J = 4.8, 2.5 Hz, 3 H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)
88	400MHz DMSO-d_6	9.52 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.49 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.37 (td, J = 4.8, 2.5 Hz, 3 H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)
89	300MHz $CDCl_3$	9.23 (s, 1H), 9.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.33 (m, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.56 - 7.70 (m, 1H), 7.37 - 7.54 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 6.3 Hz, 1H)
90	300MHz DMSO-d_6	10.50 (s, 1H), 9.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 10.0, 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.64 (m, 4H), 7.20 - 7.39 (m, 4H), 6.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
91	300MHz $CDCl_3$	8.63 (br. s., 4H), 8.49 (d, J = 4.7 Hz, 5H), 8.39 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.67 - 7.89 (m, 2H), 7.42 - 7.55 (m, 3H), 7.30 - 7.41 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H)
92	400MHz $CDCl_3$	13.23 (br. s., 1H), 8.54 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H)
93	400MHz $DMSO-d_6$	8.99 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.72 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.68 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.59 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 6.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H)
94	300MHz $CDCl_3$	8.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.36 (m, 2H), 8.16 (br. s., 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.73 (m, 5H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
95	300MHz $CDCl_3$	8.60 - 8.92 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.68 (m, 5H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
96	400MHz $CDCl_3$	8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 2H), 8.06 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.63 (m, 4H), 7.22 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.46 - 6.85 (m, 2H), 3.91 - 4.01 (m, 3H), 2.13 (s, 3H)
97	400MHz $CDCl_3$	9.18 - 9.50 (m, 2H), 9.11 (br. s., 1H), 8.60 - 8.90 (m, 2H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 - 8.08 (m, 2H), 7.37 - 7.80 (m, 5H), 7.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H)
98	300MHz $CDCl_3$	8.49 - 8.69 (m, 2H), 7.83 - 8.06 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.66 (m, 7H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H)
99	400MHz d_4-MeOH	8.97 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.31 - 8.49 (m, 2H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.32 - 7.92 (m, 7H), 6.98 (br. s., 1H)
100	400MHz $CDCl_3$	8.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 - 8.16 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.65 (m, 5H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H)
101	300MHz $CDCl_3$	9.33 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.65 - 8.79 (m, 2H), 8.43 - 8.65 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.69 (m, 5H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
102	300MHz d_4-MeOH	8.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.51 (m, 3H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
103	300MHz d_4-MeOH	8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.52 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H)
104	300MHz d_4-MeOH	8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.99 - 8.11 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.71 (m, 5H), 7.46 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H)
105	300MHz d_4-MeOH	8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 - 7.82 (m, 2H), 7.58 - 7.69 (m, 5H), 7.46 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (d, J = 9.5 Hz, 1H)
106	300MHz d_4-MeOH	8.93 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.51 - 7.71 (m, 6H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
107	300MHz d_4-MeOH	8.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.27 (m, 1H), 7.81 - 7.90 (m, 2H), 7.64 - 7.70 (m, 1H), 7.51 - 7.64 (m, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 6.90 (s, 1H)
108	300MHz d_4-MeOH	8.89 - 9.01 (m, 3H), 8.60 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.31 (m, 3H), 7.55 - 7.73 (m, 2H), 7.36 - 7.48 (m, 2H), 6.96 (s, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
109	300MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 - 8.32 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.70 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H)
110	300MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 - 8.10 (m, 2H), 7.55 - 7.69 (m, 5H), 6.98 (s, 1H)
111	300MHz d_4-MeOH	9.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.65 - 8.75 (m, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.71 (m, 2H), 7.30 - 7.45 (m, 2H), 6.86 (s, 1H)
112	300MHz d_4-MeOH	8.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.59 - 8.71 (m, 1H), 8.18 - 8.28 (m, 1H), 8.11 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.70 (m, 3H), 7.32 - 7.45 (m, 2H), 6.84 (s, 1H)
113	300MHz d_4-MeOH	8.86 - 8.92 (m, 2H), 8.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 5H), 7.46 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H)
114	300MHz d_4-MeOH	8.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.71 (m, 5H), 7.45 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
115	400MHz DMSO-d_6	9.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.93-8.99 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.59 (q, J = 8Hz, 2H), 1.15 (t, J = 8Hz, 3H)
116	300MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 8.16 - 8.27 (m, 1H), 7.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.70 (m, 5H), 7.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H)
117	300MHz d_4-MeOH	8.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.27 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.68 (m, 5H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H)
118	300MHz d_4-MeOH	8.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 4H), 7.55 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H)
119	300MHz d_4-MeOH	8.93 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.74 (m, 2H), 7.19 - 7.36 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.28 - 4.45 (m, 1H), 3.96 - 4.10 (m, 1H), 3.81 - 3.96 (m, 1H), 2.15 - 2.35 (m, 1H), 1.74 - 2.02 (m, 3H)
120	300MHz d_4-MeOH	8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 - 8.54 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.72 (m, 5H), 7.46 (dt, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
121	300MHz d_4-MeOH	8.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.68 (m, 7H), 6.92 (s, 1H), 1.53 (s, 6H)
122	300MHz d_4-MeOH	8.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 - 7.67 (m, 7H), 6.90 (s, 1H)
123	300MHz d_4-MeOH	8.92 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.29 (m, 1H), 7.52 - 7.71 (m, 2H), 7.28 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 3.77 - 4.04 (m, 2H), 2.14 - 2.35 (m, 1H), 1.70 - 2.03 (m, 3H)
124	600MHz DMSO-d_6	9.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)
125	300MHz d_4-MeOH	8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 5H), 7.46 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H)
126	600MHz DMSO-d_6	9.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (d , J = 9 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
127	300MHz d_4-MeOH	8.91 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.71 (m, 2H), 7.23 - 7.45 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 2.96 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
128	300MHz d_4-MeOH	9.22 (dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.64 - 8.76 (m, 2H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.72 (m, 5H), 6.94 (s, 1H)
129	300MHz d_4-MeOH	9.23 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.63 - 8.76 (m, 2H), 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 2H), 7.40 - 7.53 (m, 2H), 6.91 (s, 1H)
130	300MHz $CDCl_3$	9.31 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.49 - 8.69 (m, 3H), 8.35 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.64 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
131	300MHz $CDCl_3$	9.26 (br. s., 1H), 8.77 - 9.14 (m, 4H), 8.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 - 8.16 (m, 2H), 7.46 - 7.65 (m, 2H), 7.28 - 7.46 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H)
132	300MHz d_4-MeOH	8.85 - 9.00 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.88 - 8.12 (m, 2 H), 7.48 - 7.73 (m, 6 H), 6.99 (s, 1 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
133	300MHz d_4-MeOH	8.93 (d, J = 4.1 Hz, 2 H), 8.38 - 8.56 (m, 2 H), 8.15 - 8.28 (m, 2 H), 7.96 - 8.15 (m, 1 H), 7.50 - 7.71 (m, 6 H), 6.99 (s, 1 H)
134	400MHz DMSO-d_6	8.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.73 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.55 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H)
135	300MHz $CDCl_3$	8.90 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 - 8.16 (m, 2H), 7.46 - 7.65 (m, 5H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
136	300MHz $CDCl_3$	8.87 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.74 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 - 7.61 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (br s, 2H)
137	400MHz DMSO-d_6	9.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)
138	300MHz $CDCl_3$	8.89 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.93 - 8.11 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
139	400MHz DMSO-d_6	9.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 3H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H)
140	300MHz $CDCl_3$	8.90 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 - 8.14 (m, 2H), 8.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.83 - 7.94 (m, 2H), 7.55 (s, 4H), 7.48 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)
141	300MHz $CDCl_3$	8.98 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13-8.18 (m, 3H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.69 (m, 5H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H)
142	300MHz $CDCl_3$	8.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.60 (m, 6H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.97 - 4.15 (m, 1H), 3.89 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 13.3, 10.4 Hz, 1H), 2.82 (br. s., 1H), 2.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.88 (br. s., 1H), 1.58 - 1.81 (m, 2H), 1.43 (d, J = 2.2 Hz, 9H)
143	400MHz DMSO-d_6	13.13 (br. s., 1H), 8.81 - 8.99 (m, 2H), 8.34 (br. s., 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.66 - 7.75 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.51 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
144	400MHz DMSO-d_6	9.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 7.64 - 7.76 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (br. s., 2H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H)
145	400MHz DMSO-d_6	8.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.69 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.39 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.96 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.52 - 2.61 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)
146	400MHz DMSO-d_6	9.02 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.77 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)
147	300MHz $CDCl_3$	9.33 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.91 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 4H), 7.51 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
148	300MHz $CDCl_3$	8.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.49 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
149	400MHz DMSO-d_6	8.92 - 9.06 (m, 2H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.78 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 6.95 - 6.99 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.68 - 2.76 (m, 3H)
150	400MHz DMSO-d_6	9.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.76 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H)
151	400MHz DMSO-d_6	9.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.78 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)
152	400MHz DMSO-d_6	8.77 - 8.95 (m, 2H), 8.14 - 8.31 (m, 1H), 7.66 - 7.72 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.53 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.92 (m, 2H), 3.21 - 3.31 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 1H), 1.47 - 1.66 (m, 4H)
153	400MHz DMSO-d_6	9.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.77 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.55 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.77 - 4.99 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
154	400MHz DMSO-d_6	9.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.76 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.53 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84 - 4.03 (m, 2H)
155	300MHz $CDCl_3$	8.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.61 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.90 - 3.08 (m, 2H), 2.72 (d, J = 6.6 Hz, 2H)
156	300MHz d_4-MeOH	8.95 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.16 - 8.32 (m, 3H), 8.11 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.79 (m, 2H), 7.43 - 7.56 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 - 2.44 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
157	400MHz DMSO-d_6	8.95 (dd, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.75 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.52 (m, J = 7.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.74 (m, 2H), 3.59 (qd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 3.15 - 3.29 (m, 1H), 2.39 - 2.49 (m, 1H), 2.21 - 2.39 (m, 2H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 1.38 - 1.53 (m, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
158	400MHz DMSO-d_6	11.87 (br. s., 1H), 9.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.72 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.49 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (br. s., 1H), 6.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.48 (br. s., 2H)
159	400MHz DMSO-d_6	9.01 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.77 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.26 (br. s., 2H)
160	400MHz DMSO-d_6	9.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.76 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.56 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.83 (m, 2H), 2.13 (s, 3H)
161	300MHz $CDCl_3$	9.12 (br. s., 1H), 8.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.58 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.93 - 5.23 (m, 2H)
162	400MHz DMSO-d_6	8.81 - 8.99 (m, 2H), 8.25 (dd, J = 7.4, 2.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 19.0, 7.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 2H), 7.58 - 7.66 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.54 (dd, J = 17.8, 8.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.56 (m, 1H), 1.81 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.06 - 1.29 (m, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
163	400MHz DMSO-d_6	9.06 - 9.16 (m, 1H), 8.87 - 8.95 (m, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.74 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.49 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 6.58 (dd, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 3.41 - 3.49 (m, 1H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 2.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H)
164	400MHz $CDCl_3$	8.75 (br. s., 1H), 7.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.61 (m, 9H), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (br. s., 2H)
165	400MHz d_4-MeOH	9.15 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.84 - 7.88 (m, 2H), 7.81 - 7.84 (m, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H)
166	400MHz d_4-MeOH	8.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 6H), 7.49 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H)
167	400MHz d_4-MeOH	8.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 - 7.69 (m, 5H), 7.45 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.79 (m, 1H)
168	400MHz d_4-MeOH	8.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.25 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 3H), 7.54 - 7.61 (m, 3H), 6.92 (s, 1H)
169	400MHz d_4-MeOH	8.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 5H), 7.33 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
170	400MHz d_4-MeOH	8.99 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 1H), 8.17 - 8.26 (m, 1H), 7.61 - 7.75 (m, 5H), 7.48 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H)
171	400MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.92 (m, 2H), 7.52 - 7.69 (m, 5H), 6.97 - 7.06 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)
172	400MHz d_4-MeOH	8.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 - 7.71 (m, 5H), 7.45 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)
173	400MHz d_4-MeOH	8.55 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 5H), 7.47 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H)
174	400MHz d_4-MeOH	9.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.71 (m, 5H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)
175	400MHz d_4-MeOH	8.96 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 12.6, 0.9 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.72 (m, 6H), 7.00 (s, 1H)
176	400MHz d_4-MeOH	9.00 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.69 (m, 5H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.07 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
177	400MHz d_6-DMSO	10.90 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.83 (m, 3H), 7.58 - 7.66 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H)
178	400MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.65 - 8.76 (m, 2H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.88 (m, 2H), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 3H), 6.94 (s, 1H)
179	400MHz d_4-MeOH	8.95 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 4.3 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.71 (m, 6H), 6.90 - 7.01 (m, 1H)
180	400MHz d_4-MeOH	8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.71 (m, 5H), 7.54 - 7.61 (m, 1H), 7.40 - 7.54 (m, 3H), 6.76 (s, 1H)
181	400MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.97 - 8.06 (m, 2H), 7.81 - 7.90 (m, 2H), 7.64 - 7.70 (m, 2H), 7.57 - 7.63 (m, 3H), 6.94 (s, 1H)
182	400MHz d_4-MeOH	8.94 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 2.51 (s, 3H)
183	400MHz d_4-MeOH	8.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.62 - 7.68 (m, 2H), 7.54 - 7.62 (m, 3H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
184	400MHz d_4-MeOH	8.52 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.27 - 8.33 (m, 1H), 8.21 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.75 (m, 6H), 7.40 - 7.53 (m, 1H), 6.79 (s, 1H)
185	400MHz d_4-MeOH	8.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.91 (m, 2H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 7.54 - 7.61 (m, 3H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 6.91 (s, 1H)
186	400MHz d_4-MeOH	8.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.54 - 7.62 (m, 3H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.98 (m, 2H), 2.98 (s, 6H)
187	400MHz d_4-MeOH	8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.69 (m, 6H), 7.52 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (br. s., 1H)
188	400MHz d_4-MeOH	8.99 - 9.05 (m, 1H), 8.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.26 - 8.33 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 3H), 7.56 (ddd, J = 7.9, 5.0, 0.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H)
189	400MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.71 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 3.95 (s, 3H)
190	400MHz d_4-MeOH	8.96 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 - 8.23 (m, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 3H), 7.55 - 7.59 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.47 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
191	400MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 3H), 7.34 - 7.48 (m, 3H), 7.13 (dt, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)
192	400MHz d_4-MeOH	8.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.69 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)
193	400MHz d_4-MeOH	8.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.62 - 7.70 (m, 5H), 7.55 - 7.61 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 3H), 6.76 (s, 1H)
194	400MHz d_4-MeOH	8.71 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.70 (m, 6H), 7.46 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H)
195	400MHz d_6-DMSO	9.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.59 - 8.71 (m, 2H), 8.45 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.71 - 7.80 (m, 2H), 7.59 - 7.69 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
196	400MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.84 (m, 2H), 7.51 - 7.69 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.71 - 6.81 (m, 2H), 3.05 (s, 6H)
197	400MHz d_4-MeOH	8.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.79 (m, 2H), 7.60 - 7.70 (m, 5H), 7.57 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
198	400MHz d_4-MeOH	8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.73 (m, 5H), 7.47 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H)
199	400MHz d_4-MeOH	8.78 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.98 - 8.11 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H)
200	400MHz d_4-MeOH	8.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.02 - 8.10 (m, 2H), 7.85 - 7.91 (m, 2H), 7.62 - 7.72 (m, 5H), 7.47 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H)
201	400MHz d_4-MeOH	8.72 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.25 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 3H), 7.69 (dd, J = 7.0, 5.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.54 - 6.63 (m, 2H)
202	400MHz d_4-MeOH	8.95 - 9.05 (m, 2H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 - 8.58 (m, 1H), 8.32 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.25 (m, 1H), 7.61 - 7.75 (m, 5H), 7.49 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H)
203	400MHz d_4-MeOH	9.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.32 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.69 (m, 5H), 7.56 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H)
204	400MHz d_4-MeOH	8.99 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.11 (s, 2H), 7.61 - 7.74 (m, 6H), 7.47 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
205	400MHz d_4-MeOH	8.99 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 - 8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.68 (m, 5H), 6.87 (s, 1H)
206	400MHz d_4-MeOH	9.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 0.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.69 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 3H), 6.92 (s, 1H)
207	400MHz d_4-MeOH	8.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.70 (m, 6H), 7.45 (dt, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H)
208	400MHz d_4-MeOH	8.92 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 7.53 - 7.61 (m, 4H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
209	400MHz d_4-MeOH	8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.69 (m, 6H), 7.53 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 6.76 (s, 1H)
210	400MHz d_4-MeOH	8.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.68 (m, 5H), 7.48 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)
211	400MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.18 - 8.26 (m, 2H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 3H), 7.55 - 7.64 (m, 3H), 6.96 (s, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
212	400MHz d_4-MeOH	9.53 (dd, J = 2.2, 1.3 Hz, 1H), 9.36 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 5.4, 2.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 3H), 6.92 (s, 1H)
213	400MHz d_6-DMSO	10.13 (s, 1H), 9.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H)
214	400MHz d_4-MeOH	^{1}H RMN (MeOH) δ: 8.52 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 5H), 7.36 - 7.53 (m, 4H), 7.10 - 7.19 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)
215	400MHz d_4-MeOH	9.01 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.28 (m, 2H), 7.59 - 7.69 (m, 6H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.18 (s, 3H)
216	400MHz d_4-MeOH	8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 5H), 7.46 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.17 (s, 3H)
217	400MHz d_4-MeOH	8.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.10 - 8.14 (m, 2H), 8.05 - 8.10 (m, 2H), 7.58 - 7.72 (m, 5H), 7.46 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.17 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
218	400MHz d_4-MeOH	8.86 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 - 7.35 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 3.64 (s, 2H)
219	400MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.94 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 4H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 6.94 (s, 1H)
220	400MHz d_4-MeOH	8.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.69 (m, 5H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H)
221	400MHz d_4-MeOH	8.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.57 - 7.69 (m, 5H), 7.46 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.45 (s, 3H)
222	400MHz d_4-MeOH	8.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.15 (m, 1H), 7.86 - 7.98 (m, 2H), 7.64 - 7.70 (m, 2H), 7.57 - 7.63 (m, 3H), 7.39 - 7.50 (m, 2H), 6.94 (s, 1H)
223	400MHz d_4-MeOH	8.89 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.58 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 2.82 - 3.02 (m, 1H), 2.48 - 2.72 (m, 1H), 2.24 - 2.45 (m, 2H), 1.14 - 2.18 (m, 5H)
224	400MHz d_4-MeOH	8.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 7.55 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.57 - 3.78 (m, 2H), 2.36 - 2.76 (m, 2H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
225	400MHz d_4-MeOH	8.91 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 3.64 - 4.17 (m, 4H), 3.21 (quin, J = 7.4 Hz, 1H), 2.00 - 2.21 (m, 2H)
226	400MHz d_4-MeOH	9.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.81 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.64 (m, 3H), 6.94 - 7.00 (m, 1H)
227	400MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.75 (m, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 6H), 7.51 (td, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 6.94 (s, 1H)
228	400MHz d_4-MeOH	9.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.69 (m, 6H), 6.90 (s, 1H)
229	400MHz d_4-MeOH	8.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.95 - 4.09 (m, 2H), 3.59 - 3.68 (m, 2H), 2.86 - 2.97 (m, 1H), 2.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)
230	400MHz d_4-MeOH	9.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.84 - 7.97 (m, 1H), 7.57 - 7.77 (m, 6H), 7.03 (s, 1H)
231	400MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.20 - 8.25 (m, 1H), 7.96 - 8.02 (m, 2H), 7.64 - 7.70 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
232	300MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 7.53 - 7.74 (m, 6 H), 7.34 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 1.70 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 1.52 (s, 3 H), 0.87 - 1.01 (m, 2 H), 0.83 (s, 3 H)
233	400MHz d_4-MeOH	8.90 - 9.00 (m, 1 H), 8.44 - 8.62 (m, 3 H), 8.25 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.52 - 7.73 (m, 6 H), 7.35 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 0.86 - 0.98 (m, 2 H), 0.77 - 0.86 (m, 3 H)
234	400MHz d_4-MeOH	8.94 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.57 - 7.69 (m, 3 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 4.28 - 4.42 (m, 1 H), 4.03 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.91 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.18 - 2.36 (m, 1 H), 1.74 - 2.01 (m, 3 H)
235	400MHz d_4-MeOH	8.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.66 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 - 7.34 (m, 6H), 6.46 (s, 1H), 5.80 (ddt, J = 16.8, 10.4, 6.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.81 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.44 (m, 2H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
236	400MHz d_4-MeOH	8.89 - 9.01 (m, 1 H), 8.56 - 8.61 (m, 1 H), 8.48 - 8.56 (m, 2 H), 8.23 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 5 H), 7.35 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 2.93 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 2.51 - 2.78 (m, 1 H), 1.03 (s, 9 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
237	300MHz d_4-MeOH	8.86 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.67 (m, 10 H), 6.68 (s, 1 H), 3.38 (s, 3 H)
238	300MHz d_4-MeOH	8.87 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 2 H), 7.36 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 3.68 (s, 2 H)
239	400MHz $CDCl_3$	9.11 (s, 1H), 8.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 - 8.09 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H)
240	400MHz $CDCl_3$	8.85 (dd, J = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.58 (m, 4H), 7.41 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)
241	400MHz $CDCl_3$	8.84 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.59 (m, 6H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29 - 2.49 (m, 1H), 1.76 - 1.94 (m, 2H), 1.36 - 1.76 (m, 7H)
242	400MHz $CDCl_3$	8.87 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.49 - 3.68 (m, 1H), 2.18 (tt, J = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 1.86 - 2.10 (m, 3H), 1.42 - 1.65 (m, 2H), 1.17 - 1.38 (m, 2H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
243	400MHz $CDCl_3$	8.84 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.62 (m, 5H), 6.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)
244	300MHz $CDCl_3$	8.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.60 (m, 6H), 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.38 (m, 1H), 2.01 - 2.20 (m, 2H), 1.75 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.48 - 1.66 (m, 2H)
245	400MHz $NCCD_3$	8.58 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.88 (m, 1H), 7.73 - 7.81 (m, 2H), 7.18 - 7.39 (m, 6H), 6.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.81 - 2.92 (m, 2H), 2.32 - 2.41 (m, 2H)
246	400MHz d_6-DMSO	9.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.22 - 8.30 (m, 2H), 8.19 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.78 (m, 11H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H)
247	400MHz d_4-MeOH	9.86 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.64 - 8.70 (m, 1H), 8.56 - 8.64 (m, 2H), 8.43 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
248	300MHz d_6-DMSO	9.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.76 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.62 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
249	300MHz d_6-DMSO	9.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.78 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 - 7.62 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H)
250	300MHz d_6-DMSO	9.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.38 - 8.50 (m, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 10.1, 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
251	300MHz d_6-DMSO	9.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 - 8.47 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 10.0, 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
252	300MHz $CDCl_3$	8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.65 (m, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H)
253	300MHz $CDCl_3$	9.18 (s, 1H), 9.00 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.16 - 8.39 (m, 2H), 7.94 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.73 (m, 5H), 7.36 - 7.49 (m, 1H), 6.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H)
254	300MHz $CDCl_3$	9.15 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 - 8.38 (m, 3H), 7.94 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.65 (m, 5H), 6.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H)
255	300MHz $CDCl_3$	8.39 - 8.56 (m, 1H), 8.08 - 8.34 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.54 (m, 4H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.35 - 6.73 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 7.2, 3.7 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
256	300MHz d_4-MeOH	9.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.47 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
257	400MHz $CDCl_3$	8.97 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 - 8.26 (m, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.25 (m, 2H), 6.83 - 6.93 (m, 2H)
258	300MHz d_4-MeOH	9.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.72 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 - 7.54 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.46 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H)
259	300MHz d_4-MeOH	9.01 - 9.16 (m, 2H), 8.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.73 (m, 4H), 6.79 (s, 1H)
260	300MHz d_4-MeOH	9.14 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.76 - 8.92 (m, 3H), 8.61 (s, 1H), 8.17 - 8.32 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.79 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 - 7.58 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H)
261	400MHz $CDCl_3$	9.00 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.20 - 7.30 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
287	400MHz DMSO-d_6	11.99 (br. s., 1H), 9.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
288	400MHz DMSO-d_6	9.31(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 2H), 7.45 - 7.65 (m, 3H), 7.26 - 7.32 (m, 3H), 3.65 (s, 2H)
289	400MHz DMSO-d_6	8.54 (s, 2H), 8.35 - 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 3H), 6.38 (dd, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H)
290	400MHz DMSO-d_6	9.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 -8.46 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.50 -7.55 (m, 1H), 7.46 - 7.48 (m, 2H), 7.25 - 7.28 (m, 3H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H)
291	400MHz DMSO-d_6	12.00 (s, 1H), 9.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 - 7.29 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
292	400MHz DMSO-d_6	12.05 (br. s., 1H), 9.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (br. s., 1H), 7.91 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H,), 7.73 - 7.78 (m, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 3H) 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
293	400MHz DMSO-d_6	12.02 (br. s., 1H), 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.7, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.82 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.63 (m, 3H), 7.22 - 7.39 (m, 2H), 6.27 - 6.50 (m, 2H)
294	400MHz $CDCl_3$	8.63 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.84 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 3H), 6.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H)
295	400MHz DMSO-d_6	12.02 (br. s., 1H), 9.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 7.30 - 7.50 (m, 3H), 7.12 - 7.29 (m, 3H), 6.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H)
296	400MHz $CDCl_3$	8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 2H), 6.97 - 7.26 (m, 5H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H)
297	400MHz DMSO-d_6	9.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 20.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.43 - 7.65 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 3.97 (br. s., 2H), 3.63 (br. s., 2H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
298	400MHz DMSO-d_6	9.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.60 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 9.9, 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.66 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 3.82 - 3.97 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 12.8, 8.5 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3H)
299	400MHz DMSO-d_6	9.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.59 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.63 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.07 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.90 (br. s., 1H), 3.59 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 3.5 Hz, 3H)
300	400MHz DMSO-d_6	9.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.54 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.87 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 3.90 (td, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 12.9, 8.4 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
301	400MHz DMSO-d_6	9.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.63 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.82 (m, 3H), 7.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.07 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.90 (br. s., 1H), 3.46 - 3.70 (m, 1H), 1.08 (d, J = 2.9 Hz, 3H)
302	400MHz DMSO-d_6	9.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 - 8.60 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 10.0, 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.63 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.06 (s, 6H)
303	400MHz DMSO-d_6	9.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 1H), 8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.84 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 - 7.54 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.06 (s, 6H)
304	400MHz DMSO-d_6	9.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.36 - 8.55 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.84 (m, 1H), 7.44 - 7.65 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57 - 5.03 (m, 4H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
305	400MHz DMSO-d_6	9.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.61 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.84 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57 - 5.03 (m, 4H)
306	400MHz $CDCl_3$	8.94 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.51 (m, 4H), 7.20 - 7.33 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
307	400MHz DMSO-d_6	9.95 (s, 1 H), 9.82 (br. s. , 1 H), 8.47 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.19 - 8.30 (m, 2 H), 7.72 - 7.83 (m, 3 H), 7.66 - 7.71 (m, 2 H), 7.50 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 6.78 (br. s. , 1 H)
308	400MHz DMSO-d_6	9.93 (br. s. , 1 H), 9.38 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.47 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.72 - 7.83 (m, 4 H), 7.66 - 7.71 (m, 2 H), 7.50 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 6.77 (br. s. , 1 H)
309	400MHz DMSO-d_6	9.95 (s, 1 H), 9.72 - 9.81 (m, 1 H), 8.47 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 8.19 - 8.29 (m, 2 H), 7.78 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.59 (m, J=8.6 Hz, 2 H), 7.48 (dt, J=8.4, 4.3 Hz, 1 H), 7.37 (m, J=8.2 Hz, 2 H), 6.69 - 6.75 (m, 1 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
310	400MHz DMSO-d_6	9.87 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 9.38 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.47 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 2 H), 7.58 (m, J=8.6 Hz, 2 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.37 (m, J=8.2 Hz, 2 H), 6.71 (d, J=7.4 Hz, 1 H)
311	400MHz DMSO-d_6	9.94 (s, 1 H), 9.82 (br. s. , 1 H), 8.94 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 8.18 - 8.31 (m, 3 H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.65 (dd, J=7.8, 4.9 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H)
312	400MHz DMSO-d_6	9.93 (s, 1 H), 9.37 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.94 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.28 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=7.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.73 (m, J=8.2 Hz, 2 H), 7.65 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H)
313	400MHz DMSO-d_6	9.17 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.62 - 7.71 (m, 3 H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.27 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.61 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H)
314	400MHz DMSO-d_6	9.35 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.44 (d, J=4.1 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.56 - 7.72 (m, 8 H), 7.28 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H)
315	400MHz DMSO-d_6	13.09 (br. s. , 1 H), 9.58 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.42 - 8.52 (m, 1 H), 8.12 (m, 2 H), 7.92 (m, 2 H), 7.72 - 7.83 (m, 3 H), 7.64 - 7.69 (m, 2 H), 7.50 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
316	400MHz DMSO-d_6	13.09 (br. s. , 1 H), 9.52 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.92 (m, 2 H), 7.78 (ddd, J=10.0, 8.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.49 (dt, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 6.71 (d, J=7.6 Hz, 1 H)
317	400MHz DMSO-d_6	13.51 (s, 1 H), 9.22 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.76 - 7.85 (m, 2 H), 7.70 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 7.53 (dt, J=8.6, 4.4 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J=9.9, 2.2 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=6.5 Hz, 1 H)
318	400MHz DMSO-d_6	10.31 (s, 1 H), 9.14 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.42 - 8.50 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.70 - 7.81 (m, 4 H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.49 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 2.94 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.47 - 2.51 (m, 2H)
319	400MHz DMSO-d_6	12.76 (br. s. , 1 H), 9.29 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.82 (ddd, J=9.9, 8.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 7.54 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J=7.4, 1.4 Hz, 1 H)
320	400MHz DMSO-d_6	8.80 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.52 - 8.58 (m, 1 H), 7.81 (ddd, J=10.0, 8.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.53 (dt, J=8.6, 4.4 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.27 - 4.37 (m, 2 H), 4.21 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.16 - 2.28 (m, 2 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
321	400MHz DMSO-d_6	8.80 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.52 - 8.58 (m, 1 H), 7.81 (ddd, J=10.0, 8.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.72 (m, 2 H 7.58 (m, 2 H), 7.53 (dt, J=8.6, 4.4 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.27 - 4.37 (m, 2 H), 4.21 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.16 - 2.28 (m, 2 H)
322	400MHz DMSO-d_6	12.86 (br. s. , 1 H), 8.82 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.81 (ddd, J=9.9, 8.5, 1.2 Hz, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 7.53 (dt, J=8.6, 4.4 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 2.61 (t, J=5.7 Hz, 4 H), 1.61 - 1.77 (m, 4 H)
323	400MHz DMSO-d_6	13.08 (br. s., 1 H), 9.47 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=4.1 Hz, 1 H), 8.09 (m, 2 H), 7.90 (m, 2 H), 7.67 - 7.76 (m, 3 H), 7.61 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.34 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H)
324	400MHz DMSO-d_6	11.98 (br. s., 1 H), 8.95 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.70 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.43 (dt, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 6.97 (s, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 6.52 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.31 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.23 (s, 6 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
325	400MHz DMSO-d_6	12.00 (br. s. , 1 H), 9.05 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.43 - 8.49 (m, 1 H), 8.18 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=9.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.74 (ddd, J=10.1, 8.5, 1.2 Hz, 1 H), 7.46 (1 dt, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.00 - 7.07 (m, 2 H), 6.95 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.35 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H)
326	400MHz DMSO-d_6	8.98 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=9.4, 2.5 Hz, 1 H), 7.74 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.46 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 7.00 - 7.07 (m, 2 H), 6.95 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.40 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H)
327	400MHz DMSO-d_6	12.01 (br. s. , 1 H), 9.20 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.42 - 8.48 (m, 1 H), 8.17 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=9.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.78 (ddd, J=10.0, 8.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.58 - 7.70 (m, 3 H), 7.49 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.36 (d, J=9.6 Hz, 1 H)
328	400MHz DMSO-d_6	9.16 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=9.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.59 - 7.69 (m, 3 H), 7.49 (dt, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.41 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
329	400MHz DMSO-d_6	12.01 (br. s. , 1 H), 9.10 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.45 (dt, J=4.5, 1.3 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=9.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.77 (ddd, J=10.1, 8.5, 1.2 Hz, 1 H), 7.49 (dt, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.10 - 7.22 (m, 3 H), 6.65 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.36 (d, J=9.6 Hz, 1 H)
330	400MHz DMSO-d_6	9.05 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.43 - 8.49 (m, 1 H), 7.92 (dd, J=9.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.78 (ddd, J=10.0, 8.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.49 (dt, J=8.4, 4.4 Hz, 1 H), 7.10 - 7.23 (m, 3 H), 6.67 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.41 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H)
331	400MHz DMSO-d_6	12.01 (br. s. , 1 H), 9.07 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.74 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.34 - 7.56 (m, 3 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 6.61 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.34 (d, J=9.6 Hz, 1 H)
332	400MHz DMSO-d_6	9.02 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.75 (ddd, J=10.0, 8.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.56 (m, 3 H), 7.19 - 7.28 (m, 1 H), 6.63 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.40 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
333	400MHz DMSO-d_6	11.95 (br. s. , 1 H), 9.15 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 1 H), 7.53 (d, J=9.6 Hz, 2 H), 7.41 - 7.49 (m, 2 H), 6.66 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.33 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3 H)
334	400MHz DMSO-d_6	11.97 (br. s. , 1 H), 9.02 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.44 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.16 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.33 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H)
335	400MHz DMSO-d_6	8.95 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.68 - 7.77 (m, 1 H), 7.44 (dt, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.17 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.39 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H)
336	400MHz DMSO-d_6	11.96 (br. s., 1 H), 8.99 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=9.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 7.43 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.07 - 7.15 (m, 2 H), 6.53 (d, J=7.8 H, 1 H z), 6.33 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.80 (s, 1 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
337	400MHz DMSO-d_6	8.92 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=9.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.72 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 7.44 (dt, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.06 - 7.17 (m, 2 H), 6.54 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.39 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H)
338	400MHz DMSO-d_6	11.97 (br. s., 1 H), 9.00 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.7, 2.6 Hz, 1 H, 7.67 - 7.75 (m, 1 H), 7.43 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 1 H), 7.03 - 7.12 (m, 1 H), 6.55 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.33 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.08 - 2.30 (m, 3 H)
339	400MHz DMSO-d_6	8.93 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.44 (dt, J=8.4, 4.4 Hz, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 1 H), 7.09 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.39 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 2.17 - 2.23 (m, 3 H)
340	400MHz DMSO-d_6	11.94 (br. s., 1 H), 9.03 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=9.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 3 H), 7.16 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 6.59 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.32 (d, J=9.6 Hz, 1 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
341	400MHz DMSO-d_6	8.97 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.73 (ddd, J=10.0, 8.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.38 - 7.49 (m, 3 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 6.61 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.39 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H)
342	400MHz DMSO-d_6	11.96 (br. s., 1 H), 8.97 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 7.41 (dt, J=8.4, 4.4 Hz, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 6.88 (m, 2 H), 6.52 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.32 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H)
343	400MHz DMSO-d_6	8.88 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.48 - 8.53 (m, 1 H), 8.44 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.70 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.42 (dt, J=8.3, 4.3 Hz, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 6.89 (m, 2 H), 6.54 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.38 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H)
344	400MHz DMSO-d_6	12.00 (br. s., 1 H), 9.08 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=9.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.75 (ddd, J=10.0, 8.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 6.62 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.33 (d, J=9.8 Hz, 1 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
345	400MHz DMSO-d_6	9.03 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=9.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.75 (ddd, J=10.0, 8.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.25 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.39 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H)
346	400MHz DMSO-d_6	10.65 (br. s. ,1 H), 9.14 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.37 - 8.54 (m, 1 H), 7.81 - 7.86 (m, 2 H), 7.77 ddd, J=10.0, 8.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 2 H), 7.49 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 3.55 (s, 2 H)
347	400MHz DMSO-d_6	11.96 (br. s., 1 H), 9.01 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.39 - 8.43 (m, 1 H), 8.14 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=9.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 2 H), 7.23 - 7.32 (m, 2 H), 6.55 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.32 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.35 s, 3 H)
348	400MHz DMSO-d_6	8.96 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.38 - 8.45 (m, 1 H), 7.89 (dd, J=9.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 6.56 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.38 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H)
349	400MHz DMSO-d_6	13.38 - 13.60 (m, 1 H), 9.22 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.75 - 7.86 (m, 2 H), 7.48 - 7.58 (m, 3 H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J=9.9, 2.2 Hz, 1 H), 6.47 - 6.52 (m, 1 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
350	400MHz DMSO-d_6	13.38 - 13.60 (m, 1 H), 9.17 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.75 - 7.85 (m, 2 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 6.98 (dd, J=9.9, 2.1 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1 H)
351	400MHz DMSO-d_6	10.29 (s, 1 H), 9.12 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.70 - 7.83 (m, 3 H), 7.50 - 7.62 (m, 2 H), 7.47 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 2.92 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.44 - 2.50 (m, 2 H)
352	400MHz DMSO-d_6	10.29 (1 H, s, 1 H), 9.07 (1 H, d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.45 (1 H, d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.67 - 7.84 (3 H, m, 3 H), 7.52 (2 H, m, 2 H), 7.46 (1 H, dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1 H), 7.34 (2 H, m, 2 H), 6.88 (1 H, d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.67 (1 H, d, J=7.6 Hz, 1 H), 2.91 (2 H, t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.44 - 2.49 (2 H, m, 2 H)
353	400MHz DMSO-d_6	12.78 (br. s., 1 H), 9.25 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.02 - 8.07 (m, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.76 - 7.84 (m, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 3 H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J=7.4, 1.4 Hz, 1 H)
354	400MHz DMSO-d_6	12.78 (br. s., 1 H), 9.23 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.79 (ddd, J=9.9, 8.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.44 - 7.56 (m, 3 H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 6.48 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
355	400MHz DMSO-d_6	8.79 (1 H, d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.52 (1 H, d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.74 - 7.84 (1 H, m, 1 H), 7.44 - 7.58 (3 H, m, 3 H), 7.29 (1 H, d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.50 (1 H, dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 5.87 (1 H, s, 1 H), 4.28 - 4.33 (2 H, m, 2 H), 4.18 (2 H, t, J=6.4 Hz, 2 H), 2.16 - 2.25 (m, 1 H)
356	400MHz DMSO-d_6	8.72 (1 H, d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.53 (1 H, d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.69 - 7.85 (1 H, m, 1 H), 7.44 - 7.54 (3 H, m, 3 H), 7.33 (2 H, d, J=8.2 Hz, 2 H), 6.44 - 6.52 (1 H, m, 1 H), 5.86 (1 H, s, 1 H), 4.28 - 4.33 (2 H, m, 2 H), 4.19 (2 H, t, J=6.3 Hz, 2 H), 2.16 - 2.25 (2 H, m, 2 H)
357	400MHz DMSO-d_6	10.92 (s, 1 H), 9.11 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.45 - 7.59 (m, 4 H), 7.26 - 7.34 (m, 2 H), 6.93 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H)
358	400MHz DMSO-d_6	11.83 (s, 1 H), 9.27 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 2 H), 7.63 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 7.26 - 7.39 (m, 3 H), 6.59 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H)
359	300MHz DMSO-d_6	11.92 (br. s., 1 H), 9.01 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 8.39 - 8.46 (m, 1 H), 8.14 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 1 H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.21 - 7.35 (m, 3 H), 6.53 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.32 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
360	300MHz DMSO-d_6	8.94 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=9.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.21 - 7.36 (m, 3 H), 6.55 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.39 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H)
361	400MHz DMSO-d_6	9.35 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.57 (d, J=4.1 Hz, 1 H), 7.83 (td, J=7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 3 H), 7.61 - 7.67 (m, 3 H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 6.51 (d, J=8.0 Hz, 1 H)
362	400MHz DMSO-d_6	10.84 - 12.61 (m, 1 H), 9.30 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.57 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 7.83 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 3 H), 7.28 - 7.38 (m, 4 H), 6.46 (d, J=8.2 Hz, 1 H)
363	300MHz $CDCl_3$	13.05 (br. s., 1H), 8.45 - 8.87 (m, 2H), 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.63 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 17.2, 11.0 Hz, 1H), 6.44 - 6.71 (m, 2H), 5.65 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H)
364	300MHz $CDCl_3$	8.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 4H), 7.39 - 7.48 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 6.44 - 6.65 (m, 2H), 4.02 (qd, J = 7.1, 4.2 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
365	300MHz $CDCl_3$	8.46 (dt, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.58 (m, 5H), 6.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 3.91 - 4.10 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
366	300MHz $CDCl_3$	8.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.16 - 7.27 (m, 3H), 6.37 - 6.64 (m, 2H), 4.04 (qd, J = 7.2, 4.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
367	300MHz $CDCl_3$	8.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 4H), 7.39 - 7.48 (m, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 1H), 6.34 - 6.67 (m, 2H), 5.11 - 5.34 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 6.7, 4.2 Hz, 6H)
368	300MHz $CDCl_3$	13.23 (br. s., 1H), 8.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.30 - 8.42 (m, 2H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.67 (m, 4H), 7.31 - 7.49 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H)
369	300MHz $CDCl_3$	11.69 (dd, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 2H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
370	400MHz d_6-DMSO	9.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.51 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.84 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.54 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.85 - 4.27 (m, 2H), 3.63 (q, J = 5.5 Hz, 2H)
371	300MHz $CDCl_3$	8.36 - 8.52 (m, 1H), 8.30 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 4H), 7.27 - 7.47 (m, 7H), 6.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 3.7 Hz, 2H)
372	300MHz $CDCl_3$	8.41 - 8.51 (m, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.65 (m, 5H), 7.39 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 6.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 8.5 Hz, 2H)
373	300MHz $CDCl_3$	12.78 (br. s., 1H), 8.48 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.39 - 7.49 (m, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H)
374	300MHz $CDCl_3$	8.45 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.56 (m, 5H), 6.97 - 7.20 (m, 3H), 6.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H)
375	300MHz $CDCl_3$	8.47 (br. s., 1H), 8.32 (br. s., 1H), 7.21 - 7.88 (m, 8H), 7.10 (br. s., 1H), 6.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
376	300MHz d_6-DMSO	11.97 (br. s., 1H), 9.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.88 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.75 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 6.99 - 7.14 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H)
377	300MHz d_6-DMSO	9.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.8, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.56 (m, 3H), 7.24 - 7.40 (m, 3H), 6.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
378	300MHz d_6-DMSO	9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.57 (m, 3H), 7.28 - 7.40 (m, 3H), 6.33 - 6.49 (m, 2H)
379	300MHz d_4-MeOH	8.39 - 8.50 (m, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.66 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.31 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09 - 7.20 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)
380	300MHz d_4-MeOH	8.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 9.9, 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 - 7.11 (m, 2H), 6.47 - 6.59 (m, 2H), 2.22 (s, 6H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
381	300MHz d_4-MeOH	8.46 (dt, *J*=4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.18 (m, 1H), 8.04 (dd, *J*=9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J*=9.9, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dt, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 7.29 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.5, 1.3 Hz, 1H), 6.58 - 6.65 (m, 1H), 6.53 (dd, *J*=9.6, 0.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)
382	300MHz d_4-MeOH	8.57 - 8.68 (m, 1H), 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 2H), 7.23 - 7.44 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
383	300MHz d_4-MeOH	8.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.23 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
384	300MHz d_4-MeOH	8.65 (br. s., 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.19 - 7.48 (m, 5H), 6.81 (s, 1H)
385	300MHz d_4-MeOH	8.92 (br. s., 1H), 8.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (br. s., 2H), 7.36 (br. s., 2H), 7.28 (br. s., 2H), 6.84 (br. s., 1H)
386	300MHz d_4-MeOH	8.43 (dt, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.10 - 8.19 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.70 (m, 1H), 7.38 - 7.54 (m, 2H), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.48 - 6.59 (m, 1H)
387	300MHz d_4-MeOH	8.45 - 8.57 (m, 1H), 7.64 (ddd, J = 9.8, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.52 (m, 5H), 7.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
388	300MHz d_4-MeOH	8.46 - 8.58 (m, 1H), 7.64 (ddd, J = 9.8, 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.53 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.27 - 2.42 (m, 3H)
389	300MHz d_4-MeOH	8.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.51 (m, 6H), 6.53 - 6.64 (m, 1H)
390	300MHz d_4-MeOH	8.47 - 8.52 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 9.8, 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.48 (m, 7H), 6.63 - 6.66 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)
391	400MHz d_6-DMSO	9.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52 - 8.63 (m, 1H), 7.73 - 7.93 (m, 3H), 7.50 - 7.65 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
392	400MHz d_6-DMSO	12.67 (br. s., 1H), 9.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 7.74 - 7.83 (m, 2H), 7.70 - 7.74 (m, 2H), 7.58 - 7.68 (m, 3H), 7.48 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
393	400MHz d_6-DMSO	12.70 (br. s., 1H), 9.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.46 (m, 2H), 7.76 - 7.92 (m, 2H), 7.49 - 7.75 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
394	400MHz d_6-DMSO	9.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.88 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.82 (m, 3H), 7.61 - 7.69 (m, 3H), 7.48 (dt, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)
395	400MHz d_6-DMSO	9.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.24 - 8.35 (m, 2H), 7.63 - 7.88 (m, 7H), 7.49 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)
396	400MHz d_6-DMSO	9.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 - 8.04 (m, 1H), 7.70 - 7.91 (m, 4H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.8 Hz, 1H)
397	400MHz d_6-DMSO	12.45 (br. s., 1H), 9.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 - 7.85 (m, 4H), 7.63 - 7.70 (m, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)
398	400MHz d_6-DMSO	9.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.56 - 8.63 (m, 1H), 8.52 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.89 (m, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
399	400MHz d_6-DMSO	9.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 - 8.06 (m, 1H), 7.88 (s, 0H), 7.72 - 7.83 (m, 1H), 7.53 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.8 Hz, 1H)
400	400MHz d_4-MeOH	8.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.53 (m, 3H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 6.68 (s, 1H)
401	400MHz d_4-MeOH	8.49 (br. s., 1H), 8.26 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.64 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.52 (m, 3H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 6.67 (br. s., 1H)
402	400MHz d_6-DMSO	12.78 (br. s., 1H), 9.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.53 (m, 3H), 7.77 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.64 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.7 Hz, 1H)
403	400MHz d_6-DMSO	11.92 (br. s., 1H), 9.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 10.0, 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (dt, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H)
404	400MHz d_6-DMSO	11.09 - 11.51 (s, 1H), 9.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.88 (m, 1H), 7.44 - 7.62 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.61 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
405	400MHz d_6-DMSO	12.00 (br. s., 1H), 9.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.81 (m, 2H), 7.57 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
406	400MHz d_6-DMSO	9.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.20 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 2H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)
407	400MHz DMSO-d_6	9.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 0.67 - 0.78 (m, 2H), 0.61 (br. s., 2H)
408	400MHz DMSO-d_6	9.12 (dd, J = 10.3, 8.1 Hz, 1H), 8.35 - 8.61 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 9.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.85 (m, 1H), 7.42 - 7.65 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.61 - 6.82 (m, 2H), 6.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.51 (m, 2H), 3.58 - 3.94 (m, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
409	400MHz DMSO-d_6	8.95 - 9.32 (m, 1H), 8.33 - 8.55 (m, 2H), 7.94 - 8.09 (m, 1H), 7.71 - 7.84 (m, 1H), 7.52 - 7.64 (m, 2H), 7.42 - 7.55 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 - 6.82 (m, 2H), 6.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.52 (m, 2H), 3.69 - 3.87 (m, 1H)
410	400MHz DMSO-d_6	12.00 (s, 1H), 9.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 10 , 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 6.30 - 6.27 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)
411	400MHz DMSO-d_6	12.15 (br. s., 1H), 9.0 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.58 (m, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 2H), 6.34 - 6.38 (m, 2H)
412	400MHz DMSO-d_6	12.13 (br. s., 1H), 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 2H), 7.16 - 7.25 (m, 3H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
413	400MHz DMSO-d_6	12.15 (br. s., 1H), 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.47 - 7.49 (m, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 7.23 - 7.34 (m, 2H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
414	400MHz DMSO-d_6	12.14 (br. s., 1H), 9.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 4H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
415	400MHz d_4-MeOH	8.52 (br. s., 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.12 - 8.24 (m, 1H), 7.67 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.55 (m, 4H), 6.77 (br. s., 1H)
416	300MHz d_4-MeOH	8.44 - 8.56 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 9.9, 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.49 (m, 5H), 6.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.2, 6.4 Hz, 1H)
417	400MHz DMSO-d_6	12.15 (br. s., 1H), 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.59 (m, 3H), 7.12 - 7.31 (m, 4H), 6.40 (dd, J = 14.4, 10.0 Hz, 2H)
418	400MHz DMSO-d_6	12.12 (br. s., 1H), 9.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.12 - 7.18 (m, 3H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
419	300MHz d_4-MeOH	8.48 (dt, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.7, 0.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 9.8, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.51 (m, 3H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 9.6, 0.6 Hz, 1H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
420	400MHz DMSO-d_6	12.05 (br. s., 1H), 8.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.92 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)
421	400MHz DMSO-d_6	12.02 (br. s., 1H), 9.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (br. s., 1H), 7.92 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 2H), 7.41 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)
422	400MHz DMSO-d_6	12.05 (br. s., 1H), 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H)
423	400MHz DMSO-d_6	12.02 (br. s., 1H), 9.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.62 (m, 2H), 7.30 - 7.44 (m, 2H), 7.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.25 - 6.44 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)

Ej.#	Freq., Solvente	Datos ^{1}HRMN (δ ppm)
424	400MHz DMSO-d_6	12.00 (br. s., 1H), 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 - 8.48 (m, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.59 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)

Estereoquímica

Las estereoquímicas absolutas, donde se notan, se determinaron por comparación de ya sea (I) valores de rotación ópticos predichos mecánicamente cuántico (Stephens, P.J. et. al, J. Phys. Chem. A **2001**, *105*, 5356) o (II) espectros VCD (Stephens, P.J. et. al, Chirality **2008**, *20*, 643) para aquellos medidos experimentalmente. Una estructura de rayos X de cristal sencillo de ((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamato de (S)-tert-butilo (Intermediario 46 Etapa 5) proporciona la conformación de la estereoquímica absoluta.

La rotación óptica computada y observada para un subconjunto de ejemplos en esta invención se muestran en la Tabla 7. Se midieron las rotaciones ópticas en $CHCl_3$ a temperatura ambiente usando un polarímetro digital Perkin-Elmer a 589 nm (línea D de sodio) en una célula de 1.0 dm.

TABLA 7. Rotación Óptica Medida y Computada para Evaluaciones de Estereoquímica Absoluta

Ejemplo	**Rotación Computada**	**Rotación Medida**
41	(S) = +	+78°
50	(S) = +	+57°
92	(S) = +	+16°

El espectro de dicroísmo circular vibracional experimental (VCD) del Ejemplo 28 se obtuvo en un

espectrómetro Biotools, Inc. *ChiralIR* (célula BaF2, 100 um de longitud del parche, 48 mg/mL, 4h de tiempo de adquisición en $CDCl_3$). La comparacion del espectro experimental con aquellos cuánticos computados mecánicamente para los esteroisómeros *(S)* y *(R)*, usando la densidad híbrida B3LYP funcional y equipo base 6-31G*, lleva a la evaluación de 28 como la configuración *(S)*.

Ensayos

Ensayo de Lectura de Luminiscencia para Medir el Calcio Intracelular.

Se generó una línea celular de ovario de hámster chino estable que expresa TRPM8 humano usando el sistema de expresión T-REx™ inducible por tetraciclina de Invitrogen, Inc. (Carlsbad, CA). Con objeto de permitir una lectura de luminiscencia basada en un incremento intracelular en calcio (Le Poul et al., 2002), la línea celular también se co-transfectó con plásmido pcADN3.1 que contiene cADN de aequorina de medusa. Veinticuatro horas después del ensayo, las células se sembraron en placas de 96 pozos y se indujo la expresión de TRPM8 con 0.5 µg/mL de tetraciclina. El día del ensayo, se removió el medio de cultivo y se incubaron las células con solución amortiguadora de ensayo (F12 de Ham que contiene HEPES 30 mM) que contiene 15 µM de coelenterazina (P.J.K, Alemania) por 2 h. Se agregaron antagonistas potenciales 2.5 min antes de la adición del

agonista, 1 μM de icilina, 100 μM de L-mentol, o 1 min antes de la adición de solución amortiguadora fría (<10°C). La luminiscencia se midió por un luminómetro FLASH basado en cámara CCD construido por Amgen, Inc. Se usó un dispositivo de enfriamiento unido al luminómetro FLASH para activación de frío. Se calculó la actividad del compuesto usando ya sea GraphPad Prism 4.01 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA) o Seleccionador Genedata.

TABLA 8. hTRPM8 IC_{50}s para Ejemplos 1-438

Ejemplo	IC_{50} (μM)	Ejemplo	IC_{50} (μM)	Ejemplo	IC_{50} (μM)
1	0.0098	151	0.395	301	0.0417
2	0.0170	152	0.459	302	0.0709
3	0.0177	153	0.373	303	0.143
4	0.0440	154	2.53	304	0.0144
5	0.0219	155	1.44	305	0.0296
6	0.0739	156	0.301	306	0.389
7	0.0758	157	0.716	307	0.0454
8	0.0543	158	1.95	308	0.0269
9	0.146	159	2.21	309	0.0308
10	0.0205	160	3.32	310	0.0160
11	0.0785	161	3.37	311	0.0278
12	0.0754	162	4.38	312	0.0252
13	0.0833	163	3.18	313	0.0259
14	0.0749	164	0.294	314	0.0218
15	0.117	165	0.0051	315	0.0363
16	0.0807	166	0.0076	316	0.0314
17	0.230	167	0.0215	317	0.0389
18	0.157	168	0.0384	318	0.0297

19	0.0952	169	0.0104	319	0.132
20	0.187	170	0.0235	320	0.132
21	0.0918	171	0.0173	321	0.164
22	0.418	172	0.0181	322	0.202
23	1.06	173	0.0153	323	0.0367
24	0.318	174	0.0229	324	1.05
25	0.0368	175	0.0303	325	0.644
26	3.29	176	0.0219	326	3.21
27	0.129	177	0.0208	327	0.302
28	0.194	178	0.0262	328	1.06
29	0.0324	179	0.0398	329	0.841
30	0.0149	180	0.0297	330	2.68
31	0.162	181	0.0266	331	0.965
32	0.143	182	0.0418	332	0.268
33	0.125	183	0.0396	333	0.658
34	0.0322	184	0.0529	334	0.103
35	0.0196	185	0.0290	335	0.209
36	0.073	186	0.0492	336	0.136
37	0.146	187	0.0453	337	0.313
38	0.0777	188	0.0351	338	0.264
39	0.0178	189	0.0806	339	0.915
40	0.0134	190	0.0331	340	0.808
41	0.0063	191	0.0789	341	4.28
42	0.0539	192	0.0790	342	0.255
43	0.0245	193	0.0348	343	1.48
44	0.229	194	0.0756	344	0.0451
45	0.0635	195	0.0506	345	0.102
46	0.0123	196	0.0671	346	0.0111
47	0.0201	197	0.115	347	0.0100
48	0.0215	198	0.0560	348	0.0154
49	0.127	199	0.0776	349	0.0156
50	0.0105	200	0.0493	350	0.0227
51	0.0101	201	0.0293	351	0.0159

52	0.0401	202	0.0352	352	0.0188
53	0.0455	203	0.135	353	0.0277
54	0.0231	204	0.104	354	0.0681
55	0.0304	205	0.140	355	0.0385
56	0.0092	206	0.0675	356	0.0784
57	0.0631	207	0.121	357	0.0466
58	0.0639	208	0.0417	358	0.0141
59	0.0416	209	0.105	359	0.0136
60	0.0784	210	0.150	360	0.0200
61	0.312	211	0.115	361	0.0058
62	0.172	212	0.0815	362	0.0042
63	0.134	213	0.0430	363	0.0295
64	0.02	214	0.121	364	0.0158
65	0.245	215	0.0845	365	0.0401
66	0.405	216	0.143	366	0.0097
67	0.04	217	0.147	367	0.0683
68	0.0142	218	0.230	368	0.0210
69	0.0129	219	0.137	369	3.71
70	0.0152	220	0.164	370	0.0337
71	0.0092	221	0.105	371	0.190
72	0.167	222	0.119	372	0.0894
73	0.017	223	0.599	373	0.0206
74	0.0853	224	1.4	374	0.0524
75	0.0391	225	0.487	375	0.0303
76	0.0045	226	2.31	376	0.0530
77	0.053	227	0.0414	377	0.0207
78	0.0148	228	0.0397	378	0.0503
79	0.0051	229	0.354	379	0.270
80	0.0231	230	0.0837	380	0.245
81	0.0248	231	0.461	381	0.0104
82	0.0177	232	0.0159	382	0.0069
83	0.0392	233	0.0831	383	0.0079
84	0.0053	234	0.169	384	0.0058

85	0.0289	235	0.226	385	0.0067
86	0.0102	236	0.239	386	0.0105
87	0.0089	237	0.733	387	0.279
88	0.0121	238	0.547	388	2.98
89	0.0103	239	0.016	389	0.0183
90	0.0062	240	0.081	390	0.136
91	0.0137	241	0.59	391	0.0117
92	0.0103	242	1.03	392	0.0076
93	0.0178	243	1.44	393	0.0061
94	0.0414	244	3.38	394	0.0354
95	0.0572	245	0.0774	395	0.0066
96	0.0376	246	0.210	396	0.0201
97	0.119	247	0.0427	397	0.0103
98	0.125	248	0.0119	398	0.189
99	0.129	249	0.0132	399	0.0165
100	0.0615	250	0.0192	400	0.0069
101	0.395	251	0.0193	401	0.0128
102	0.0081	252	0.0247	402	0.120
103	0.0078	253	0.0114	403	0.0178
104	0.0062	254	0.0118	404	3.55
105	0.0108	255	0.0176	405	0.0175
106	0.0089	256	0.302	406	0.241
107	0.0267	257	0.109	407	0.0596
108	0.0241	258	0.0407	408	0.0781
109	0.0639	259	0.128	409	0.0892
110	0.0644	260	0.311	410	0.0718
111	0.0559	261	0.375	411	0.14
112	0.0844	262	0.114	412	0.048
113	0.0311	263	0.133	413	0.197
114	0.0506	264	0.253	414	0.150
115	0.0562	265	0.0622	415	0.648
116	0.0429	266	0.223	416	0.054
117	0.0700	267	0.0099	417	0.083

118	0.0905	268	0.156	418	0.065
119	0.100	269	0.136	419	2.02
120	0.0594	270	0.0191	420	0.118
121	0.247	271	0.0089	421	0.611
122	0.107	272	0.0119	422	0.841
123	0.149	273	0.0161	423	0.137
124	0.190	274	0.198	424	0.092
125	0.176	275	0.0686	425	0.0105
126	0.194	276	0.177	426	0.0097
127	0.584	277	0.188	427	0.0140
128	0.125	278	0.317	428	1.29
129	0.114	279	1.81	429	2.66
130	0.0247	280	0.0221	430	0.0124
131	0.0189	281	0.0101	431	0.0564
132	0.0175	282	0.0117	432	0.0195
133	0.0200	283	0.0218	433	0.0079
134	0.0310	284	0.346	434	0.0121
135	0.0194	285	2.16	435	6.24
136	0.121	286	1.11	436	0.0224
137	0.0949	287	2.37	437	0.225
138	0.0464	288	0.139	438	0.0114
139	0.0659	289	1.61		
140	0.0527	290	0.944		
141	0.160	291	0.332		
142	0.144	292	0.0524		
143	0.0874	293	0.0137		
144	0.200	294	0.0145		
145	0.0852	295	0.0180		
146	0.180	296	0.0231		
147	0.148	297	0.0168		
148	0.257	298	0.0361		
149	0.398	299	0.0175		
150	0.178	300	0.0697		

Modelos de estimulación Bioquímica con Icilina

Inhibición de salto inducido por icilina en ratones

Se administraron compuestos del ejemplo a dosis en el intervalo desde 0.01 hasta 10 mg/kg a ratones C57BL/6 machos (18-25g, Taconic, n=10/tratamiento) 1 hora antes de la icilina para evaluar la capacidad de bloquear los saltos espontáneos inducidos por icilina (i.p. suspendido en PEG400 al 100% a 20 mg/kg, 5mL/kg). Se registró el número total de saltos durante los 10 minutos posteriores a la administración de icilina con base en el número de rupturas del haz de fotocelda a partir de la configuración vertical de las cajas de campo abierto (Kinder Scientific) mientras el movimiento de los ratones se restringió dentro de un cilindro de Plexiglas® transparente de 9.5 cm de diámetro x 30 cm de alto.

Inhibición de sacudida inducida por icilina en ratas

Se administraron compuestos de ejemplo a dosis en el intervalo desde 0.01 hasta 3 mg/kg (p.o, suspendida en Tween80 al 5%/Oralplus o suspendida en HPMC al 2%-Tween-80 al 1% pH2.2 con MSA, 5 mL/kg) a ratas macho Sprague Dawley (200-300g, Harlan, n=6-8/tratamiento) 2 horas antes de la icilina para evaluar la capacidad de bloquear el fenómeno espontáneo de sacudida de perro mojado inducido por icilina (i.p., suspendido en PEG400 al 100% a 0.5 mg/kg, 1 mL/kg o p.o., suspendido en HPMC al 2%-Tween-80 al 1% a 3 mg/kg,

SCA

2.5 mL/kg). Las sacudidas espontáneas de perro mojado se contaron manualmente por dos observadores sin información o usando automatización LABORAS (Metris) por 30 minutos posterior a la dosificación de icilina. Se muestran los resultados en la Tabla 9.

TABLA 9.

# de ejemplo	Dosis (mg/kg)	% de inhibición de sacudidas de perro mojado	Ejemplo	Dosis (mg/kg)	% de inhibicion de sacudidas de perro mojado
1	1	100	297	1	78
51	1	99	299	1	56
68	1	100	348	1	51
76	1	100	362	1	98
79	1	99	370	1	50
91	1	100	373	1	64
102	1	99	377	1	94
103	1	97	386	1	97
132	1	95	426	1	53
293	1	96	432	1	60
295	1	77	434	1	91

Prueba de estimulación por frío (CPT, por sus siglas en inglés) como un modelo PD traducible para TRPM8

Se desarrolló la prueba de estimulación por frío (CPT) como un método para medir la respuesta de la presión sanguínea después de una exposición a estímulos fríos y se ha

usado durante 70 años en el diagnóstico de hipertensión y otros trastornos autonómicos cardiacos (Hines and Brown 1936). En sujetos humanos saludables, la CPT se realiza típicamente al sumergir la mano del sujeto en agua con hielo (0-5°C) lo que dispara, a través de la activación simpática vascular de dolor aferente y neuronas de temperatura, un incremento en la presión sanguínea. Con algunas modificaciones, esta prueba también se ha utilizado en rata para delinear las trayectorias medular y espinal que median las respuestas cardio-vasculares a la prueba de estimulación por frío y para identificar neurotransmisores en estas trayectorias (Sapru N et al 2008) o para caracterizar compuestos analgésicos (Koltzenburg M et al 2006 y Player MR et al 2011).

Se evaluarse los antagonistas TRPM8 en CPT de rata para determinar si los antagonistas de TRPM8 atenuarían el incremento en presión sanguínea que resulta de la exposición a estimulación por frío de las patas y media ventral del cuerpo. Las ratas Sprague-Dawley machos que pesan 350-450g pueden instrumentarse con una cánula de arteria carótida unilateral conectada a un transductor para medir la presión sanguínea usando un analizador de presión sanguínea Digi-Med, Modelo 400. Los animales pueden administrarse oralmente con vehículo (HPMC al 2% Tween 80 al 1% pH 2.2 con MSA) o compuestos de prueba a 120 minutos antes del estímulo con frío y anestesiarse y con

pentobarbital de sodio a 60 mg/kg ip a 100 minutos antes del frío. Puede registrarse la presión sanguínea por 5 minutos para un valor de referencia previo al frío y 5 minutos adicionales durante la inmersión de las patas y media ventral del cuerpo en agua con hielo. El porcentaje de inhibición atribuido al tratamiento con el compuesto de prueba puede entonces determinarse usando la siguiente fórmula: [1-(cambio que provoca frío en MBP/cambio que provoca frío en MBP posterior al vehículo)] x100. Puede colectarse el plasma a través del catéter de la arteria inmediatamente después de la CPT para análisis pk y determinación de IC50/90.

REFERENCIAS

Hines, EA and Brown GE. The cold pressor test for measuring the reactability of the blood pressure. Am. Heart J. 1936, 11:1-9

Nakamura T, Kawabe K, and Sapru HN. Cold pressor test in the rat: medullary and spinal pathways and neurotransmitters. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008, 295:H1780-H1787

Koltzenburg M, Pokorny R, Gasser U and Richarz U. Differential sensitivity of three experimental pain models in detecting the analgesic effects of transdermal fentanyl and buprenorphine. Pain 2006, 126:165-174

Parks D, Parsons W, Colburn R, Meegala S, Ballentine

S, Illig C, Qin N, Liu Y, Hutchinson T, Lubin M, Stone D, Baker J, Schneider C, Ma J, Damiano B, Flores C, and Player M. Design and optimization of benzimidazole-containing transient receptor potentiate melastatin 8 (TRPM8) antagonists. J. Med. Chem. 2011, 54:233-247

Modelo CCI

Cirugía - puede producirse una lesión de constricción crónica (CCI, por sus siglas en inglés) como se describe previamente (Bennett & Xie, 1988). Bajo anestesia gaseosa con una mezcla de isoflurano (al 3% para inducción y al 2% para mantenimiento) en O_2, puede exponerse el nervio ciático en el nivel del muslo medio próximo a la trifurcación ciática. Pueden atarse de manera holgada cuatro ligaduras de cuerda de tripa crómica (4-0) alrededor del nervio, con 1-2 mm de separación de tal manera que el suministro vascular no se comprometa.

Prueba de comportamiento - Puede realizarse la prueba de comportamiento para estimar el dolor en curso inducido por frío como se describe previamente (Choi et al., 1994). La rata puede colocarse bajo una cubierta de plástico transparente en una placa de aluminio (IITC PE34, Woodland, CA) que puede mantenerse a una temperatura fría (5 ± 0.5°C). Después de 2 minutos de adaptación, puede medirse la duración acumulada de tiempo en el que la rata levanta su pata de la placa por los siguientes 5 minutos. No se cuentan las levantadas de patas asociadas con la locomoción

o acicalamiento. De 7 a 9 días después de la cirugía CCI, puede medirse el valor de referencia del dolor en curso inducido por frío. Cualquier rata que muestra un dolor en curso inducido por frío menor que 100 seg de un periodo de observación de 300 seg, puede eliminarse del estudio. Veinticuatro horas después de la medición del valor de referencia, el compuesto de prueba, control positivo, morfina (2mg/kg, Sigma, St. Louis) o un vehículo (solución salina o HPMC al 2%/Tween 80 al 1%) pueden administrarse oralmente (compuesto de prueba) o subcutáneamente (morfina). Dos horas (compuesto de prueba) o 30 minutos (morfina) después de la administración del fármaco, el dolor en curso inducido por frío puede medirse de nuevo.

Modelo Chung

Cirugía - Puede realizarse la cirugía de ligado del nervio espinal como se describe previamente (Kim & Chung, 1992). Brevemente, bajo anestesia gaseosa con una mezcla de isofurano (3% para inducción y 2% para mantenimiento) en O_2, puede producirse la lesión al nervio espinal al ligar los nervios espinales L5 y L6 izquierdo, teniendo especial cuidado de evitar cualquier daño posible al nervio espinal L4 o área circundante. Pueden realizarse tratamientos adicionales para incrementar el desarrollo de alodinia mecánica. Primero, puede cortarse el nervio espinal L5 aproximadamente 1 mm distal a la sutura como se describe

por Li et al. (2000). Segundo, inmediatamente después del ligado y corte, el nervio espinal L4 puede manipularse ligeramente al estirar suavemente con una barra de vidrio de gancho fino y deslizar suavemente el gancho atrás y adelante 20 veces a lo largo del nervio como se describe por Lee et al. (2003). El procedimiento de cirugía completo desde la anestesia al engrapado de la piel cortada puede tomar como más 15 minutos.

Prueba de comportamiento - dos semanas más tarde, puede medirse la sensibilidad mecánica al determinar el umbral de retiro de pata al 50% para filamentos von Frey usando el método de arriba-abajo (Chaplan et al., 1994). Las ratas pueden colocarse bajo una cubierta de plástico (9 x 9 x 20 cm) en un piso de malla de metal. El área probada consiste del área lampiña media entre las almohadillas de la superficie plantar de la pata trasera. El área plantar puede tocarse con una serie de 9 filamentos von Frey con fuerzas de doblado aproximadamente incrementales exponencialmente (valores von Frey: 3.61, 3.8, 4.0, 4.2, 4.41, 4.6, 4.8, 5.0 y 5.2; equivalente a: 0.41, 0.63, 1.0, 1.58, 2.51, 4.07, 6.31, 10 y 15.8g). El filamento von Frey puede presentarse perpendicular a la superficie plantar con una fuerza suficiente para provocar un doblado ligero, y mantenerse por aproximadamente 3-4 segundos. El retiro abrupto de la pata (encogimiento de la pata, sacudida o lamida por más de 1 segundo) puede registrarse como una

respuesta. Cualquier rata que muestre un umbral mecánico de más de 3.16g o menos de 0.7g después de la cirugía, puede eliminarse del estudio. Después de medir el umbral de valor de referencia, puede administrarse compuesto de prueba, gabapentina de control positivo (Sigma, St. Louis) o un vehículo (solución salina o HPMC al 2%/Tween 80 al 1%) oralmente (compuesto de prueba) o intraperitonealmente (gabapentina). La medición del umbral táctil pueed reevaluarse a 1.5 y 2 hrs después de la administración del fármaco.

Datos - Ya que el conjunto del filamento von Frey se calibra en una escala logarítmica por el vendedor (Stoelting) y la selección del solicitante de 9 filamentos para el método arriba-abajo también se basa en intervalos logarítmicos casi iguales (Dixon et al., 1980)los datos pueden tratarse usando los valores logarítmicos en cada aspecto (tratamiento estadístico así como trazado). Sin embargo, una escala de valor gram equivalente se etiqueta en el eje Y de las figuras para conveniencia. Los datos se expresan como media ± error estándar de la media (S.E.M.).

Para el tratamiento de enfermedades del receptor TRPM8, tales como dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis,

trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitíligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello, rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga, los compuestos de la invención actual pueden administrarse oralmente, parenteralmente, por rocío de inhalación, rectalmente, o tópicamente en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, adyuvantes, y vehículos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral como se usa en la presente incluye, técnicas subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, de infusión o intraperitonealmente.

El tratamiento de enfermedades y trastornos en la

presente se pretende que también incluya la administración profiláctica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de estas a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, aún más preferiblemente un humano) que se considera que necesita del tratamiento preventivo, tal como por ejemplo, de dolor, inflamación y similares.

El régimen de dosificación para tratar enfermedades mediadas por el receptor de TRPM8, cáncer, e/o hiperglicemia con los compuestos de esta invención y/o composiciones de esta invención se basa en una variedad de factores, incluyendo el tipo de enfermedad, la edad, peso, sexo, condición médica del paciente, la severidad de la afección, la ruta de administración, y el compuesto particular empleado. De esta manera, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos estándar. Los niveles de dosificación del orden desde alrededor de 0.01 mg hasta 30 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferiblemente desde alrededor de 0.1 mg hasta 10 mg/kg, más preferiblemente desde alrededor de 0.25 mg hasta 1 mg/kg son útiles para todos los métodos de uso descritos en la presente.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse de acuerdo con métodos

convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para administración a paciente, incluyendo humanos y otros mamíferos.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, una cápsula, un comprimido, una suspensión, o líquido. La composición farmacéutica se hace preferiblemente en la forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad dada del ingrediente activo. Por ejemplo, estas pueden contener una cantidad de ingrediente activo desde alrededor de 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde alrededor de 1 hasta 500 mg, más preferiblemente desde alrededor de 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria apropiada para un humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la condición del paciente y otros factores, pero, nuevamente, puede determinarse usando métodos rutinario.

El ingrediente activo también puede administrarse por inyección como una composición con portadores apropiados incluyendo solución salina, dextrosa, o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 30 mg/kg del peso corporal total, preferiblemente desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 10 mg/kg, y más preferiblemente desde alrededor de 0.25 mg hasta 1 mg/kg.

Las preparaciones inyectables, tales como suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden

formularse de acuerdo con los que se conoce usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión apropiados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionales aceites fijos, estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los supositorios para administración rectal del fármaco pueden prepararse al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante apropiado tal como manteca de cacao y polietilen glicoles que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberan el fármaco.

Una dosis tópica apropiada del ingrediente activo de un compuesto de la invención es 0.1 mg hasta 150 mg administrada una hasta cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para administración tópica, el ingrediente activo puede comprender desde 0.001% hasta 10% p/p, por

ejemplo, desde 1% hasta 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como 10% p/p, pero preferiblemente no más de 5% p/p, y más preferiblemente desde 0.1% hasta 1% de la formulación.

Las formulaciones apropiadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas para penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, ungüentos, cremas, o pastas) y gotas apropiadas para administración al ojo, oído, o nariz.

Para administración, los compuestos de esta invención se combinan ordinariamente con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta indicada de administración. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, acacia, gelatina, alginato de sodio, polivinil-pirrolidina, y/o alcohol polivinílico, y formados en comprimidos o encapsulados para administración convencional. Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden disolverse en solución salina, agua, polietilen glicol, propilen glicol, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, goma de tragacanto, y/o varias soluciones amortiguadoras. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica

farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir material retardador de tiempo, tales como gliceril monoestearato o gliceril diestearato solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en el campo.

Las composiciones farmacéuticas pueden hacerse en una forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (por ejemplo, soluciones, suspensiones, o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificadores, soluciones amortiguadoras etc.

Las formas de dosificación sólida para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa, o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes a los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. Los comprimidos y píldoras adicionalmente pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elíxires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en el campo, tal como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, endulzantes, saborizantes, y de perfume.

Los compuestos de la invención actual pueden poseer uno o más átomos de carbono asimétricos y de esta manera son capaces de existir en la forma de isómeros ópticos así como en la forma de mezclas racémicas y no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diaestereoisoméricas, por tratamiento con un ácido o base ópticamente activo. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico, y canforsulfónico y luego separación de la mezcla de diaestereómeros por cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un proceso diferente para separación de los isómeros ópticos involucra el uso de una columna de cromatografía quiral elegida para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible involucra la síntesis de moléculas diaestereoisoméricas covalentes al hacer reaccionar compuestos de la invención con un ácido

ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diaestereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para suministrar el compuestos enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención igualmente pueden obtenerse al usar materiales de partida activos. Estos isómeros pueden estar en la forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Similarmente, los compuestos de esta invención pueden existir como isómeros, que son compuestos de la misma fórmula molecular pero en los cuales los átomos, en relación uno con el otro, se configuran de manera diferente. En particular, los sustituyentes de alquileno de los compuestos de esta invención, normalmente y preferiblemente se configuran e insertan en las moléculas como se indica en las definiciones de cada uno de estos grupos, siendo leídos de izquierda a derecha. Sin embargo, en ciertos casos, alguien de experiencia en el campo apreciará que es posible preparar compuestos de esta invención en los cuales estos sustituyentes se invierten en orientación con relación a los otros átomos en la molécula. Esto es, el sustituyente a insertarse puede ser el mismo como el que se nota anteriormente excepto que se inserta en la molécula en la orientación inversa. Alguien de experiencia en el campo

apreciará que estas formas isoméricas de los compuestos de esta invención se construirán como abarcados dentro del alcance de la invención actual.

Los compuestos de la invención actual pueden usarse en la forma de sales derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenesulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanesulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanesulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato. picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato, y undecanoato. También, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con tales agentes como haluros alquilo inferiores, tal como metilo, etilo, propilo, y cloruro de butilo, bromuros y yoduros; sulfatos dialquilo como dimetilo, dietilo, dibutilo, y sulfatos diamilo, haluros de cadena larga tal como decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros, haluros aralquilo como bromuros bencilo y fenetilo, y otros. Los productos dispersables en agua o solubles en aceite son de este modo obtenidos.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen tales ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido sulfórico y ácido fosfórico y tales ácidos orgánicos como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales terrestres alcalinos, tal como sodio, potasio, calcio o magnesio o con bases orgánicas.

También se abracan en el enfoque de la invención actual los ésteres farmacéuticamente aceptables de un ácido carboxílico o hidroxilo que contiene grupo, incluyendo un éster metabólicamente lábil o una forma de profármaco de un compuesto de esta invención. Un éster metabólicamente inestable es uno que puede producir, por ejemplo, un incremento en los niveles de la sangre y prolongar la eficacia de la forma no esterificada correspondiente del compuesto. Una forma de profármaco es una que no está en una forma activa de la molécula como se administra pero se vuelve terapéuticamente activa después de algo de actividad o biotransformación, tal como metabolismo, por ejemplo, escisión enzimática o hidrolítica. Para una discusión general de profármacos implicando ésteres véase Svensson and Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tal como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo),

cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo), y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que son escindidas por esterasas in vivo liberando el fármaco libre y formaldehído (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). También, los fármacos que contiene un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascaradas con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxi han sido enmascarados como ésteres y éteres. EP 039,051 (Sloan and Little, 4/11/81) describe los profármacos de ácido hidroxámico de base Mannich, su preparación y su uso. Los ésteres de un compuesto de esta invención, pueden incluir, por ejemplo, los ésteres metilo, etilo, propilo, y butilo, así como también otros ésteres idóneos formados entre una porción ácida y un hidroxilo que contiene porción. Los ésteres metabólicamente inestables, pueden incluir, por ejemplo, metoximetilo, etoximatilo, iso-propoximetilo, α-metoxi-etilo, grupos tal como α-(alquiloxi(C_1-C_4))etilo, por ejemplo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, iso-propoxietilo, etc.; grupos 2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, tal como 5-metil-2-oxo-1,3,dioxolen-4-ilmetilo, etc.; grupos alquiltiometilo C_1-C_3, por ejemplo, metiltiometilo, etiltiometilo, isopropiltiometilo, etc.; grupos

aciloximetilo, por ejemplo, pivaloiloximetilo, α-acetoximetilo, etc.; etoxicarbonil-1-metilo; o grupos metilo α-aciloxi-α-substituidos, por ejemplo α-acetoxietilo.

Además, los compuestos de la invención pueden existir como sólidos cristalinos que pueden cristalizarse de solventes comunes tales como etanol, N,N-dimetil-formamida, agua, o similares. De este modo, las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, solvatos e/o hidratos de los compuestos precursores o sus sales farmacéuticamente aceptables. Todas las formas igualmente han de construirse para caer dentro del enfoque de la invención.

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el agente farmacéuticamente activo solo, también pueden administrase en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administra como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se dan al mismo tiempo o en tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden darse como una composición sencilla.

Lo anterior es meramente ilustrativo de la invención y no se pretende que limite la invención para los compuestos descritos. Las variaciones y cambios que son obvias para una persona experta en la técnica se pretende estén dentro del enfoque y naturaleza de la invención que se define en

las reivindicaciones adjuntas.

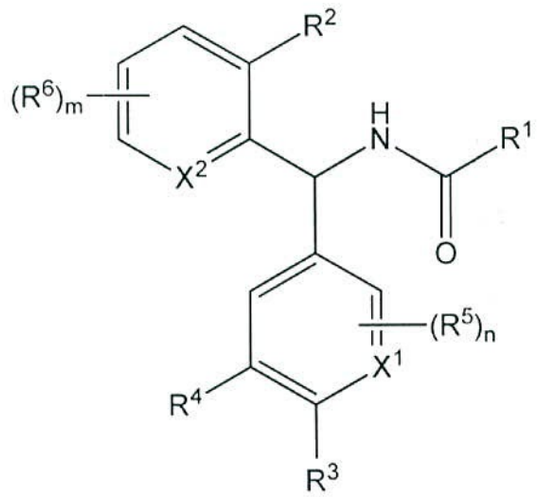
De la descripción anterior, una persona experta en la técnica puede cerciorarse fácilmente de las características esenciales de esta invención, y sin apartarse del espíritu y enfoque de la misma, puede hacer varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a los varios usos y condiciones.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I caracterizado porque tiene la estructura:



I

una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un tautómero de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un estereoisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, en donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0 o 1;

X^1 es $C(R^4)$ o N;

X^2 es CH, CF, o N;

R^1 es $alqC_{1-6}$ o un anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11

miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a $alqC_{1-2}O$, ligado a $alqC_{1-2}$, de enlace directo que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $alqC_{1-6}OH$, $alqC_{1-6}-C(=O)R^a$, $alqC_{1-6}-C(=O)OR^a$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, =S, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, en donde el anillo está adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a SO_2, ligado a C(=O) o ligado a CH_2, unido directamente que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, y sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, y $-N(R^a)C(=O)R^a$;

R^2 es H, halo, ciano, R^c, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$; o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, o R^2 es $alqC_{1-6}$ sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes halo y adicionalmente sustituido por 0 o 1 sustituyentes seleccionados de R^c;

R^3 es H, $alqC_{1-8}$, $alqC_{1-8}OH$, $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$;

R^4 es independientemente, cada que se presenta, H, $alqC_{1-6}$, $-haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-6}$, $-OhaloalqC_{1-3}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, $-NHalqC_{1-6}$, $-NC(=O)alqC_{1-6}$, $-N(alqC_{1-6})alqC_{1-6}$, F,

Cl, Br, CN, OH o NH_2; o R^3 y R^4 juntos forman un puente insaturado de cuatro átomos que contiene 0 o 1 átomos N, en donde el puente está sustituido por 0, 1 o 2 R^5 sustituyentes;

R^5 es independientemente, cada que se presenta, halo, OR^a, CH_3 o CF_3;

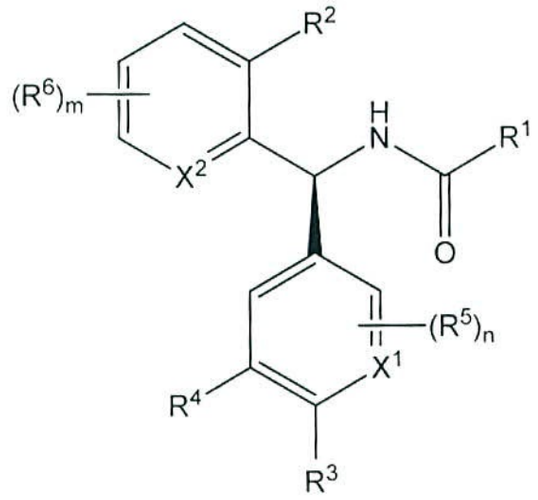
R^6 es F, $alqC_{1-6}$, u OR^a;

R^a es independientemente, cada que se presenta, H o R^b;

R^b es independientemente, cada que se presenta, fenilo, bencilo o $alqC_{1-6}$, el fenilo, bencilo y $alqC_{1-6}$ está sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $alqC_{1-4}$, $haloalqC_{1-3}$, $-OalqC_{1-4}$, -OH, $-NH_2$, $-OalqC_{1-4}$, $-OhaloalqC_{1-4}$, $-NHalqC_{1-4}$, y $-N(alqC_{1-4})alqC_{1-4}$; y

R^c es independientemente, cada que se presenta, un anillo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0 o 1 grupos oxo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo y ciano.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula IA:



IA.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque

X^2 se selecciona de CH o N;

R^1 se selecciona de $alqC_{1-6}$ o un anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a $alqC_{1-2}O$, ligado a $alqC_{1-2}$, de enlace directo que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, pero que contiene no más de un átomo O, o S, el $alqC_{1-6}$ y anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$,

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$, en donde el anillo está adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, ligado a SO_2, ligado a C(=O) o ligado a CH_2, unido directamente sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, $alqC_{1-6}$, $haloalqC_{1-4}$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, y $-N(R^a)C(=O)R^a$;

R^3 es H, $alqC_{1-8}$, $haloalqC_{1-4}$, halo, ciano, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}NR^aR^a$, $-OalqC_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalqC_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^aalqC_{2-6}OR^a$; o R^3 y R^4 juntos forman un puente insaturado de cuatro átomos que contiene 0 o 1 átomos N, en donde el puente está sustituido por 0, 1 o 2 R^5 sustituyentes;

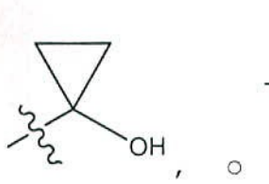
R^5 es independientemente, cada que se presenta, F, CH_3 o CF_3; y

R^6 es F.

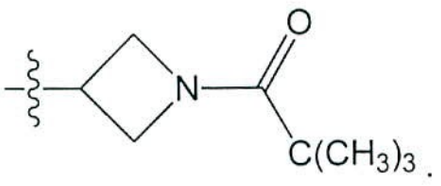
4. Un compuesto caracterizado porque es de conformidad con la reivindicación 3 o la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es el anillo bicíclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros o monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado y el anillo monocíclico o bicíclico es sustituido por 0, 1, 2, o 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes son seleccionados de F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(H)(CH_3)_2$, $-CH_2C(H)(CH_3)_2$, $-CH_2C(H)=CH_2$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CF_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-SO_2N(H)CH_3$, $-N(H)SO_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-OCH_2CO_2H$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(H)(CH_3)OH$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-CO_2NH_2$, , $-CO_2N(H)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2C(H)(CF_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2$-fenilo, $-C(=O)$-fenilo, tetrazolilo, oxadiazolonilo, piridilo, oxetanilo,



, o



.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es un fenilo, piridilo,

piridinonilo, piperidinonilo, piridazinonilo, pirazinonilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirrolidinonilo, piperidinilo, ciclohexilo, ciclohexanonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, benzotiofenilo, pirazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, indazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidropirazoloxazinilo, indolinonilo, isoindolinonilo, benzoxazolonilo, oxazolopiridinonilo, benzoimidazolonilo, isoindolindionilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, benzoxazinonilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidroindenonilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridinilo, tetrazolopiridinilo, quinolinonilo, quinoxalinilo, o quinoxalindionilo sustituido por 0, 1, 2, o 3 sustituyentes.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es un fenilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del

tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es un piridinonilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es un piridilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

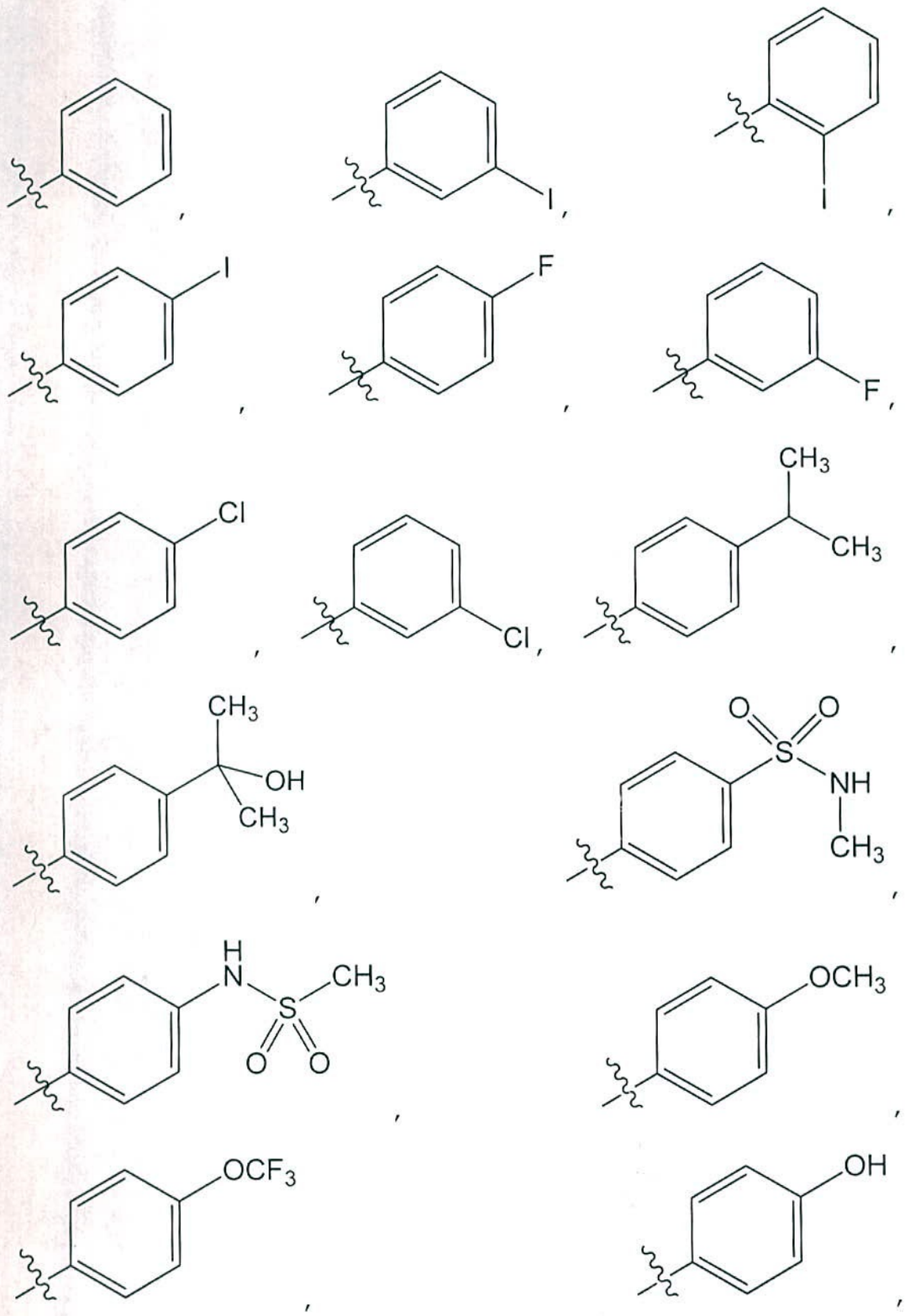
10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es un benzoxazolonilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

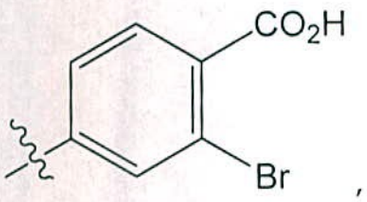
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es un quinolinilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

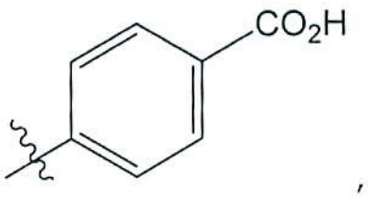
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es un benzimidazolilo sustituido por 0, o 1 sustituyente.

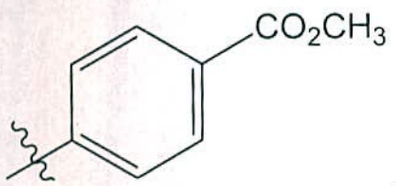
13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el

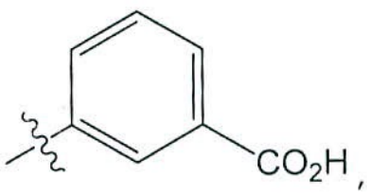
tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es un grupo de la fórmula

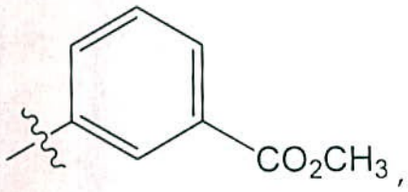


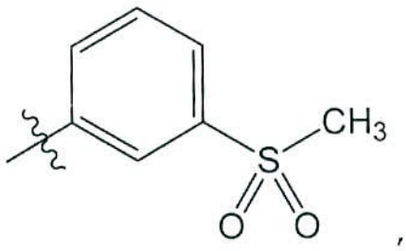

CO2H
Br

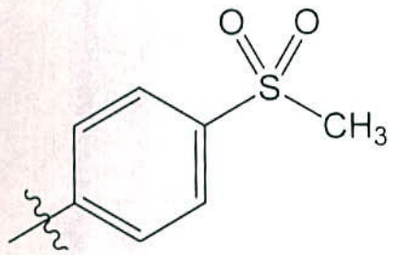

CO2H

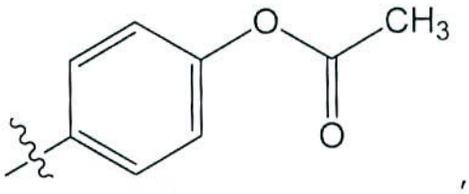

CO2CH3

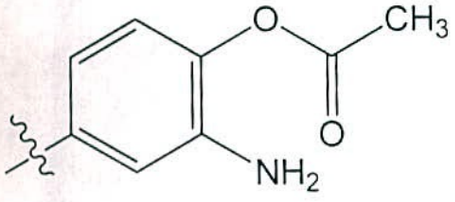

CO2H


CO2CH3

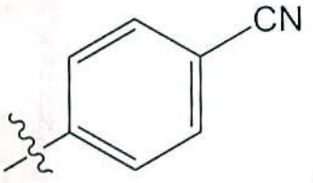

CH3
S
O
O

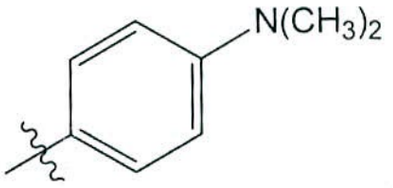

O
O
S
CH3

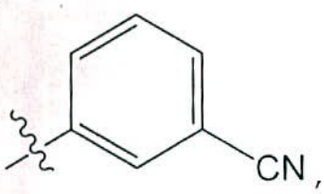

O
CH3
O

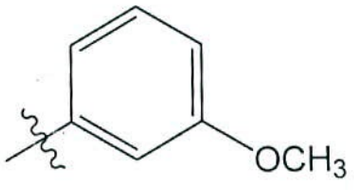

O
CH3
O
NH2

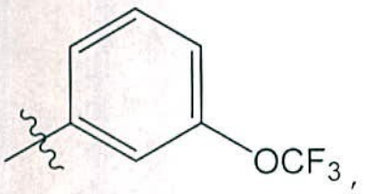
OH
H
N
CH3
O

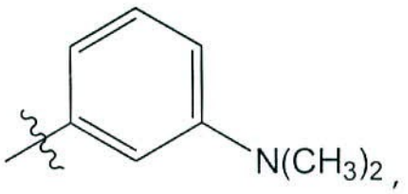

CN

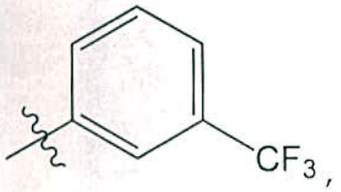

N(CH3)2

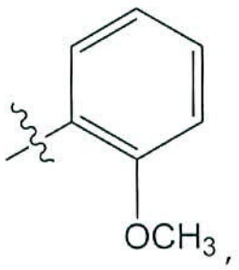

CN

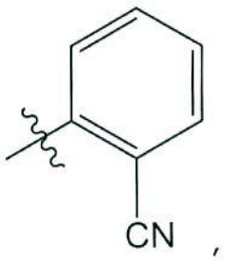

OCH3

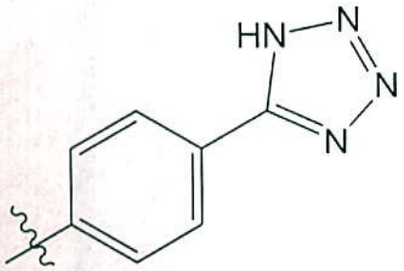

OCF3

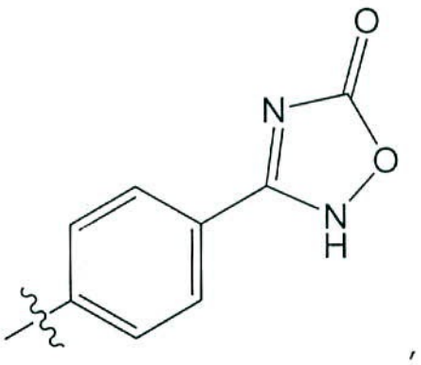

N(CH3)2

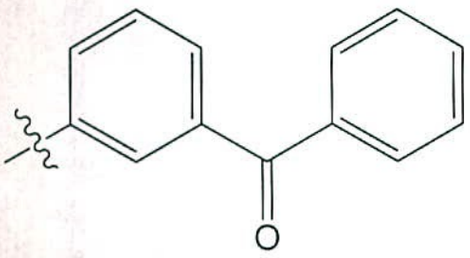

CF3

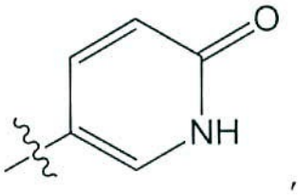

OCH3

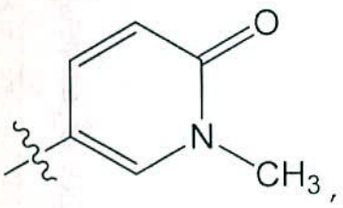

CN

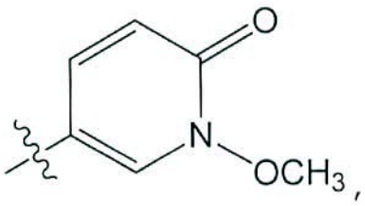

HN
N
N
N

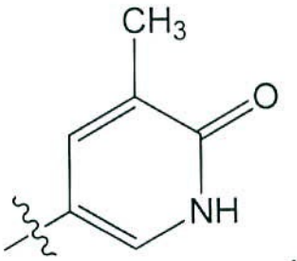

O
N
O
N
H

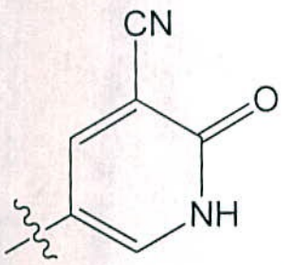
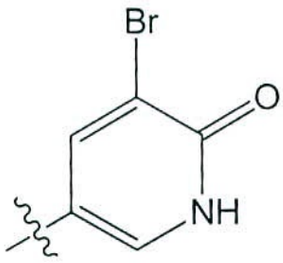
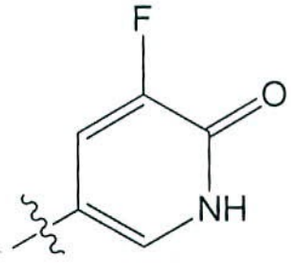

O

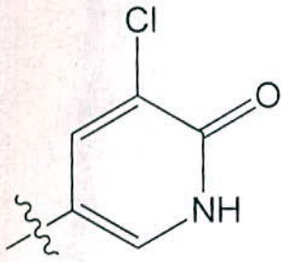
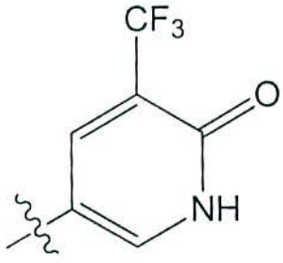
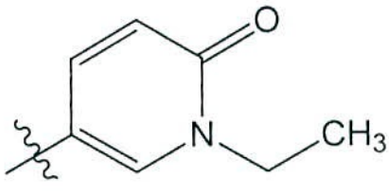

O
NH

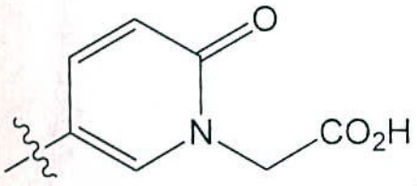
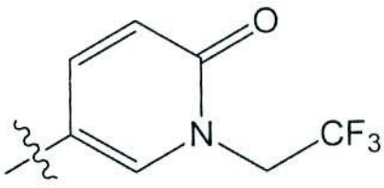

O
N
CH3

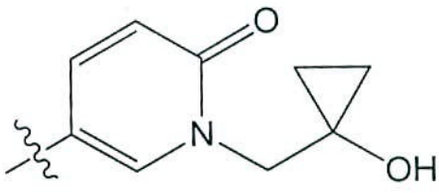

O
N
OCH3

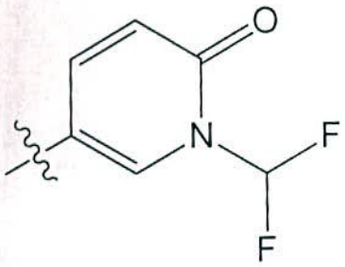
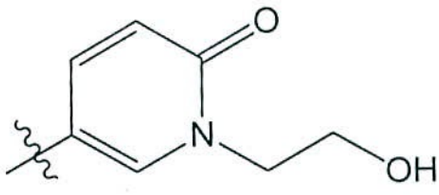

CH3
O
NH

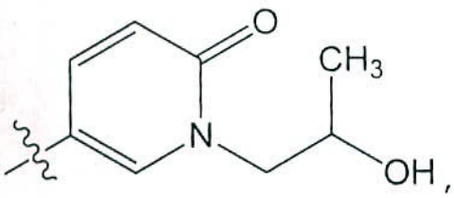
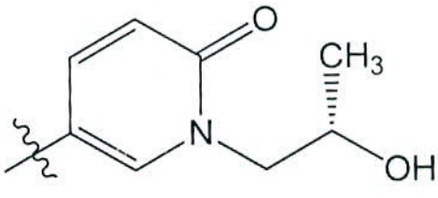

CN
O
NH
,

Br
O
NH
,

F
O
NH
,

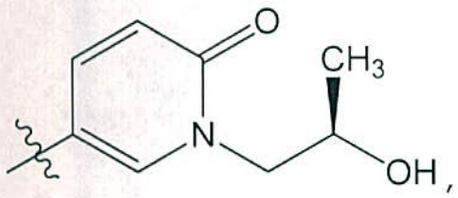
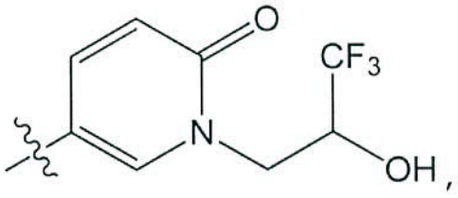
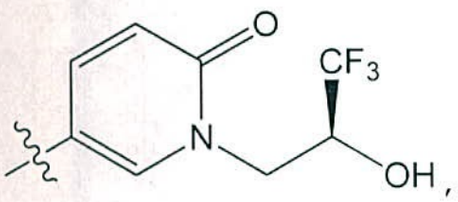
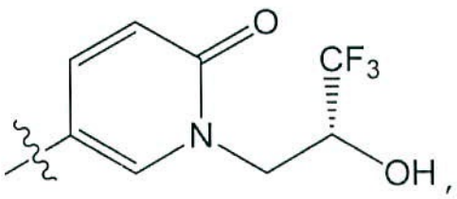
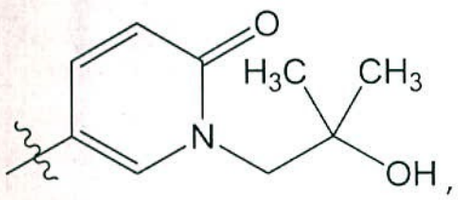
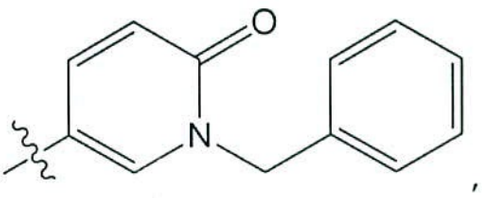
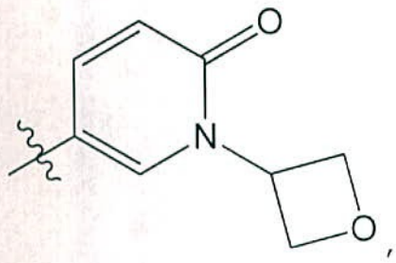
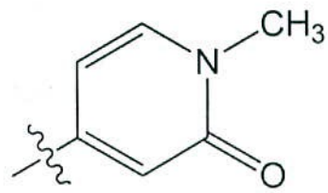
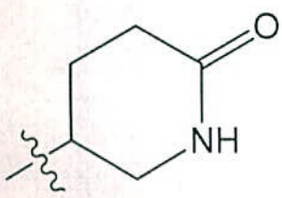
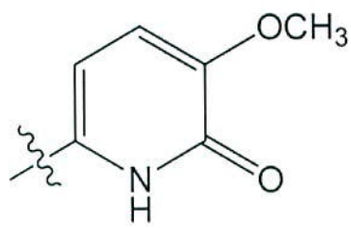
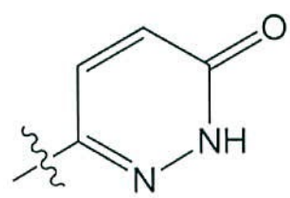
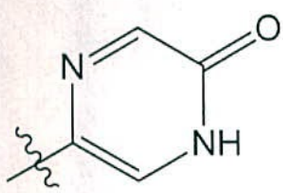
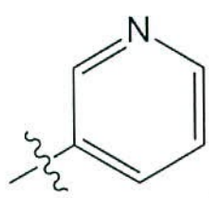
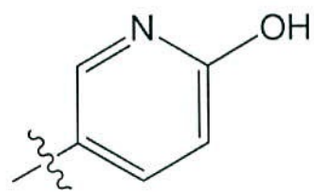
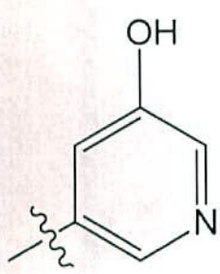
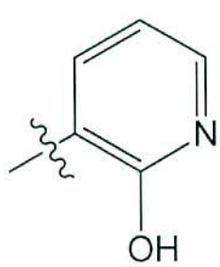
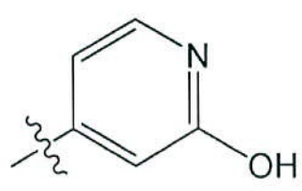
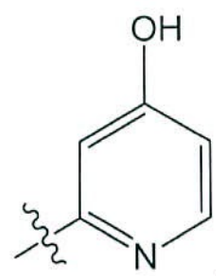

Cl
O
NH
,

CF3
O
NH
,

O
N
CH3
,

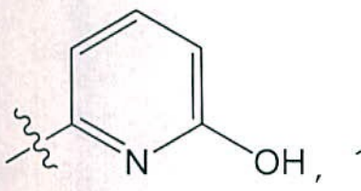
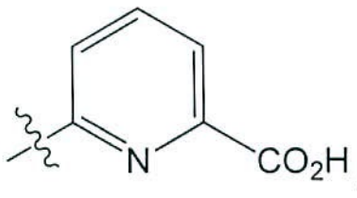
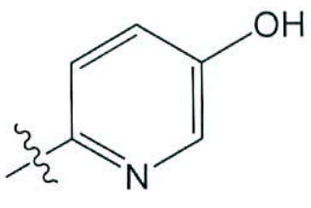
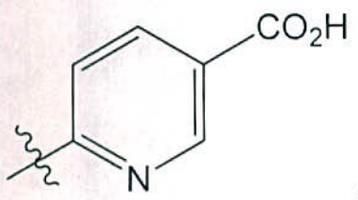
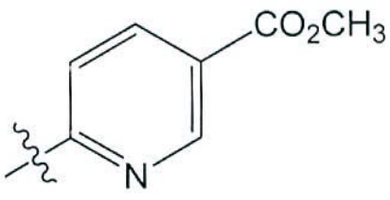
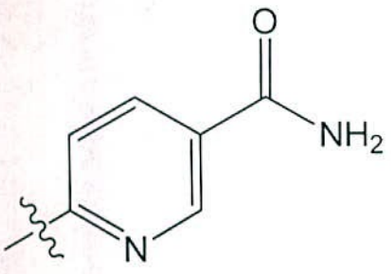
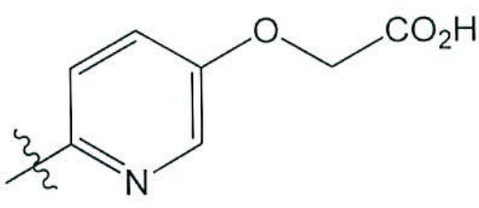
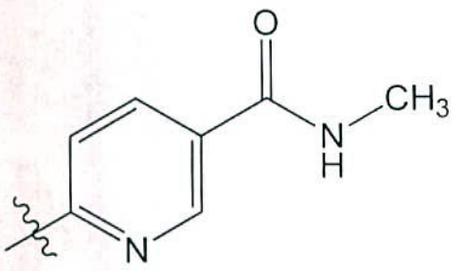
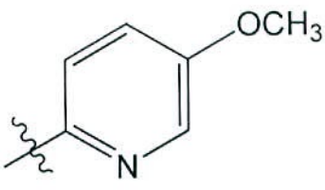
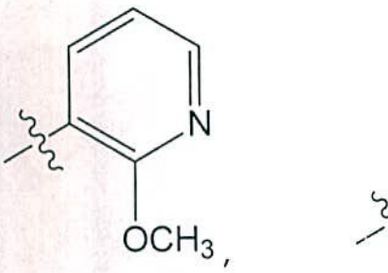
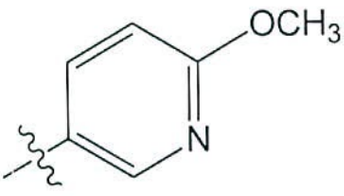
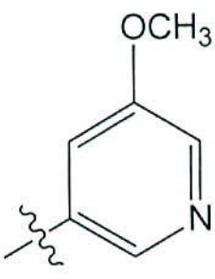
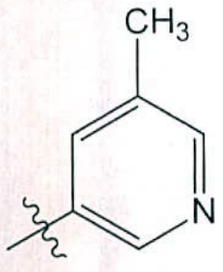

O
N
CO2H
,

O
N
CF3
,

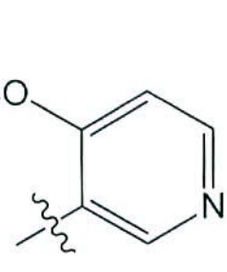
O
N
CH3
CH3
,

O
N
OH
,

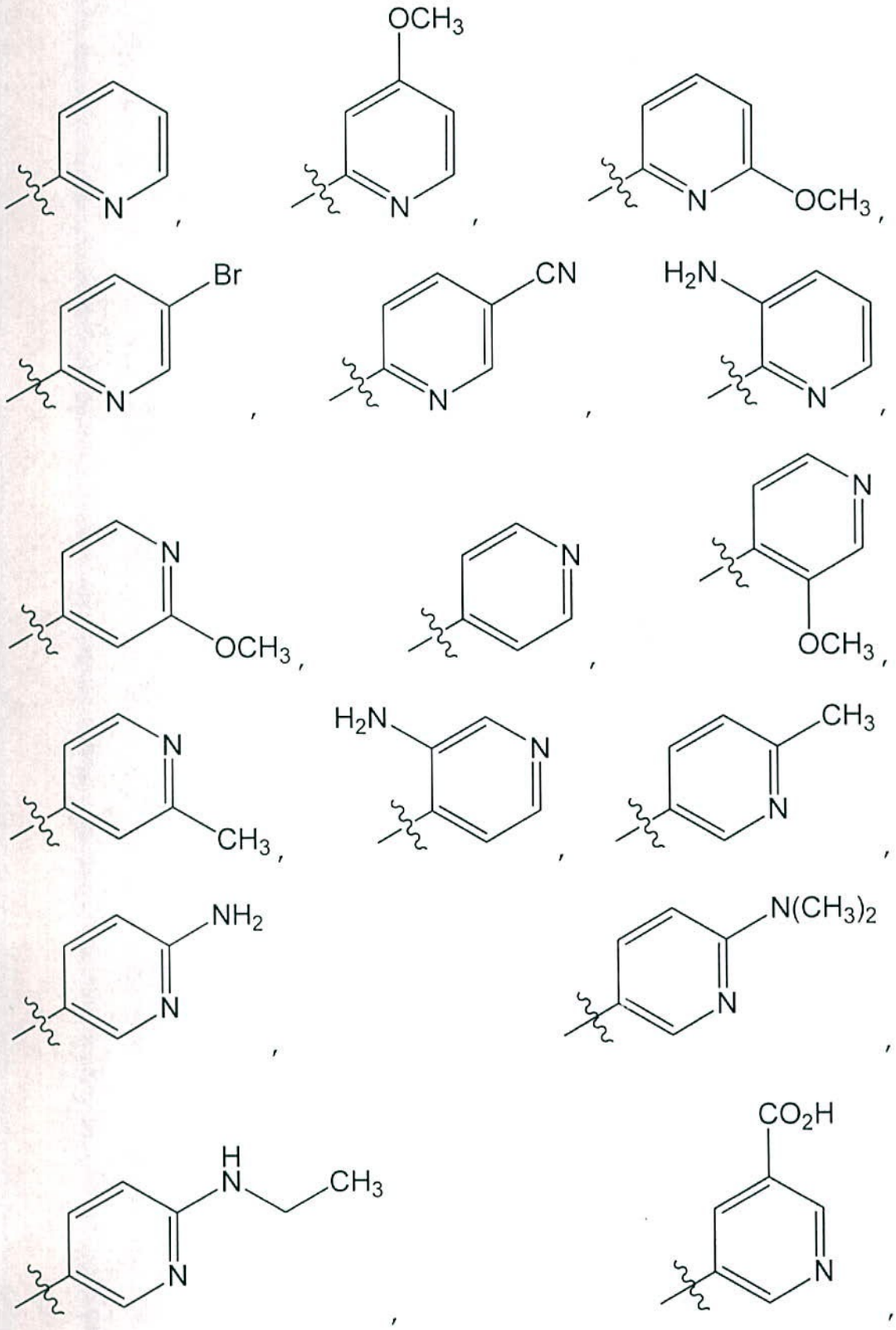

O
N
F
F
,

O
N
OH
,


O
N
CH3
OH
,

O
N
CH3
OH
,

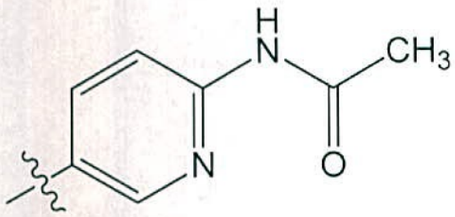
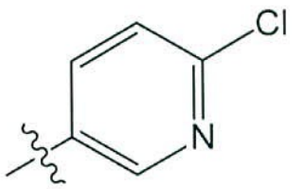



















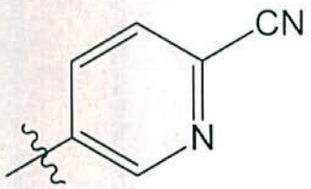
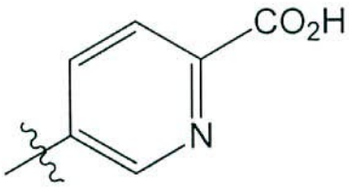
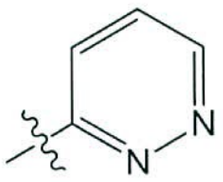














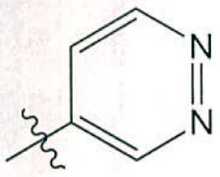
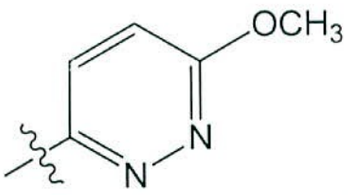
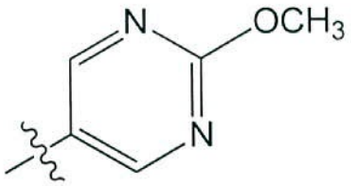


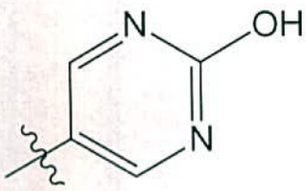
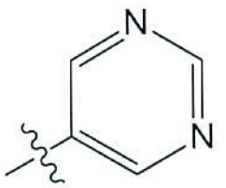
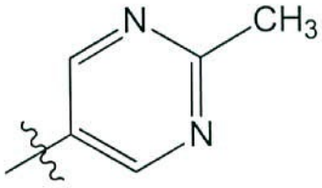


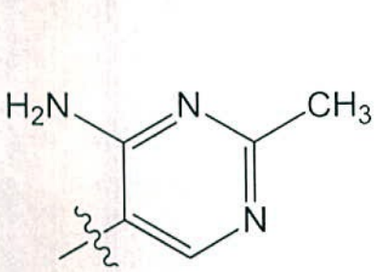
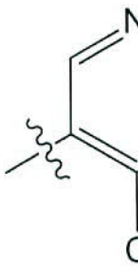
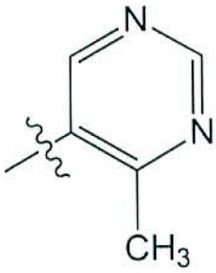
SA3

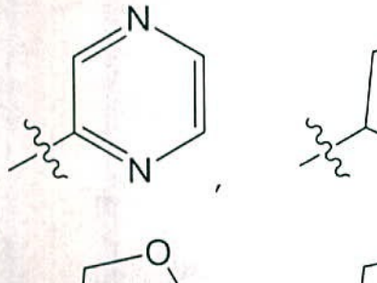
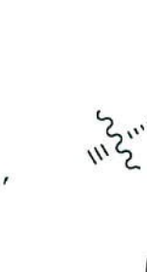
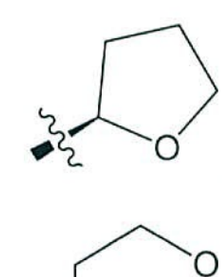

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

,

,

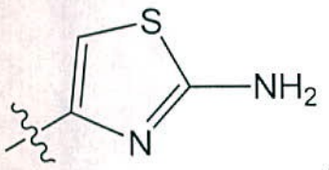
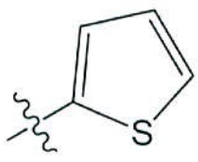
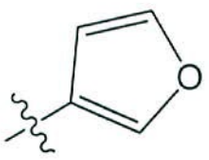
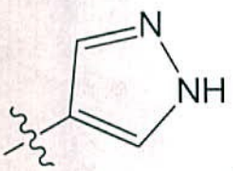
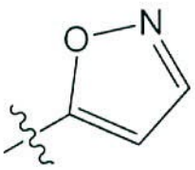
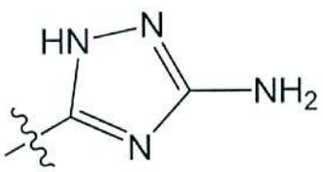
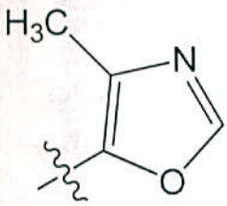
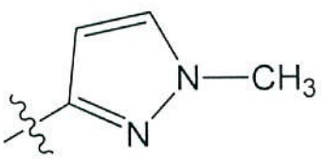
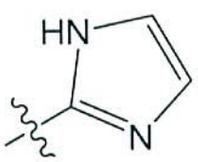
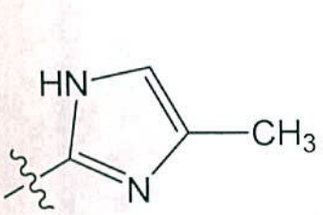
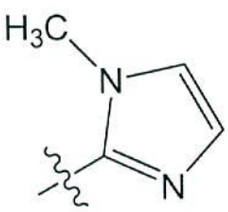
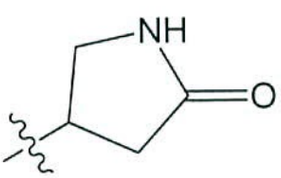
,

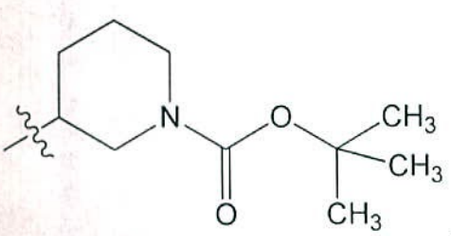
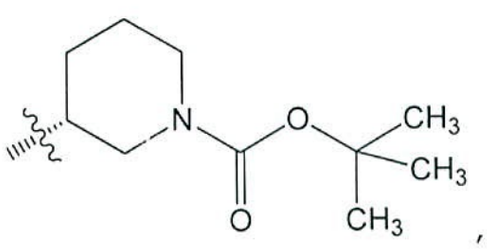
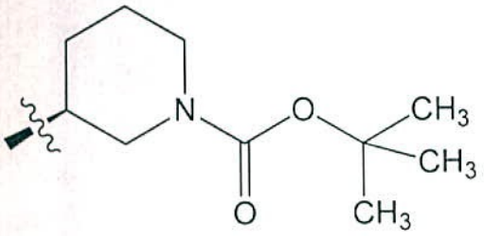
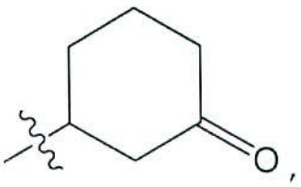
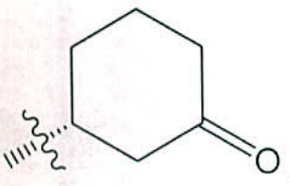
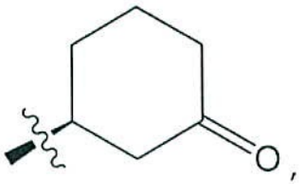
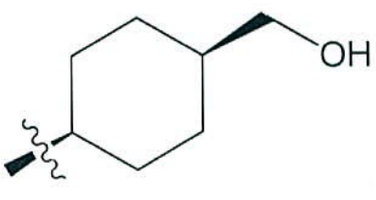
,

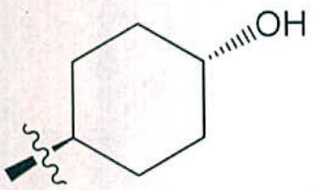
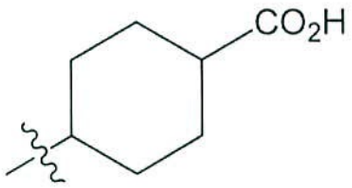
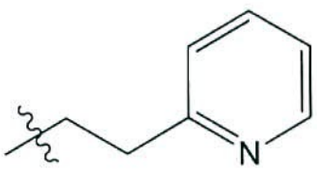
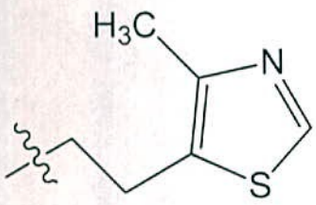
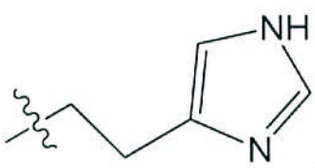
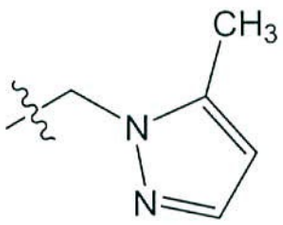
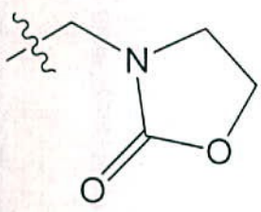
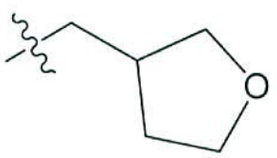
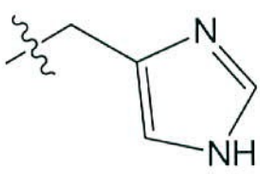
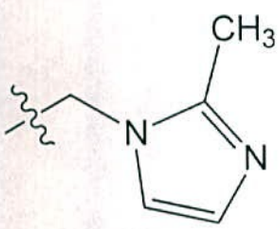
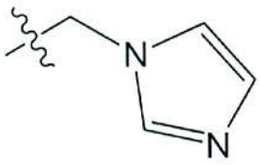
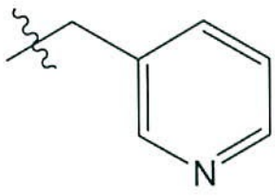
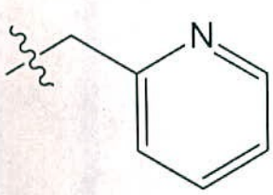
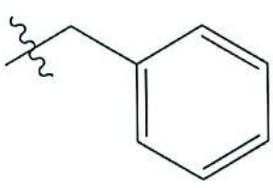
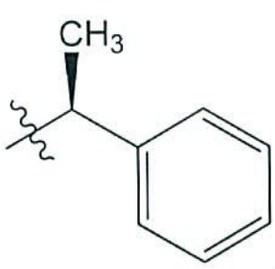
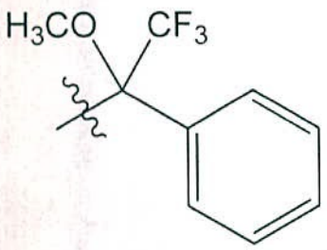
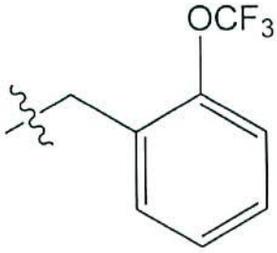
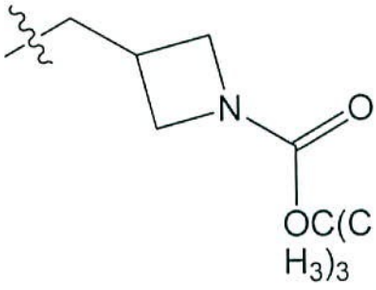
,

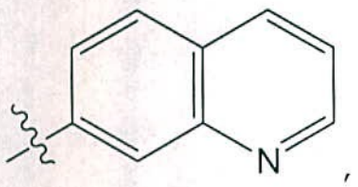
,

,

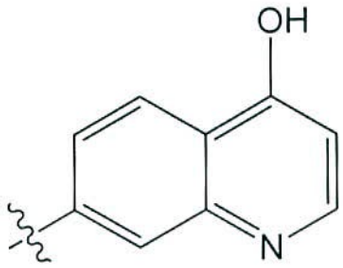













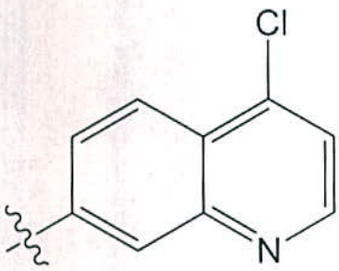

OH
,

CO2H
,

N
,

H3C
N
S
,

NH
N
,

CH3
N
N
,

N
O
O
,

O
,

N
NH
,

CH3
N
N
,

N
N
,

N
,

N
,

,

CH3
,

H3CO
CF3
,

OCF3
,

N
O
OC(C
H3)3
,


N

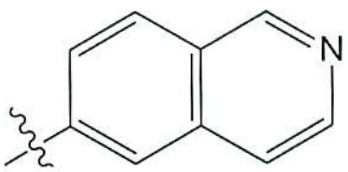
,


OH
N

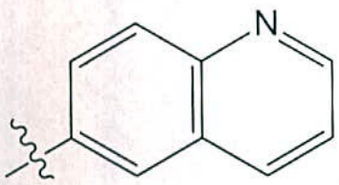
,


Cl
N

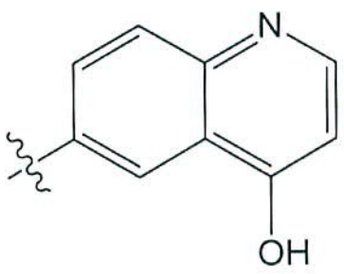
,


N

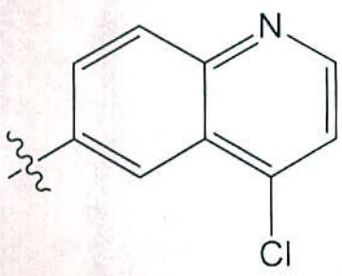
,


N

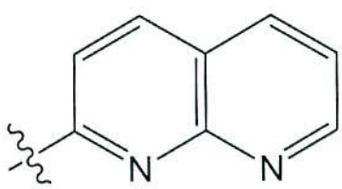
,


N
OH

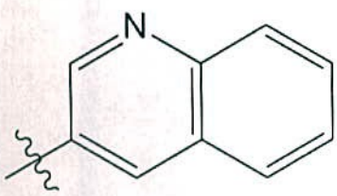
,


N
Cl

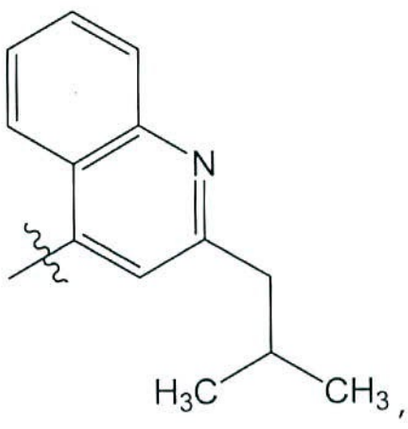
,


N
N

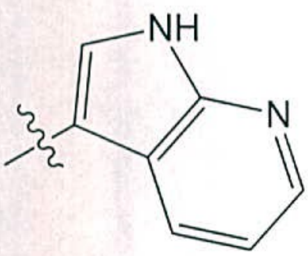
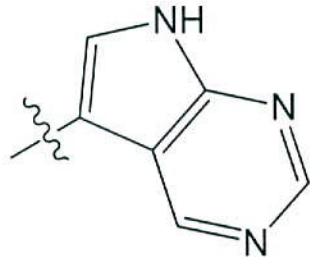
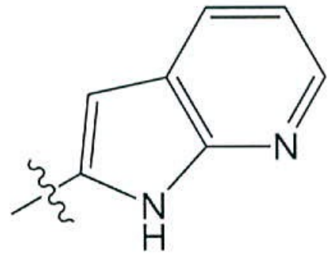
,

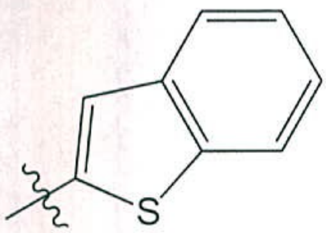
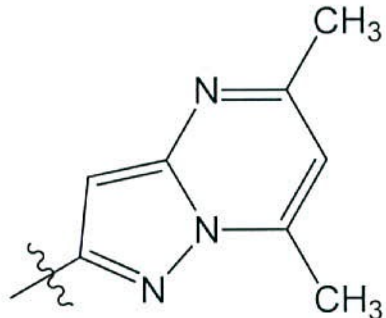

N

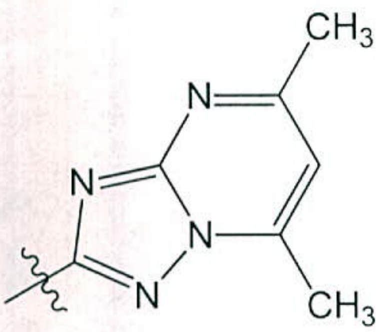
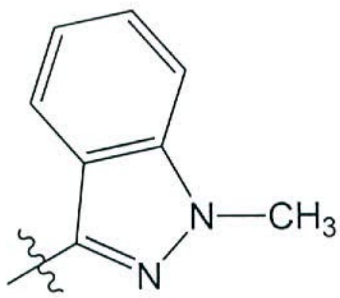
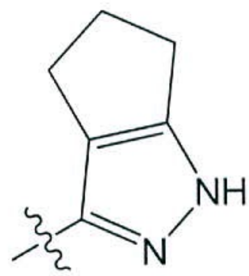
,

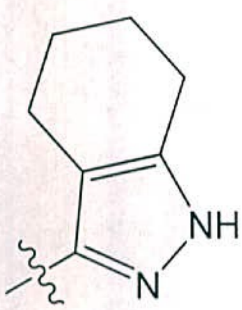
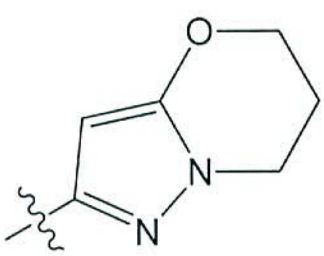
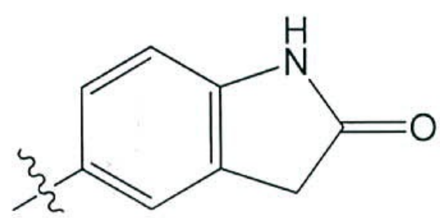

N
H3C
CH3

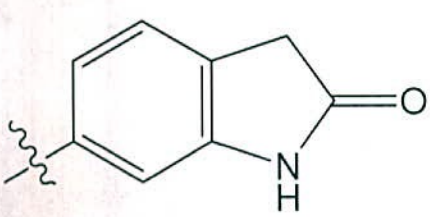
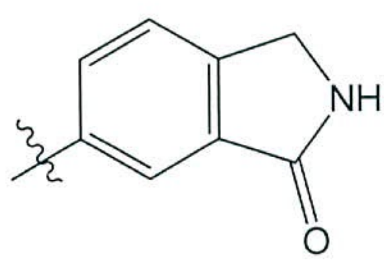
,

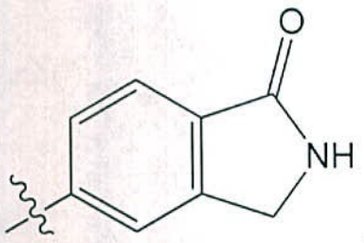
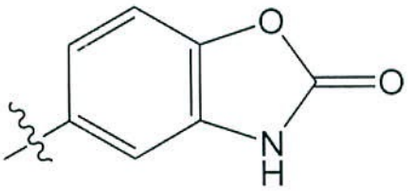
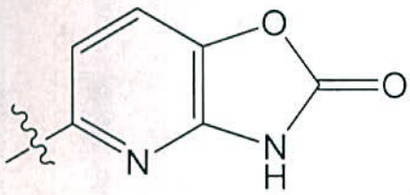
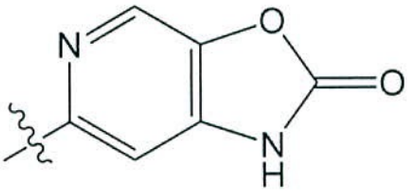
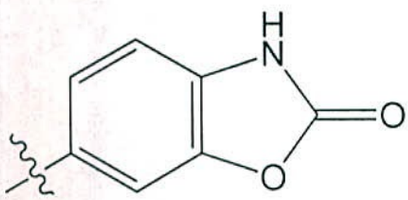
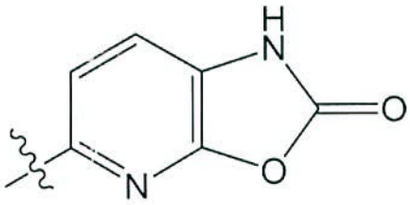
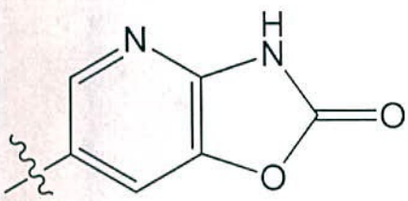
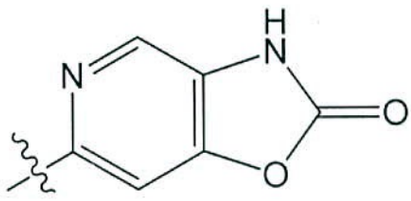
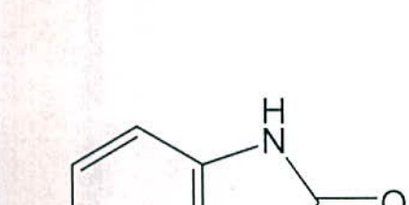
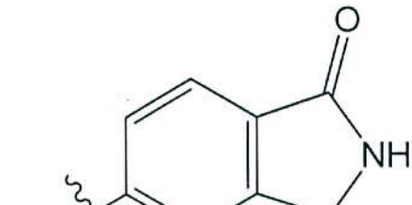
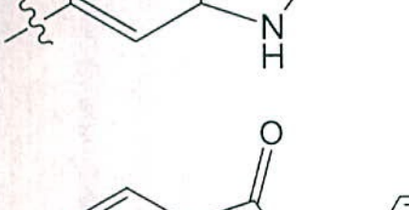
 ,  ,  ,

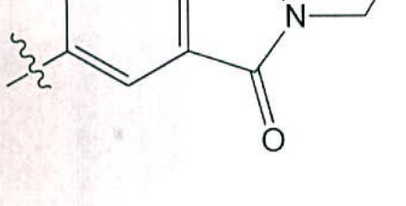
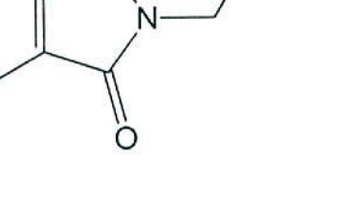
 ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

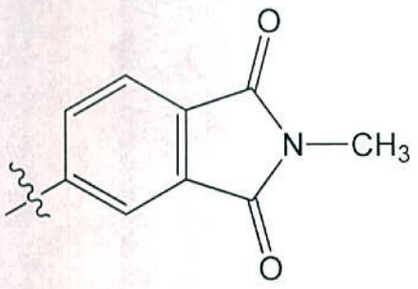
 ,  ,

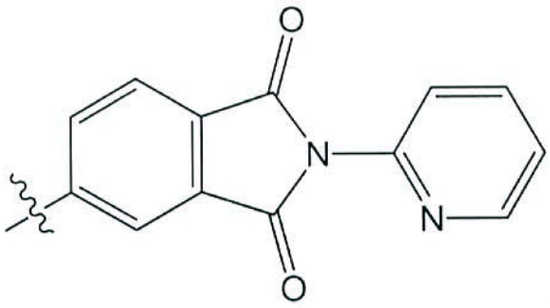

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

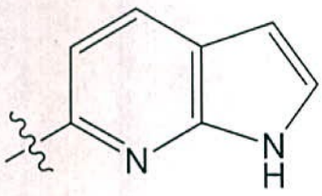
,

,

,

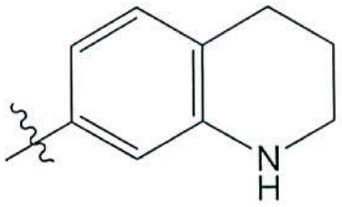
,

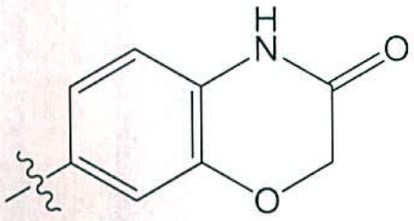
,

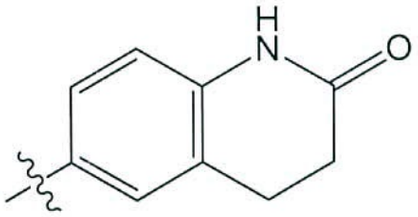

O
N—CH3
O

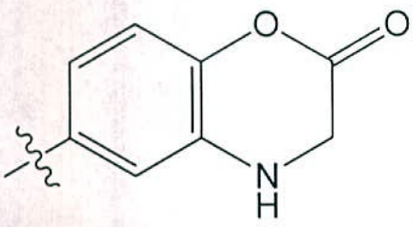

O
N
N
O

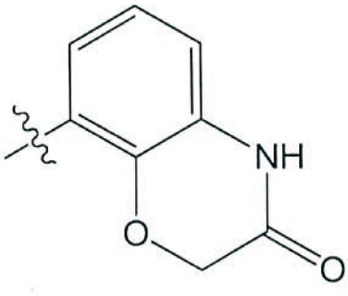

N
N
H

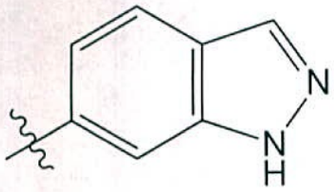

N
H

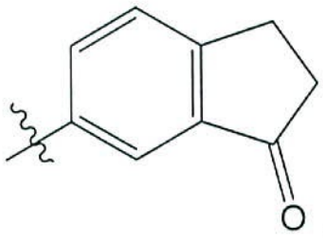

H
N
O
O

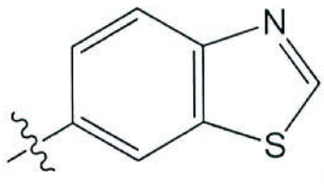

H
N
O

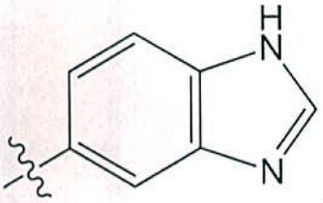

O
O
N
H

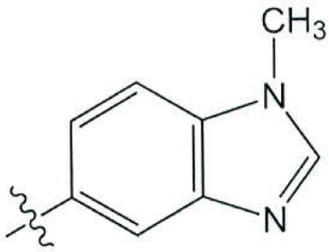

NH
O
O

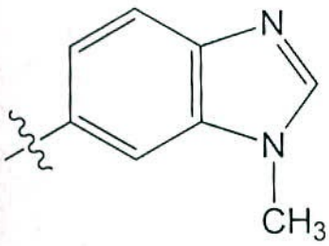
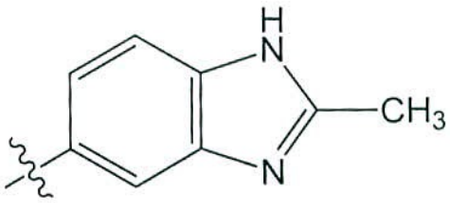
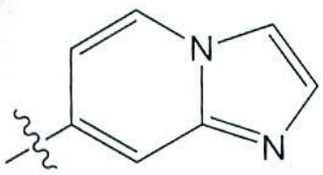
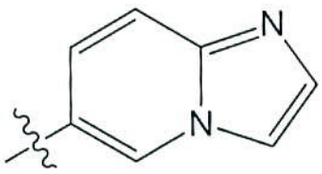
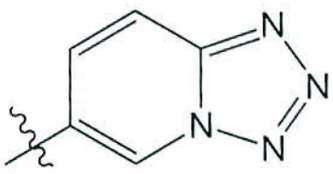
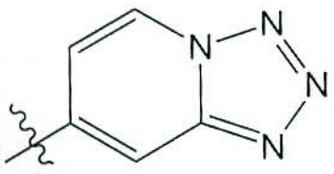
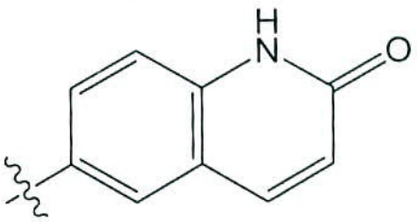
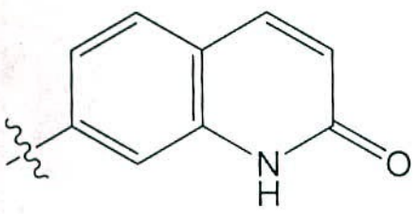
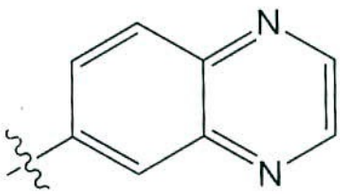

N
N
H

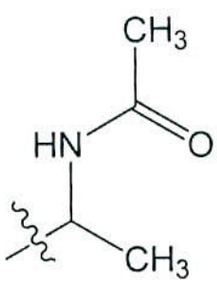
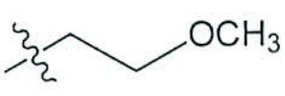
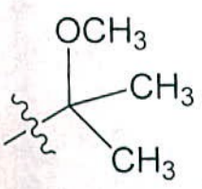
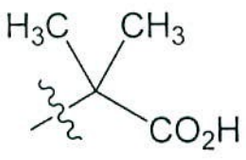

O


N
S


H
N
N

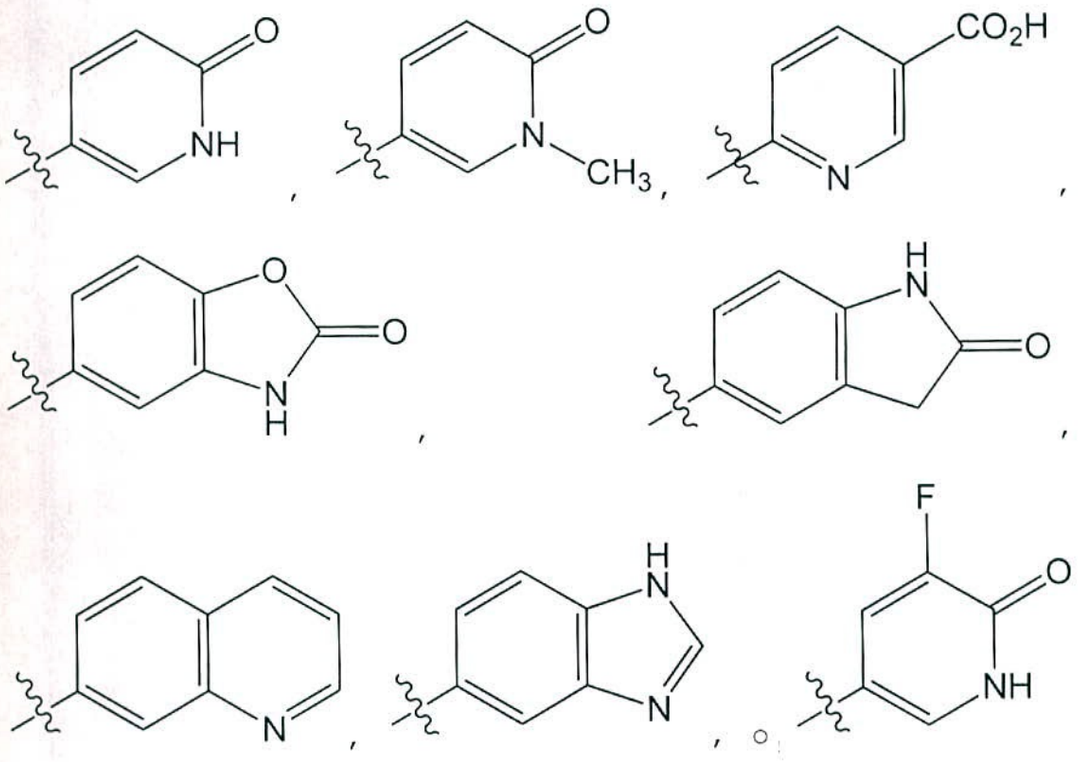

CH3
N
N

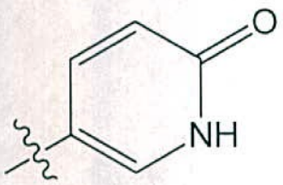
, o y el símbolo ~~~, cuando se dibuja a través de un enlace, indica el punto de unión al resto de la molécula.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es un grupo de la fórmula



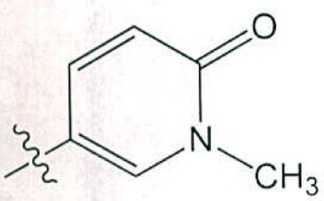
y el símbolo ~~~, cuando se dibuja a través de un enlace, indica el punto de unión al resto de la molécula.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es



y el símbolo ~~~, cuando se dibuja a través de un enlace, indica el punto de unión al resto de la molécula.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^1 es



y el símbolo ~~~, cuando se dibuja a través de un enlace, indica el punto de unión al resto de la molécula.

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 4-16 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^5 es independientemente, cada que se presenta, F, Cl, OR^a, CH_3 o CF_3.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque

R^5 es F.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 5-18 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^6 es F, Me, u OMe.

20. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-19 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque n es 1.

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-20 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque m es 0 o 1.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque m es 1.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque m es 0.

24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-16 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque n es 0.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^6 es F, Me, u OMe.

26. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-25 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^2 es -H, halo, ciano, -O-alqC_1-C_6, o alqC_{1-6} sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes halo.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^2 es -H, -F, -Cl, -Br, ciano, $-CF_3$, $-OCH_3$, o alqC_{1-6}.

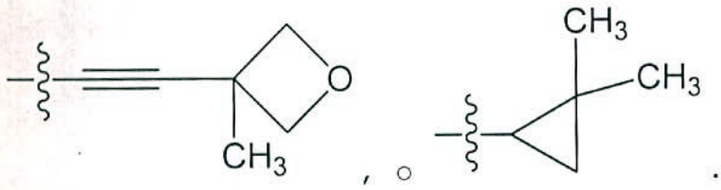
28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque

R^2 es -F, -Cl, -Br, ciano, $-CF_3$, $-OCH_3$, o $alqC_{1-6}$.

29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^2 es -F.

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^2 es $-CF_3$.

31. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-25 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv C-CH_3$, o un grupo de la fórmula



, o .

32. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 5-31 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^3 es H, $alqC_{1-8}$, $alqC_{1-8}OH$,

haloalqC_{1-4}, halo, o $-OR^a$.

33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 32 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^3 es H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, F, Cl, Br, I, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH(CH_3)OH$, o $-CF_3$.

34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 33 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, F, Cl, I, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH(CH_3)OH$, o $-CF_3$.

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 34 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^3 es $-OCF_3$ o $-CF_3$.

36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 35 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^3 es $-OCF_3$.

37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 34 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del

tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^3 es $-CF_3$.

38. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^3 es -H.

39. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 5-38 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^4 es H.

40. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 5-38 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^4 es F, Cl, $alqC_{1-6}$, $-OalqC_{1-6}$, o $-haloalqC_{1-3}$.

41. El compuesto de conformidad con la reivindicación 40 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^4 es F, Cl, CF_3, CH_3, u OCH_3.

42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 41 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del

tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque R^4 es F.

43. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 5-31 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, en donde R^3 y R^4 juntos forman un puente insaturado de cuatro átomos que contiene 0 o 1 átomos N, caracterizado porque el puente está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes R^5.

44. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-43 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque X^2 es N.

45. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-43 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque X^2 es CH o CF.

46. El compuesto de conformidad con la reivindicación 45 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque X^2 es CH.

47. El compuesto de conformidad con la reivindicación

45 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque X^2 es CF.

48. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 5-47 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque X^1 es N.

49. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 5-47 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque X^1 es $C(R^4)$.

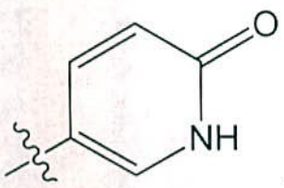
50. El compuesto de conformidad con la reivindicación 49 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque X^1 es CH.

51. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 5-43 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque X^1 es $C(R^4)$ y X^2 es N.

52. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 5-43 o la sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque X^1 es N y X^2 es N.

53. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, caracterizado porque X^2 es N; R^2 es F; m es 0; X^1 es CH; R^4 es F o H; R^3 es CF_3 u OCF_3; y R^1 es



y el símbolo ~~~, cuando se dibuja a través de un enlace, indica el punto de unión al resto de la molécula.

54. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-

(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; o

(S)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)quinolin-7-carboxamida; o

la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

55. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

56. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

57. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

58. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

59. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-

fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

60. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

61. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

62. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

63. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

64. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)quinolin-7-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

65. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(2-fluorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(S)-5-fluoro-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; o

ácido (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico; o

la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

66. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

67. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(2-fluorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

68. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-2-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

69. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

70. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del

mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

71. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

72. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

73. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-5-fluoro-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

74. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-

1,6-dihidropiridin-3-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

75. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es ácido (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

76. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3,4-diclorofenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-6-hidroxinicotinamida;

(S)-N-((6-cloro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-cloro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((8-cloro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((7-metoxiquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((5-cloro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3,4-diclorofenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((6-cloro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-isoquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-(quinolin-3-il(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-cloro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-(p-tolil(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-(naftalen-2-il(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((6-cloro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-6-hidroxinicotinamida;

(S)-N-((3-fluoro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-metoxifenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((8-fluoro-quinolin-3-il)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-(m-tolil(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-(quinolin-6-il(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((8-metoxiquinolin-3-il)(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-metoxifenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-metoxifenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

N-((1S)-(4-(1-hidroxietil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-fluoro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-metoxipiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-6-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-piridazin-3-carboxamida;

(S)-4-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-6-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isonicotinamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-metoxinicotinamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metoxinicotinamida;

(S)-6-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-piridazin-3-carboxamida;

(S)-5-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-2-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isonicotinamida;

(S)-6-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida;

(S)-2-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isonicotinamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-metoxinicotinamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metoxinicotinamida;

(S)-3-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isonicotinamida;

(S)-1-metil-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida;

(S)-1-metil-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-metilnicotinamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metilisonicotinamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida;

(S)-4-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-

(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)indolin-5-carboxamida;

(S)-2-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-5-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-4-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida;

(S)-5-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

6-oxo-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-piperidin-3-

carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-2-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)indolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxoindolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-(N-metilsulfamoil)benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-1-metil-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-5-

carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida;

S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-2-oxoindolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-((3-(prop-1-in-1-il)-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-1,3-dioxo-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isoindolin-5-carboxamida;

(S)-4-metoxi-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-benzamida;

(S)-6-metoxi-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-nicotinamida;

(S)-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-1,3-dioxo-2-(piridin-2-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isoindolin-5-carboxamida;

ácido (S)-2-bromo-4-(((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-carbamoil)-benzoico;

(S)-N-((3-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)(3-fluoro-piridin-2-il)-metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)(3-fluoro-piridin-2-il)-metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-hidroxiquinolin-7-carboxamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinoxalin-6-carboxamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-6-carboxamida;

(S)-4-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirazine-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-4-cloro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-hidroxiquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((4-etilfenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-4-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-6-carboxamida;

(S)-3-yodo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-

(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(S)-2-yodo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(S)-N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(S)-4-cloro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-4-(2-hidroxipropan-2-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-4-yodo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(R)-N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(S)-N-((4-fluoro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-6-metoxinicotinamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-fluoro-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(S)-4-isopropil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,8-naftiridin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1,8-naftiridin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-6-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-6-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-2-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-tiazol-4-carboxamida;

(S)-4-amino-2-metil-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tiofen-2-carboxamida;

(S)-3-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-isonicotinamida;

4-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-benzoato (S)-metilo;

(S)-4-(1H-tetrazol-5-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

3-(((S)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-carbamoil)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(S)-6-(dimetilamino)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-3-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-3-(4-metiltiazol-5-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-propanamida;

(S)-6-(etilamino)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-1-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metoxipirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-pirimidin-5-carboxamida;

(S)-6-acetamido-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-

(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-5,7-dimetil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxamida;

(S)-5,7-dimetil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

(S)-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida;

(S)-2-(2-oxooxazolidin-3-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-acetamida;

(S)-3-(1H-imidazol-4-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-propanamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-2-isobutilquinolin-4-carboxamida;

2-(tetrahidrofuran-3-il)-N-((S)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida;

(S)-2-(1H-imidazol-4-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida;

(S)-3-amino-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazole-5-carboxamida;

(S)-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-acetamida;

(S)-2-(1H-imidazol-1-il)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida;

2-acetamido-N-((S)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-propanamida;

5-oxo-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-pirrolidin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-(trifluoro-metoxi)-fenil)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-acetamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1H-indazol-6-carboxamida;

(S)-4-ciano-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-3-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)bezamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-metoxibenzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinoxalin-6-carboxamida;

(S)-4-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-metoxibenzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-5-hidroxipicolinamida;

acetato de (S)-4-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-fenilo;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-1H-indazol-6-carboxamida;

(S)-2-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil'fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-isonicotinamida;

ácido (S)-3-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-benzoico;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-

fenil)metil)-benzamida;

(S)-4-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-5-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

(S)-4-fluoro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-3-ciano-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-4-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-3-(dimetilamino)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-3-fluoro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-nicotinamida;

3-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-benzoato de (S)-metilo;

(S)-4-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-oxazol-5-carboxamida;

(S)-3-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-1-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-picolinamida;

(S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-4-(dimetilamino)-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-2-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-5-bromo-6-cloro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-nicotinamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)furan-3-carboxamida;

4-ciano-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinoxalin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-nicotinamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinolin-7-carboxamida;

(S)-5-bromo-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-6-ciano-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-nicotinamida;

ácido (S)-3-(((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-carbamoil)-benzoico;

(S)-3-cloro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

3-fluoro-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-benzamida;

(S)-5-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-picolinamida;

(S)-3-(trifluoro-metil)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-piridazin-4-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-(metilsulfonamido)benzamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-metoxibenzamida;

(S)-1-metil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-3-(metilsulfonil)-benzamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-(metilsulfonil)-benzamida;

(S)-2-fenil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-

(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-acetamida;

(S)-3-(trifluoro-metoxi)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)isoxazol-5-carboxamida;

N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-4-metiloxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzo[b]tiofen-2-carboxamida;

3-oxo-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-ciclohexancarboxamida;

(S)-3-metoxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-propanamida;

N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;

ácido (S)-5-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-nicotínico;

(S)-3-fluoro-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-picolinamida;

3-(2-oxo-2-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)amino)-etil)azetidine-1-carboxilato de (S)-tert-butilo;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)quinolin-3-carboxamida;

(S)-4-(trifluoro-metoxi)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzamida;

N-((S)-(3-((R)-2,2-dimetilciclopropil)piridin-2-il)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-7-carboxamida;

N-((S)-(3-((R)-2,2-dimetilciclopropil)piridin-2-il)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((S)-(4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(S)-N-((S)-(3-alilpiridin-2-il)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-2-fenilpropanamida;

(S)-N-((3-neopentilpiridin-2-il)(4-(trifluoro-metil)fenil) metil)quinolin-6-carboxamida;

3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-N-((S)-(4-(trifluorometil) fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-propanamida;

(S)-2-(piridin-3-il)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-acetamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-benzo[d]tiazol-6-carboxamida;

(S)-2-metoxi-2-metil-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-propanamida;

(1s,4R)-4-(hidroximetil)-N-((S)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-

ciclohexancarboxamida;

(S)-4-hidroxi-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-ciclohexancarboxamida;

ácido (S)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)amino)-propanoico;

ácido (S)-4-(((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-carbamoil)-ciclohexancarboxílico;

(S)-3-oxo-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

(S)-3-benzoil-N-((4-(trifluoro-metil)fenil)-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)metil)-benzamida;

N-((3,4-dicloro-fenil)(piridin-2-il)metil)-isoquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-cloro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-cloro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-diclorofenil)-(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-diclorofenil)-(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-

fenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-piridin-2-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(3-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-1-etil-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((2-bromofenil)(4-(trifluorometil)-fenil)metil)-quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil)-(2-(trifluoro-metil)fenil)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((2,6-difluorofenil)-(4-(trifluoro-metil)fenil)-metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)-fenil)(4-(trifluorometil)-piridin-3-il)-metil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-3-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida;

(S)-2-hidroxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)pirimidin-5-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-((3-propilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-alil-1,3-dioxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-

(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida;

(S)-1,3-dioxo-2-propil-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida;

(S)-2-metil-1,3-dioxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida;

(S)-1-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)isoindolin-5-carboxamida;

ácido (S)-6-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)carbamoil)nicotínico;

(S)-N2-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-N5-metilpiridin-2,5-dicarboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxamida;

(S)-5-ciano-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)picolinamida;

(S)-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxamida;

(S)-5-ciano-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-cianopiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)quinolin-7-carboxamida;

ácido (S)-2-((6-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)piridin-3-il)oxi)acético;

ácido (S)-6-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)nicotínico;

ácido (S)-6-(((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico;

(S)-N2-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)piridin-2,5-dicarboxamida;

ácido (S)-4-(((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil)benzoico;

(S)-3-(piridin-2-il)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)propanamida;

ácido (S)-5-(((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil)picolínico; o

(S)-N-((3-(tert-butil)piridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)quinolin-7-carboxamida; o

la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

77. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es

(R)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-

carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(piridin-3-il)acetamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(piridin-4-il)acetamida;

(S)-N-((3,6-difluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(2-fluorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(2-fluorofenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-

fluoropiridin-2-il)metil)-1-((S)-2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-((R)-2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((S)-2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((R)-2-hidroxipropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(oxetan-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-(fenil(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)quinolin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-

(trifluorometil)fenil)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tetrazolo[1,5-a]piridin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-4-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazine-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;

(S)-N-((3,5-dimetilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-5-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-5-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,5-difluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,5-difluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-difluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-difluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-metoxifenil)(3-fluoropiridin-2-

il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-metoxifenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-fluoro-3-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-fluoro-3-metilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-metoxifenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-metoxifenil)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-metilpiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-metilpiridin-2-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-

3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazine-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazine-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-

metilpiridin-2-il)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-metilpiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-1-metil-N-((3-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-2-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-((4-(trifluorometil)fenil)(3-vinilpiridin-2-il)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-1-etil-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-diclorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-1-etil-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-

carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-5-bromo-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)tiofen-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)tiofen-2-carboxamida;

N-((4-yodofenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-1-metil-6-oxo-N-(piridin-2-il(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(p-tolil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3,4-dimetilfenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-bromopiridin-2-il)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-

dihidrobenzo[d]oxazol-5-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-hidroxipicolinamida;

(S)-4-acetamido-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-3-hidroxibenzamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;

(S)-1-(difluorometil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotinato de (S)-metilo;

(S)-1-(difluorometil)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-5-fluoro-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-5-cloro-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-

3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(piridin-2-il)metil)carbamoil)nicotinato de (S)-metilo;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-((1-hidroxiciclopropil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((S)-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(4-fluorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((2,3-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((2,4-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((2,5-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

trifluoroacetato del ácido (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)picolínico;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((2,6-difluorofenil)(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(R)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(6-metoxipiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(5-metoxipiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(4-metoxipiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(4-metilpiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(5-metilpiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(*S*)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-5-carboxamida;

(*S*)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidrooxazolo[5,4-b]piridin-5-carboxamida;

(*S*)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-carboxamida;

ácido (*S*)-2-(5-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acético;

ácido (S)-2-(5-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético;

(S)-N-((3-etilpiridin-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

acetato de (S)-2-amino-4-(((3-fluoropiridin-2-il)(4-

(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)fenilo;

ácido (S)-4-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)benzoico;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

ácido (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico;

ácido (R)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-hidroxi-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida;

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-6-carboxamida; o

(S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-6-carboxamida; o

la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos.

78. Un compuesto o tautómero caracterizado porque es de conformidad con cualquiera de una de las reivindicaciones 1-3 o 5-77 en una forma neutra.

79. Un compuesto caracterizado porque es de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-77 en una forma neutra.

80. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero caracterizada porque es de conformidad con cualquiera de una de las reivindicaciones 1-3 o 5-77.

81. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto caracterizada porque es de conformidad con cualquiera de una de las reivindicaciones 1-3 o 5-77.

82. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de una de las reivindicaciones 1-3 o 5-77 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

83. Un método de tratamiento de dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, depresión, ansiedad, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor

inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello, rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga en un sujeto, el método caracterizado porque comprende administrar el compuesto de conformidad con cualquiera de una de las reivindicaciones 1-3 o 5-77 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos al sujeto.

84. El método de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque el sujeto padece de dolor neuropático.

85. El método de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque el sujeto padece de dolor por migraña.

86. El uso del compuesto de conformidad con

cualquiera de una de las reivindicaciones 1-3 o 5-77 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos en la preparación de un medicamento.

87. El uso del compuesto de conformidad con cualquiera de una de las reivindicaciones 1-3 o 5-77 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos para tratar dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, depresión, ansiedad, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o

vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello, rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga en un sujeto.

88. El uso de conformidad con la reivindicación 87, en donde el uso es para tratar dolor neuropático.

89. El uso de conformidad con la reivindicación 87, en donde el uso es para tratar migraña.

90. El compuesto de conformidad con cualquiera de una de las reivindicaciones 1-3 o 5-77 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos caracterizado porque es para tratar dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, dolor de cabeza general, migraña, dolor de cabeza en grupo, síndromes vasculares y no vasculares mezclados, dolor de cabeza por tensión, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, depresión, ansiedad, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios de la vejiga o vejiga inestable, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia

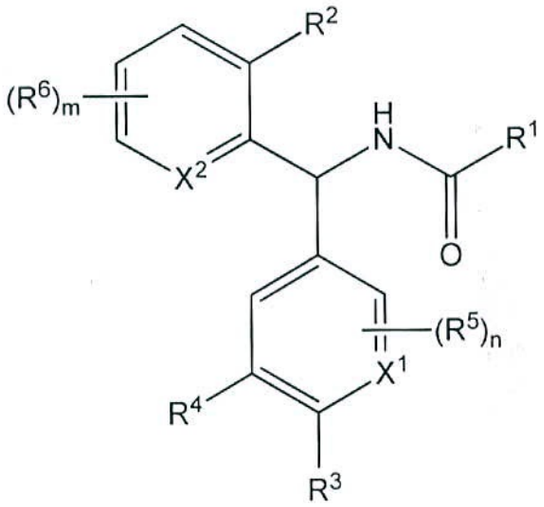
asociada y alodinia, dolor neuropático e hiperalgesia asociada y alodinia, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido comprensivamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción de tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, pérdida de cabello, rinitis alérgica o vasomotora, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga en un sujeto.

91. El compuesto de conformidad con la reivindicación 90 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos caracterizado porque es para tratar dolor neuropático en un sujeto.

92. El compuesto de conformidad con la reivindicación 90 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos caracterizado porque es para tratar migraña en un sujeto.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la Fórmula I son útiles como antagonistas de TRPM8. Tales compuestos son útiles al tratar un número de trastornos y afecciones mediados por TRPM8 y pueden usarse para preparar medicamentos y composiciones farmacéuticas útiles para tratar tales trastornos y afecciones. Los ejemplos de tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, migrañas y dolor neuropático. Los compuestos de la Fórmula I tienen la siguiente estructura:



I

donde las definiciones de las variables se proporcionan en la presente.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 December 2012 (27.12.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/177893 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 213/40 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/043566

(22) International Filing Date:
21 June 2012 (21.06.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/500,843 24 June 2011 (24.06.2011) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **AMGEN INC.** [US/US]; One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799 (US).

(72) Inventors; and

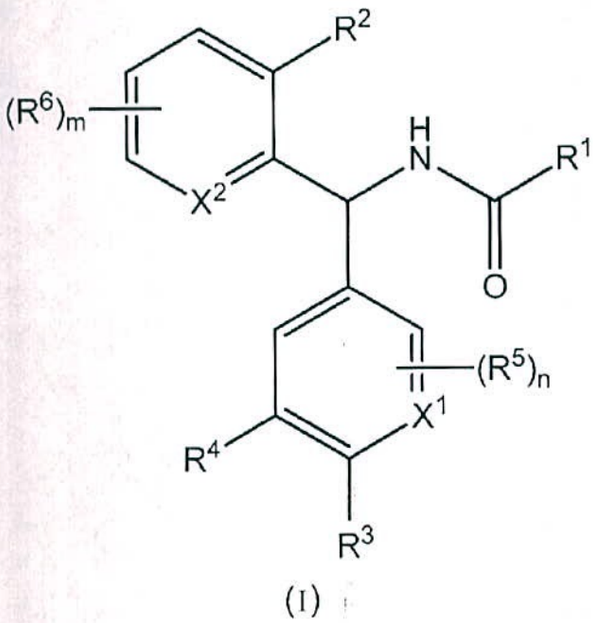
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BISWAS, Kaustav** [US/US]; 5666 Silver Valley Avenue, Agoura Hills, California 91301 (US). **BROWN, James** [CA/US]; 4438 Appleglen Court, Moorpark, California 93021 (US). **CHEN, Jian, J.** [US/US]; 5448 Castillo de Rosa, Camarillo, US 93012 (US). **GORE, Vijay, Keshav** [US/US]; 8 del Rey, Irvine, California 92612 (US). **HARRIED, Scott** [US/US]; 64 Country Club Drive, Pittsburgh, Pennsylvania 15241 (US). **HORNE, Daniel, B.** [US/US]; 125 Parkside Drive, Simi Valley, California 93065 (US). **KALLER, Matthew, R.** [US/US]; 1644 Red Rock Avenue, Ventura, California 93004 (US). **LIU, Qingyian** [US/US]; 4631 Paseo Girasol, Camarillo, California 93012 (US). **MA, Vu, Van** [US/US]; 356 Countryside Road, Oak Park, California 91377 (US). **MONENSCHEIN, Holger** [DE/US]; 119 Midleton Way, Jupiter, Florida 33458 (US). **NGUYEN, Thomas, T.** [US/US]; 468 Calle Veracruz, Newbury Park, California 91320 (US). **YUAN, Chester, Chenguang** [US/US]; 1416 Geyser Court, Newbury Park, California 91320 (US). **ZHONG, Wenge** [US/US]; 2921 Venezia Lane, Thousand Oaks, California 91362 (US). **ST. JEAN, David, J., Jr.** [US/US]; 4690 Marrisa Way, Camarillo, California 93012 (US).

(74) Agent: **FRIEDRICHSEN, Bernard, P.**; Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Patent Operations / MS 28-2-C, Thousand Oaks, California 91320-1799 (US).

(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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,

[Continued on next page]

(54) Title: TRPM8 ANTAGONISTS AND THEIR USE IN TREATMENTS



(I)

(57) Abstract: Compounds of Formula (I) are useful as antagonists of TRPM8. Such compounds are useful in treating a number of TRPM8 mediated disorders and conditions and may be used to prepare medicaments and pharmaceutical compositions useful for treating such disorders and conditions. Examples of such disorders include, but are not limited to, migraines and neuropathic pain. Compounds of Formula (I) have a structure where the definitions of the variables are provided herein.

WO 2012/177893 A2

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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

A-1519-CO-PCT

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824-Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (confermos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cèdula de Ciudadania No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned Stuart L. Watt

legal representative(s) of Amgen Inc

an organization existing under the laws of Delaware, US

and in present execution of its business activity, domiciled at One Amgen Center Dr., Thousand Oaks, CA 91320 US

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following.

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, plant varieties; ~~Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin~~; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses. SLW
2) To apply, process, ~~obtain and/or register copyrights of any kind~~ as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) ~~To register domain names before the competent entity.~~
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at Thousand Oaks, CA US

on this 26th day of July of 2012

Stuart L. Watt

Firma / signatura

Stuart L. Watt
Vice President, LAW

619

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución

SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

620

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el

NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por [illegible]

quien exhibió la c.c. [illegible]

y Tarjeta Profesional No. [illegible] C.S.J.

Firma: [illegible]

Fecha: 20 SEP 2013

Nelson J. Sánchez García
NOTARIO (E)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Nelson J. Sánchez García
Notario (E)
NOTARIA ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2012/043566

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

FRIEDRICHSEN, Bernard, P.
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Patent Operations / MS 28-2-C
Thousand Oaks, California 91320-1799
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
21 November 2013 (21.11.2013)

Applicant's or agent's file reference
A-1658-WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/043566

International filing date *(day/month/year)*
21 June 2012 (21.06.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
GORE, Vijay, Keshav
8 del Rey
Irvine, California 92612
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
GORE, Vijay, Keshav
12 Dove Street
Aliso Viejo, California 92656
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Authorized officer
Olaiz Alicia
e-mail pt09.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 09

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2012/043566

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

FRIEDRICHSEN, Bernard, P.
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Patent Operations / MS 28-2-C
Thousand Oaks, California 91320-1799
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
21 November 2013 (21.11.2013)

Applicant's or agent's file reference
A-1658-WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/043566

International filing date *(day/month/year)*
21 June 2012 (21.06.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
HARRIED, Scott
64 Country Club Drive
Pittsburgh, Pennsylvania 15241
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
HARRIED, Scott
1407 Arch Street
Pittsburgh, Pennsylvania 15212
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Authorized officer
Olaiz Alicia
e-mail pt09.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 09

622

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2012/043566

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

FRIEDRICHSEN, Bernard, P.
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Patent Operations / MS 28-2-C
Thousand Oaks, California 91320-1799
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
21 November 2013 (21.11.2013)

Applicant's or agent's file reference
A-1658-WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/043566

International filing date *(day/month/year)*
21 June 2012 (21.06.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
MONENSCHEIN, Holger
119 Midleton Way
Jupiter, Florida 33458
United States of America

State of Nationality: DE
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
MONENSCHEIN, Holger
8425 Kern Crescent
San Diego, Califoria 92127
United States of America

State of Nationality: DE
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Authorized officer
Olaiz Alicia
e-mail pt09.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 09

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application AMGEN INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from BROWN, James to AMGEN INC., dated 22 July 2011 (22.07.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from CHEN, Jian J. to AMGEN INC., dated 22 July 2011 (22.07.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from GORE, Vijay Keshav to AMGEN INC., dated 22 July 2011 (22.07.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HARRIED, Scott to AMGEN INC., dated 22 July 2011 (22.07.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HORNE, Daniel B. to AMGEN INC., dated 22 June 2011 (22.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KALLER, Matthew R. to AMGEN INC., dated 22 June 2011 (22.06.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LIU, Qingyian to AMGEN INC., dated 22 July 2011 (22.07.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MA, Vu Van to AMGEN INC., dated 22 July 2011 (22.07.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MONENSCHEIN, Holger to AMGEN INC., dated 27 July 2011 (27.07.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from NGUYEN, Thomas T. to AMGEN INC., dated 22 July 2011 (22.07.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from YUAN, Chester Chenguang to AMGEN INC., dated 22 July 2011 (22.07.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from ZHONG, Wenge to AMGEN INC., dated 22 July 2011 (22.07.2011)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 001158

Bogotá D.C., Enero 08 de 2014 - 15:18:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	569012835	08/01/2014	90.526.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-004185- -00000-0000

Fecha: 2014-01-10 16:09:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 626

625

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 001243

Bogotá D.C., Enero 08 de 2014 - 15:18:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	569012835	08/01/2014	90.526.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
82	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	2.542.000.00
				$2.542.000.00

SON: **DOS MILLONES QUINIENTOS CUARENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-004185- -00000-0000
Fecha: 2014-01-10 16:09:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 626

626

626

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-004185- -00000-0000

Fecha: 2014-01-10 16:09:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 626