PIRIDINAS SUSTITUIDAS Y MÉTODO DE USO

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud invoca prioridad de la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. Nº: 62/169,881, presentada el 2 de junio de 2015, cuyo contenido se incorpora por completo en la presente a modo de referencia para todo propósito.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO TÉCNICO

La invención se relaciona con compuestos de piridina sustituidos que son moduladores de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) en la fibrosis quística, de utilidad en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas y moduladas por CFTR. La invención también se relaciona con composiciones que contienen compuestos de la invención, con procesos para su preparación y con métodos de tratamiento que los emplean.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA RELACIONADA

Los transportadores ABC son una familia de proteínas homólogas de transportadores de membrana que regulan el transporte de una amplia variedad de agentes farmacológicos (por ejemplo, fármacos, xenobióticos, aniones, etc.) que se unen y utilizan adenosina trifosfato (ATP) celular para sus actividades específicas. Se encontró que algunos de estos transportadores defienden a las células cancerosas malignas contra los agentes quimioterapéuticos al actuar como proteínas de resistencia a

múltiples fármacos (como la glicoproteína MDR1-P o la proteína de resistencia a múltiples fármacos, MRP 1). Hasta ahora se han identificado 48 transportadores ABC, agrupados en 7 familias basados en su identidad de secuencia y función.

Los transportadores ABC proporcionan protección contra compuestos ambientales dañinos por regulación de una variedad de roles fisiológicos importantes en el cuerpo, y por ello representan importantes blancos de fármacos potenciales para el tratamiento de las enfermedades asociadas con defectos de transportadores, el transporte de fármaco fuera de las células y otras enfermedades en las cuales la modulación de la actividad de un transportador ABC puede ser beneficioso.

El canal aniónico mediado por AMPc/ATP, CFTR, es un miembro de la familia de transportadores ABC asociada comúnmente con enfermedades, que se expresa en una variedad de tipos celulares, incluyendo las células de los epitelios de absorción y secretores, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. La actividad del CFTR en células epiteliales es esencial para el mantenimiento del transporte de electrolitos en todo el cuerpo, incluyendo los tejidos respiratorios y digestivos. (Quinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709–2717).

Se ha identificado y secuenciado el gen que codifica el CFTR (Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox,

T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of el cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073–1080). El CFTR comprende aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. El par de dominios transmembrana está unido por un dominio (R) regulador polar con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad de los canales y el tráfico celular.

La fibrosis quística (FQ) es causada por un defecto en este gen que induce mutaciones en el CFTR. La fibrosis quística es la enfermedad genética fatal más común en seres humanos, y afecta ~0.04% de los individuos blancos (Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. Hum. Mutat. 19, 575–606. doi:10.1002/humu.10041), por ejemplo, en los EE.UU., aproximadamente uno de cada 2.500 lactantes está afectado, y hay hasta 10 millones de personas portadoras de una sola copia del gen defectuoso sin efectos de enfermedad aparentes; aún más, los sujetos portadores de una sola copia del gen presentan una mayor resistencia al cólera y a la deshidratación causada por diarrea. Este efecto podría explicar la frecuencia relativamente alta del gen de la FQ en la población.

Por el contrario, los individuos con dos copias del gen asociado con la FQ sufren de los efectos debilitantes y fatales de la FQ,

incluyendo las infecciones crónicas de pulmón.

En los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en el CFTR epitelial respiratorio endógeno no pueden conferir permeabilidad a cloruro y bicarbonato a las células epiteliales en el pulmón y otros tejidos, por lo cual conducen a una menor secreción apical de aniones y a interrupciones del transporte de iones y fluidos. Esta disminución en el transporte de aniones causa una mayor acumulación de mucus y agentes patógenos en el pulmón, lo cual desencadena infecciones microbianas que finalmente causan muertes entre los pacientes con FQ.

Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ también sufren de problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que dan como resultado la muerte si no son tratados. Aún más, las mujeres con fibrosis quística sufren de una menor fertilidad, en tanto los hombres con fibrosis quística son estériles.

Se han identificado una variedad de mutaciones que causan enfermedades mediante análisis de secuencia del gen CFTR de los cromosomas de la FQ (Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073–1080). La mutación ΔF508-CFTR, la mutación de la FQ más común (presente en por lo menos 1 alelo en ~90% de los pacientes con FQ) y aparece en aproximadamente un 70% de los casos de fibrosis quística, contiene una sola supresión de aminoácido de la fenilalanina 508. Esta supresión impide el

plegamiento correcto de la proteína naciente, y a su vez esta proteína no puede salir del retículo endoplasmático (ER) y viajar por la membrana plasmática, y luego es degradada rápidamente. Como resultado de ello, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor que en las células que expresan el CFTC de tipo salvaje. Además del tráfico deteriorado, la mutación da como resultado en una regulación defectuosa del canal. Aún más, aún si se deja que la mutación ΔF508-CFTR llegue a la membrana plasmática por rescate a baja temperatura (27 °C) donde puede funcionar como un canal de cloruro activado por AMPc, su actividad disminuye significativamente en comparación con WT-CFTR (Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant (δF508) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl^- Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. J. Biol. Chem. 270, 12347–12350).

También se han identificado otras mutaciones de menor incidencia que alteran la regulación de canales o la conductancia de canales. En el caso de los mutantes de la regulación de canales, la proteína mutada viaja apropiadamente y se localiza en la membrana plasmática pero no puede ser activada ni puede funcionar como un canal de cloruro (por ejemplo, por mutaciones de sentido erróneo ubicadas dentro de los dominios de unión a nucleótidos), dónde los ejemplos de estas mutaciones comprenden G551D, G178R y G1349D. Las mutaciones que afectan la conductancia del cloruro tienen una proteína CFTR cuyo tráfico hacia la membrana celular es

correcto pero genera un flujo reducido de cloruro (por ejemplo, mutaciones de sentido erróneo ubicadas dentro del dominio que abarca a la membrana), siendo ejemplos de estas mutaciones R117H y R334W.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad del CFTR puede ser beneficiosa en otras enfermedades que no son causadas directamente por mutaciones en el CFTR, tal como, por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad de ojo seco y síndrome de Sjogren.

La EPOC se caracteriza por una limitación progresiva e irreversible del flujo de aire, que se debe a una hipersecreción de mucus, bronquiolitis y enfisema. Un potencial tratamiento de hipersecreción de mucus y depuración mucociliar deteriorada que es común en el EPOC podría consistir en el uso de activadores de CFTR mutantes o de tipo salvaje. En particular, el aumento de la secreción aniónica entre CFTR puede facilitar el transporte de fluidos hacia el líquido de la superficie de las vías aéreas para hidratar el mucus y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. La depuración mucociliar mejorada resultante ayudaría a reducir los síntomas asociados con el EPOC.

La enfermedad de ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción de lágrimas y perfiles anormales de lípidos, proteínas y mucina en la película lagrimal. Son muchos los factores que pueden causar la enfermedad de ojo seco, algunos de los cuales incluyen la edad, artritis, cirugía ocular Lasik, quemaduras

químicas/térmicas, medicaciones, alergias y enfermedades, tales como la fibrosis quística y el síndrome de Sjogren. Un incremento de la secreción aniónica por el CFTR podría mejorar el transporte de fluidos desde las células endoteliales de la córnea y las glándulas secretoras que rodean al ojo, y eventualmente mejorar la hidratación de la córnea, ayudando así a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad de ojo seco. El síndrome de Sjogren es una enfermedad autoinmune en la cual el sistema inmune daña a las glándulas productoras de humedad en todo el cuerpo, incluyendo los ojos, boca, piel, tejido respiratorio, hígado, vagina e intestino. Los síntomas resultantes, incluyen, sequedad de ojos, boca y vagina, así como enfermedad pulmonar. El síndrome de Sjogren también está asociado con artritis reumatoide, lupus sistémica, esclerosis sistémica y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que la causa de la enfermedad debe buscarse en el tráfico defectuoso de proteínas, para el cual las opciones de tratamiento son limitadas. Como consecuencia, la modulación de la actividad CFTR puede ayudar a hidratar los diversos órganos y ayudar a elevar los síntomas asociados.

Además de la FQ, se ha demostrado que el tráfico de la proteína defectuosa inducido por la mutación ΔF508-CFTR constituye la base subyacente de un amplio rango de otras enfermedades, en particular enfermedades donde el funcionamiento defectuoso del retículo endoplasmático (ER) puede impedir la salida de la proteína CFTR de la célula y/o se degrada la proteína mal plegada (Morello,

J.-P., Bouvier, M., Petäjä-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. Trends Pharmacol. Sci. 21, 466–469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3; Shastry, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. Neurochem. Int. 43, 1–7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1; Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. Future Med. Chem. 4, 329–345. doi:10.4155/fmc.12.1).

Existen numerosas enfermedades genéticas asociadas con un procesamiento defectuoso del ER equivalente al defecto observado con el CFTR en la FQ, tal como glicanosis CDG tipo 1, enfisema hereditaria (α-l-antitripsina (variante PiZ)), hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (procolágeno Tipo I, II o IV), hipofibrinogenemia hereditaria (fibrinógeno), deficiencia de ACT (α-l-antiquimotripsina), diabetes insípida (DI), DI neurofisiológica (receptor N2 de la hormona vasopresina), DI nefrogénica (acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (proteína de mielina periférica 22), enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tal como el mal de Alzheimer (APP y presenilinas), mal de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tal como la enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así

como encefalopatías espongiformes, tal como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (defecto del procesamiento de la proteína priónica), enfermedad de Fabry (α-galactosidasa A lisosómica), síndrome de Straussler-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de ojo seco y síndrome de Sjogren.

Además de la sobrerregulación de la actividad del CFTR, la reducción de la secreción aniónica por los moduladores del CFTR puede ser beneficiosa para el tratamiento de las diarreas secretoras, en donde el transporte de agua epitelial está aumentado dramáticamente como resultado del transporte de cloruro activado por secretagogos. El mecanismo comprende elevación del AMPc y estimulación del CFTR.

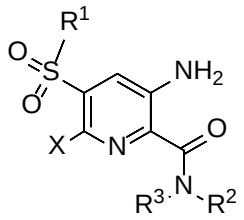
Independientemente de la causa, se observa un transporte excesivo de cloruro en todas las diarreas, y da como resultado deshidratación, acidosis, deterioro del crecimiento y muerte. Las diarreas agudas y crónicas continúan siendo un gran problema médico en todo el mundo, y constituyen un factor significativo de la desnutrición, que conduce a la muerte en niños menores de cinco años de edad (5.000.000 muertes/año). Aún más, en pacientes con enfermedad de intestino inflamatorio (IBD) crónico y/o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la diarrea es una condición peligrosa.

Por lo tanto, persiste la necesidad de contar con nuevos compuestos capaces de modular al CFTR. En particular, la presente

invención divulga compuestos que pueden actuar como moduladores del CFTR en el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también provee métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística mediante la administración de los compuestos de la invención.

SUMARIO

En un aspecto la invención provee compuestos de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

X es

H;

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

C_{1-4} alcoxi; o

$–NR^{11A}R^{11B}$;

$-NR^{12A}R^{12B}$;

ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

R^1 es

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

C_{1-4} alcoxi; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^4;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido por N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido por N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, fusionado a un fenilo, donde el heterociclo monocíclico y el fenilo están

opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

$-NR^6R^7$;

R^2 es

H;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

halo;

C_{1-4} alcoxi;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

$-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre -OH, halo, o C_{1-4} alcoxi;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

-OH;

halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más

–OH;

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo o –OH; o

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más

–OH;

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, fusionado a un anillo fenilo, donde el heterociclo monocíclico y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

heterociclo espirocíclico de 5-11 miembros que comprende 1 o

2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo espirocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

$-NHC(=O)R^{13}$;

y R^3 es H; o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman

un anillo azetidina o pirrolidina, donde la azetidina y la pirrolidina están opcionalmente sustituidas con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^9; o

un heterociclo espirocíclico de 7-11 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S; donde el heterociclo espirocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

cada R^4 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en:

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; y

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

cada R^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en:

–OH;

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

C_{1-4} alcoxi;

halo; o

–OH; y

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

R^6 es H, C_{1-4} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo donde el C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

R^7 es

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

halo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N; donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en

H;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; y

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

cada R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en:

-OH;

halo;

-CN;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

-OH;

halo; o

C_{1-4} alcoxi;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

$-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$; y

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

cada R^{10a} y R^{10b} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo;

cada R^{11a} y R^{11b} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en

H; y

C_{1-4} alquilo;

R^{12a} y R^{12b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en

H;

C_{1-4} alquilo; y

C_{3-7} cicloalquilo; y

R^{13} es en forma independiente C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma

independiente entre

–OH;

halo; o

C_{1-4} alcoxi.

Otro aspecto de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéutico. Dichas composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la fibrosis quística y la actividad reguladora de la conductancia transmembrana. En un aspecto particular, las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente otros ingredientes terapéuticamente activos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo adicional es un agente para el tratamiento de la fibrosis quística.

Aún más, los compuestos de la invención, que son de utilidad en las composiciones farmacéuticas y en los métodos de tratamiento divulgados en la presente, son farmacéuticamente aceptables tal como se preparan y usan.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un método para tratar, o prevenir, afecciones y trastornos relacionados con la actividad reguladora de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística en mamíferos. Más particularmente, el método es de

utilidad para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la fibrosis quística, el síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias. Por lo tanto, los compuestos y las composiciones de la invención son de utilidad como un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad modulada por un regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística.

Asimismo, en la presente se describen además compuestos, composiciones que comprenden a los compuestos, métodos para elaborar los compuestos y métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos mediante la administración de dichos compuestos.

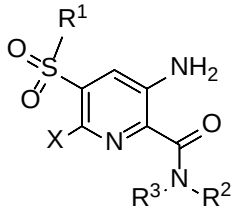
En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proveen para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proveen para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística causada por mutaciones de clase I, II, III, IV y/o VI.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un vehículo farmacéutico adecuado para su uso en medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

Estos y otros objetos de la invención se describen con mayor detalle en los siguientes párrafos. No se debe considerar que estos objetos limitarán el alcance de la invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente se describen compuestos de la Fórmula I.



I

en donde X, R^1, R^2 y R^3 se definieron previamente en el Sumario y más adelante en la Descripción Detallada. Además, también están incluidas las composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para el tratamiento de afecciones y trastornos usando dichos compuestos y composiciones.

Los compuestos incluidos en la presente pueden contener una o más variables que aparecen una o más veces en cualquier sustituyente o en las fórmulas de la presente. La definición de una variable cada vez que aparece es independiente de su definición en otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes solamente son posibles si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar a partir de una mezcla de reacción.

DEFINICIONES

Se podrá notar que, según se utilizan en esta descripción y en las reivindicaciones pretendidas, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen a los referentes en plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un

compuesto” incluye un solo compuesto así como uno o más del mismo compuesto o de compuestos diferentes; la referencia a “un vehículo farmacéuticamente aceptable” significa un solo vehículo farmacéuticamente aceptable, así como uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y semejantes.

Según se usan en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen el significado que se indica allí más adelante.

El término “alcoxilo”, según se usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo, definido en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, ter-butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo. En algunos casos, la cantidad de átomos de carbono en la unidad alcoxi está indicada con el prefijo “C_x-C_y”, donde x es la cantidad mínima de átomos de carbono en el sustituyente y es la cantidad máxima. Así, por ejemplo, “C_{1-6} alcoxi” se refiere a un sustituyente alcoxi que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono y “C_{1-4} alcoxi” se refiere a un sustituyente alcoxi que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

El término “alquilo”, según se usa en la presente, se refiere a un radical de una cadena de hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturada. En algunos casos, la cantidad de átomos de carbono en la unidad alquilo está indicada con el prefijo “C_x-C_y”, donde x es la cantidad mínima de átomos de carbono en el

sustituyente y es la cantidad máxima. Así, por ejemplo, "C_{1-6} alquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono y "C_{1-4} alquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero en un sentido no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo y 1,2,2-trimetilpropilo.

El término "C_{3-7} cicloalquilo", según se usa en la presente, significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido a menos que se indique de otra manera.

El término "C_{3-6} cicloalquilo", según se usa en la presente, significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido a menos que se indique de otra manera.

El término "C_{4-6} cicloalquilo", según se usa en la presente, significa ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales opcionalmente sustituido a menos que se indique de otra manera.

El término "halo" o "halógeno", según se en la presente, significa cloro (Cl), bromo (Br), iodo (I) o flúor (F).

El término "heterociclo monocíclico" o "heterocíclico monocíclico", según se usa en la presente, se refiere a un anillo

carbocíclico monocíclico completamente saturado de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros, en donde se reemplaza uno o más átomos carbono del anillo por un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en O, N y S. Un heterociclo monocíclico de 3 y 4 miembros tiene un átomo de carbono del anillo reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, y S. Un heterociclo monocíclico de 5, 6, 7 y 8 miembros puede tener uno, dos o tres átomos de carbono del anillo reemplazados por heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de un heterociclo monocíclico de cinco miembros incluyen aquellos que contiene en el anillo: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S y 1 N; 1 S, y 2 N; 1 O y 1 N; o 1 O y 2 N. Los ejemplos no taxativos de grupos monocíclicos heterocíclicos de 5 miembros incluyen 1,3-dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, isoxazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tiazolinilo y tiazolidinilo. Los ejemplos de un heterocíclico monocíclico de seis miembros incluyen aquellos que contienen en el anillo: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O, y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos de grupos monocíclicos heterocíclicos de 6 miembros incluyen tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-ditianilo, hexahidropirimidina, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopiranilo, tiomorfolinilo, tioxanilo y tritianilo. Los ejemplos representativos de heterociclos

monocíclicos incluyen, pero en un sentido no taxativo, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo y tritianilo.

El término “heterociclo monocíclico de 4-6 miembros” o “heterocíclico monocíclico de 4-6 miembros”, según se usa en la presente, significa un heterociclo monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros definido precedentemente en la presente. Los ejemplos no taxativos de un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros incluyen azetidinilo, oxetanilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, piperazinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo.

El término “heterociclo monocíclico de 3-6 miembros” o “heterocíclico monocíclico de 3-6 miembros”, según se usa en la presente, significa un heterociclo monocíclico de 3, 4, 5 ó 6 miembros definido precedentemente en la presente. Los ejemplos no taxativos de un heterociclo monocíclico de 3-6 miembros incluyen aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y

morfolinilo.

El término “heterociclo de espiro de 5-11 miembros”, según se usa en la presente, significa un heterociclo monocíclico de 3-6 miembros, en donde dos sustituyentes sobre el mismo átomo de carbono del anillo del heterociclo monocíclico de 3-6 miembros junto con dicho átomo de carbono forma un segundo sistema de anillos; en donde el segundo sistema de anillos es un C_{3-6} cicloalquilo o un heterociclo monocíclico de 3-6 miembros. Los ejemplos de heterociclo de espiro de 5-11 miembros incluyen, pero en un sentido no taxativo, 1-oxaspiro[4.4]non-3-ilo y 1-oxaspiro[4.5]decan-3-ilo.

El término “heterociclo de espiro de 7-11 miembros”, según se usa en la presente, significa un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros, en donde dos sustituyentes sobre el mismo átomo de carbono del anillo del heterociclo monocíclico de 4-6 miembros junto con dicho átomo de carbono forma un segundo sistema de anillos; en donde el segundo sistema de anillos es un C_{4-6} cicloalquilo o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros. Los ejemplos particulares de heterociclos de espiro de 7-11 miembros son 6-oxa-2-azaspiro[3.5]nonilo, 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octilo y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptilo.

Los heterociclos monocíclicos y los heterociclos de espiro, que incluyen los ejemplos de anillos, están opcionalmente sustituidos, y están unidos a la porción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en los sistemas de anillos, a menos que se indique de otra manera. Los

átomos de nitrógeno en los anillos del heterociclo pueden estar opcionalmente oxidados o se pueden cuaternizar opcionalmente.

El término “heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros”, según se usa en la presente, se refiere a una estructura de anillo monocíclico aromático de cinco o seis miembros, en donde uno o más de los átomos de carbono del anillo están reemplazados por heteroátomo(s) seleccionado(s) de manera independiente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene dos enlaces dobles. El anillo de 5 miembros también puede contener un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O y S; o puede contener uno, dos, tres o 4 átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de 6 miembros contiene tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo monocíclicos de 5-6 miembros incluyen, pero en un sentido no taxativo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. Los heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros, que incluyen ejemplos de anillos, pueden estar sustituidos a menos que se indique de otra manera y se conectan a la porción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono susceptible de sustitución o cualquier átomo de nitrógeno susceptible de sustitución contenido en los sistemas de anillos. El átomo de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados y se pueden

cuaternizar opcionalmente.

El término “fenoxi”, según se usa en la presente, significa fenilo unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término “heteroátomo”, según se utiliza en la presente, significa un nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

El término “radiomarca” se refiere a un compuesto de la invención en el cual por lo menos uno de los átomos es un átomo o isótopo radioactivo, donde el átomo o isótopo radioactivo emite espontáneamente rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo partículas alfa o partículas beta, o positrones. Los ejemplos de dichos átomos radioactivos incluyen, pero en un sentido no taxativo, ^{3}H (tritio), ^{14}C, ^{11}C, ^{15}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{123}I y ^{125}I.

Si una unidad o grupo se describe como “sustituido”, significa que hay un radical que no es hidrógeno en el lugar de un radical hidrógeno sobre cualquier átomo adecuado de la unidad o grupo. Así, por ejemplo, un grupo heterociclo sustituido es un grupo heterociclo en el cual al menos un radical que no es hidrógeno está en el lugar de un radical de hidrógeno sobre el grupo heterociclo. Se debe tener en cuenta que si hay más de una sustitución sobre un grupo, los radicales que distintos de hidrógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

Si un grupo se describe como “opcionalmente sustituido”, el grupo puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un grupo se describe como sustituido opcionalmente con un número particular

máximo de radicales distintos de hidrógeno, dicho grupo puede (1) no estar sustituido; o (2) estar sustituido por un número que comprende hasta dicho número particular de radicales distintos de hidrógeno o por un número que comprende hasta el número máximo de posiciones sustituibles sobre el grupo, cualquiera de ellos sea el menor. Así, por ejemplo, si un grupo se describe como un heteroarilo sustituido opcionalmente con hasta 3 radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos que 3 posiciones sustituibles estará sustituido opcionalmente con hasta tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles haya en el heteroarilo. A fines ilustrativos, un tetrazolilo (que solamente tiene una posición sustituible) estará sustituido opcionalmente con hasta un radical distinto de hidrógeno. A efectos ilustrativos adicionales, si se describe un nitrógeno de amino como sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, entonces un nitrógeno de un amino primario estará sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, en tanto un nitrógeno de un amino secundario estará sustituido opcionalmente con tan solo 1 radical distinto de hidrógeno como máximo.

El término ‘sustituido con uno o más’ se refiere a entre uno y cuatro sustituyentes. En una forma de realización se refiere a uno a tres sustituyentes. En otras formas de realización se refiere a uno o dos sustituyentes. En aún otra forma de realización se refiere a un sustituyente.

Los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” hacen referencia a un método para aliviar o suprimir una enfermedad y/o los síntomas correspondientes. En determinadas formas de realización, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” se refiere a mejorar por lo menos un parámetro fisiológico, que puede no ser discernible por el sujeto. En aun otra forma de realización, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambas. En una forma de realización adicional, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” se relacionan con el retardo del progreso de la enfermedad o el trastorno.

Los términos “prevenir” y “prevención” hacen referencia a un método para prevenir el inicio de una enfermedad y/o de los síntomas correspondientes, o para impedir que un sujeto contraiga una enfermedad. Según se usan en la presente, los términos “prevenir” y “prevención” también incluyen retrasar el inicio de una enfermedad y/o los síntomas asociados a la misma y reducir el riesgo de que un sujeto contraiga o desarrolle una enfermedad o un trastorno.

La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea suficiente para prevenir el desarrollo o para aliviar hasta un cierto grado uno o más de los síntomas de la condición o el trastorno bajo tratamiento cuando se administra solo o

junto con otro agente terapéutico para el tratamiento de un sujeto particular o de una población de interés. La “cantidad efectiva terapéuticamente” puede variar dependiendo del compuesto, de la enfermedad y de su severidad, y la edad, peso, salud, etc., del sujeto a tratar. Por ejemplo, en un ser humano o en otro mamífero, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar experimentalmente en un laboratorio o en un entorno clínico, o puede ser la cantidad requerida según los lineamientos de la Administración de Alimentos y Drogas de los EE.UU., o una agencia extranjera equivalente, para la enfermedad particular y sujeto bajo tratamiento.

El término “sujeto” según se define en la presente se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero en un sentido no taxativo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, cerdos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y semejantes. En las formas de realización preferidas, el sujeto es un sujeto humano. Los términos “humano,” “paciente” y “sujeto” se usan indistintamente en la presente.

Según se usa en la presente, las “mutaciones de clase I” se refieren a mutaciones que interfieren con la síntesis de proteínas. Danto como resultado la introducción de una señal prematura de terminación de la traducción (codón de terminación) en el ARNm. Las proteínas CFTR truncadas son inestables y son degradadas rápidamente, entonces el efecto neto es que no hay proteína en la membrana apical. En particular, las mutaciones de Clase I se refieren a una mutación p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T

(621+1G>T) o c.579+1G>T (711+1G>T). Más particularmente, las mutaciones de Clase I se refieren a las mutaciones G542X; o W1282X.

Según se usa en la presente, las “mutaciones de Clase II” se refieren a mutaciones que afectan la maduración de la proteína. Estas conducen a la producción de una proteína CFTR que no se puede plegar correctamente y/o cuyo tráfico es incorrecto hacia su sitio de función sobre la membrana apical. En particular, las mutaciones de Clase II se refieren a p.Phe508del (F508del), p.Ile507del, o p.Asn1303Lys (N1303K) mutaciones. Más particularmente, las mutaciones de Clase II se refieren a las mutaciones F508del o N1303K.

Según se usa en la presente, las “mutaciones de Clase III” se refieren a las mutaciones que alteran la regulación del canal CFTR. La proteína CFTR mutada transita y se localiza apropiadamente en la membrana plasmática pero no se puede activar, o no puede funcionar como un canal de cloruro. En particular, las mutaciones de Clase III se refieren a las mutaciones p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G; G1349D; S1251N, G178R, S549N. Más particularmente, las mutaciones de Clase III se refieren a las mutaciones G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R o S549N.

Según se usa en la presente, las “mutaciones de Clase IV” se refieren a mutaciones que afectan la conductancia de cloruro. La proteína CFTR transita correctamente a la membrana celular pero genera un flujo de cloruro reducido o un “defecto de regulación” (la

mayoría son mutaciones de sentido erróneo localizadas dentro del dominio que abarca a la membrana). En particular, las mutaciones de Clase IV se refieren a las mutaciones p.Arg117His (R117H), R347P, o p.Arg334Trp (R334W).

Según se usa en la presente, las “mutaciones de Clase V” se refieren a mutaciones que reducen el nivel de CFTR que funcionan normalmente en la membrana apical o que dan como resultado un “defecto de conductancia” (por ejemplo, mutaciones de procesamiento de corte y empalme parcialmente aberrantes o mutaciones de tránsito parcialmente aberrante de sentido erróneo). En particular, las mutaciones de Clase V se refieren a las mutaciones c.1210-12T[5] (5T alelo), c.S3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T).

Según se usa en la presente, las “mutaciones de Clase VI” se refieren a mutaciones que disminuyen la estabilidad del CFTR que está presente o que afectan la regulación de otras canales, dando como resultado una inestabilidad inherente de la proteína CFTR. En efecto, si bien es funcional, la proteína CFTR es inestable en la superficie celular y es eliminada y degradada rápidamente por la maquinaria celular. En particular, las mutaciones de Clase VI se refieren a las mutaciones rescatadas F508del, 120del23, N287Y, 4326dellTC o 4279insA. Más particularmente, las mutaciones de Clase VI se refieren a mutaciones rescatadas F508del.

COMPUESTOS

Los compuestos de la invención tienen la fórmula general I

como se describe precedentemente.

Los valores particulares de los grupos variables son los siguientes. Tales valores pueden usarse donde se apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidos en la presente precedentemente o en adelante.

En algunas formas de realización de Fórmula I,

X es

H;

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

C_{1-4} alcoxi; o

$–NR^{11A}R^{11B}$;

$-NR^{12A}R^{12B}$;

ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

R^1 es

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

C_{1-4} alcoxi; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^4;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido por N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido por N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, fusionado a un fenilo, donde el heterociclo monocíclico y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

$-NR^6R^7$;

R^2 es

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

halo;

C_{1-4} alcoxi;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

-C(=O)$NR^{8a}R^{8b}$;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre -OH, halo, o C_{1-4} alcoxi;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2

heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

-OH;

halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más

–OH;

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo o –OH; o

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más

–OH;

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, fusionado a un anillo fenilo, donde el heterociclo monocíclico y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

heterociclo espirocíclico de 5-11 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo espirocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en

forma independiente entre R^5; o

–NHC(=O)R^{13};

y R^3 es H; o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman

un anillo azetidina o pirrolidina, donde la azetidina y la pirrolidina están opcionalmente sustituidas con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^9; o

un heterociclo espirocíclico de 7-11 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S; donde el heterociclo espirocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

cada R^4 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en:

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; y

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

cada R^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en:

–OH;

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

C_{1-4} alcoxi;

halo; o

–OH; y

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

R^6 es H, C_{1-4} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo donde el C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

R^7 es

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

halo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N; donde el heterociclo monocíclico está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en

H;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; y

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

cada R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en:

-OH;

halo;

-CN;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

-OH;

halo; o

C_{1-4} alcoxi;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

$-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$; y

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2

heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

cada R^{10a} y R^{10b} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo;

cada R^{11a} y R^{11b} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en

H; y

C_{1-4} alquilo;

R^{12a} y R^{12b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en

H;

C_{1-4} alquilo; y

C_{3-7} cicloalquilo; y

R^{13} es en forma independiente C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

halo; o

C_{1-4} alcoxi.

En una forma de realización de Fórmula I,

X es

H;

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

R^1 es

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^4;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido por N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido por N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, fusionado a un fenilo, donde el heterociclo monocíclico y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

$-NR^6R^7$;

R^2 es

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

halo;

C_{1-4} alcoxi;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

$-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre -OH, halo, o C_{1-4} alcoxi;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

-OH;

halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más

–OH;

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo monocíclico está

opcionalmente sustituido con uno o más

–OH;

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, fusionado a un anillo fenilo, donde el heterociclo monocíclico y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

heterociclo espirocíclico de 5-11 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo espirocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

y R^3 es H; o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman

un anillo azetidina o pirrolidina, donde la azetidina y la pirrolidina están opcionalmente sustituidas con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^9; o

un heterociclo espirocíclico de 7-11 miembros que comprende

uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S; donde el heterociclo espirocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

cada R^4 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en :

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; y

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

cada R^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en:

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; y

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

R^6 es H, C_{1-4} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo donde el C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

R^7 es

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

halo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

halo;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S y N; donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

R^{8a} y R^{8b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en

H;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; y

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

cada R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en:

-OH;

halo;

-CN;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

-OH;

halo; o

C_{1-4} alcoxi;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

$-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$; y

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; y

R^{10a} y R^{10b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^4.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente entre R^4.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es fenilo que

no está sustituido.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados en forma independiente entre R^4.

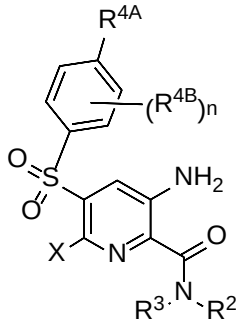
En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es fenilo sustituido con un grupo R^4.

En algunas formas de realización cada R^4 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en fluoro, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; y C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En algunas formas de realización, cada R^4 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; y C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

Los ejemplos de R^4 son F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, y $-OCF_3$. Los ejemplos particulares de R^4 son F, CF_3, y $-OCF_3$. En algunas formas de realización, R^4 es F. En algunas formas de realización, R^4 es CF_3. En algunas formas de realización R^4 es $-OCF_3$.

En la presente se incluyen compuestos de fórmula I-a o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos



I-a

donde n es 0, 1, o 2, R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3, R^{4B} es F o –OCF_3, y X, R^2, y R^3, son como se definen en el Resumen y las formas de realización de la presente más adelante.

En la presente se incluyen compuestos de fórmula I-a o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos donde n es 0, 1, o 2, R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3, cada R^{4B} es en forma independiente F o –OCF_3, y X, R^2, y R^3, son como se definen en el Resumen y las formas de realización de la presente más adelante.

En algunas formas de realización de Fórmula I-a, n es 0 o 1. En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1.

En algunas formas de realización de Fórmula I-a, R^{4A} es H, -$CH(CH_3)_2$, -O-$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CH_3, -OCH_3, F, CF_3, o -OCF_3.

En algunas formas de realización de Fórmula I-a, R^{4A} es H, F, CF_3, o -OCF_3.

En algunas formas de realización de Fórmula I-a, R^{4A} es F, CF_3, o -OCF_3.

En algunas formas de realización de Fórmula I-a, n es 0 o 1, R^{4A} es F, CF_3 o $-OCF_3$, y R^{4B} es F.

En algunas formas de realización, R^{4A} es F.

En algunas formas de realización, n es 0 y R^{4A} es F.

En algunas formas de realización, n es 0 y R^{4A} es H.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido por N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido por N que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N y O, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización, cada R^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en F, CH_3, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, y $-OCF_3$. En algunas de dichas formas de realización, cada R^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en F, CH_3, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, y $-OCF_3$.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados

en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización, cada R^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en F, CH_3, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, y $-OCF_3$.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es piperidinilo, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización, cada R^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en F, CH_3, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, y $-OCF_3$. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es piperidinilo sustituido con dos grupos fluoro. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es piperidinilo sustituido con un grupo fluoro. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es piperidinilo sustituido con un grupo metilo. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es piperidinilo sustituido con dos grupos metilo. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es piperidinilo sustituido con un grupo CF_3. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es piperidinilo sustituido con un grupo $–OCH_3$. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es piperidinilo sustituido con un grupo $–OCF_3$. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es piperidinilo sustituido con un grupo t-Bu.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido por N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, fusionado a un fenilo, donde el heterociclo monocíclico y el fenilo están opcionalmente sustituidos

con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo no sustituido.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre –OH, C_{1-4} alcoxi, o heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es C_{1-4} alquilo que no está sustituido. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^1 es C_{1-4} alquilo el cual está sustituido con –OH. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^1 es C_{1-4} alquilo el cual está sustituido con C_{1-4} alcoxi. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^1 es C_{1-4} alquilo que está sustituido con heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^1 es CH_2CH_3. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^1 es CH_2CH_2OH. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^1 es $-CH(CH_3)_2$. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^1 es $CH_2CH_2OCH_3$. En algunas de dichas formas de

realización de Fórmula I, R^1 es C_1 alquilo sustituido con tetrahidrofurano.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^1 es ciclopentilo.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es $-NR^6R^7$.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es $-NR^6R^7$; donde

R^6 es H, CH_3, o ciclopropilo; donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; y

R^7 es

C_{1-4} alquilo;

C_{1-4} alquilo sustituido con 1, 2, o 3 fluoro;

C_{1-4} alquilo sustituido con un fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

fluoro;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro;

C_{2-4} alquilo sustituido con un C_{1-4} alcoxi; o

C_{1-4} alquilo sustituido con un heterociclo monocíclico de 4-6

miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N; donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^1 es $-NR^6R^7$; donde

R^6 es H, CH_3, ciclobutilo o ciclopropilo; donde el ciclobutilo y el ciclopropilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; y

R^7 es

C_{1-4} alquilo;

C_{1-4} alquilo sustituido con 1, 2, o 3 fluoro;

C_{1-4} alquilo sustituido con un fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

fluoro;

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro;

C_{2-4} alquilo sustituido con un C_{1-4} alcoxi; o

C_{1-4} alquilo sustituido con un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N; donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En algunas formas de realización, R^7 es C_{1-4} alquilo sustituido

con un fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre CF_3, fluoro, o C_{1-4} alcoxi.

En algunas formas de realización de Fórmula I, X es H; halo; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre –OH, C_{1-4} alcoxi, o $–NR^{11A}R^{11B}$; $-NR^{12A}R^{12B}$; ciclopropilo opcionalmente sustituido; fenoxi opcionalmente sustituido; o fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, X es H, halo, ciclopropilo opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización de Fórmula I, X es H, halo, o ciclopropilo no sustituido.

En algunas formas de realización, X es H.

En algunas formas de realización de Fórmula I, X es bromo, $-NR^{12A}R^{12B}$, alcoxi, ciclopropilo, fenoxi, o fenilo; donde el ciclopropilo, fenoxi, y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5, y el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre –OH, C_{1-4} alcoxi, o $–NR^{11A}R^{11B}$. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, el ciclopropilo no está sustituido. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, el fenilo y el fenoxi están sustituidos con F.

En algunas formas de realización, X es bromo, ciclopropilo, o

fenilo; donde el ciclopropilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización, el ciclopropilo no está sustituido.

En algunas formas de realización, X es bromo.

En algunas formas de realización, X es ciclopropilo, o fenilo; donde el ciclopropilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización, el ciclopropilo no está sustituido.

En algunas formas de realización de Fórmula I, X es ciclopropilo, fenoxi, o fenilo; donde el ciclopropilo, fenoxi, y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, el ciclopropilo no está sustituido.

En algunas formas de realización, X es ciclopropilo no sustituido o fenilo sustituido con un fluoro.

En algunas formas de realización de Fórmula I, X es ciclopropilo no sustituido, fenilo sustituido con un fluoro, o fenoxi sustituido con un fluoro.

En algunas formas de realización, X es ciclopropilo no sustituido.

En algunas formas de realización, X es fenilo sustituido con un fluoro.

En algunas formas de realización de Fórmula I, X es fenoxi

sustituido con un fluoro.

En algunas formas de realización de Fórmula I, X es C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre –OH, C_{1-4} alcoxi, o $–NR^{11A}R^{11B}$. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^{11A} y R^{11B} son H o C_{1-4} alquilo. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^{11A} y R^{11B} son ambos CH_3.

En algunas formas de realización de Fórmula I, X es C_{1-4} alcoxi que no está sustituido. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, X es $-OCH_3$.

En algunas formas de realización de Fórmula I, X es C_{1-4} alcoxi que está sustituido con C_{1-4} alcoxi. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, X es $-OCH_2CH_2OCH_3$.

En algunas formas de realización de Fórmula I, X es C_{1-4} alcoxi que está sustituido con $–NR^{11A}R^{11B}$. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^{11A} y R^{11B} son H o C_{1-4} alquilo. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^{11A} y R^{11B} son ambos CH_3.

En algunas formas de realización de Fórmula I, X es $-NR^{12A}R^{12B}$. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^{12A} y R^{12B} son H, C_{1-4} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^{12A} y R^{12B} son ambos CH_3. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^{12A} es H y R^{12B} es ciclopropilo.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^2 y R^3 son H.

En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

fluoro;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

fluoro;

C_{1-4} alcoxi;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

-OH;

fluoro;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro, o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro;

o

fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^2 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

fluoro;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

fluoro;

C_{1-4} alcoxi;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

$-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

fluoro;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre -OH, fluoro, o C_{1-4} alcoxi;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

-OH;

fluoro;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro;

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En algunas formas de realización, R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con uno o dos –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi

opcionalmente sustituido con

1, 2, o 3 fluoro;

un C_{1-4} alcoxi; o

un C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^2 es C_{2-6} alquilo sustituido con uno o dos –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con

1, 2, o 3 fluoro;

un C_{1-4} alcoxi; o

un C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En algunas formas de realización, R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi donde el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con un ciclopropilo o 1, 2, o 3 fluoro. En algunas de dichas formas de realización, los sustituyentes opcionales se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en CF_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, y $–OCH_2$-ciclopropilo. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, los sustituyentes opcionales se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, y $-OCH_2$-

ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi donde el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En algunas formas de realización, R^2 es C_{3-5} alquilo sustituido con un –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

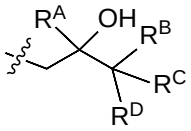
En algunas formas de realización, R^2 es C_{3-4} alquilo sustituido con un –OH y 3 fluoro.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^2 es C_{3-5} alquilo sustituido con un -OH.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^2 es C_{4-5} alquilo sustituido con un -OH.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^2 es C_3 alquilo sustituido con un -OH.

En algunas formas de realización, R^2 es



donde

R^A es H o CH_3, y

R^B, R^C, y R^D son H; o

R^B, R^C, y R^D son fluoro; o

R^B y R^C son H, y R^D es C_{1-4} alcoxi, -OCH_2-ciclopropilo, o -OCH_2CF_3.

En algunas formas de realización, R^A es H.

En algunas formas de realización, R^A es H, y R^B, R^C, y R^D son fluoro; o R^B y R^C son H, y R^D es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $-OCH_2$-ciclopropilo, o $-OCH_2CF_3$.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^A es H, y R^B, R^C, y R^D son fluoro; o R^B y R^C son H, y R^D es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, o $-OCH_2$-ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^A es H, y R^B, R^C, y R^D son fluoro.

En algunas formas de realización, R^A es H, R^B y R^C son H, y R^D es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $-OCH_2$-ciclopropilo, o $-OCH_2CF_3$.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^A es H, R^B y R^C son H, y R^D es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, o $-OCH_2$-ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente donde el sustituyente es:

$-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

fluoro;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes

seleccionados en forma independiente entre -OH, fluoro, o C_{1-4} alcoxi;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

-OH;

fluoro;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro, o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro;

o

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ donde R^{8a} y R^{8b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ donde R^{8a} y R^{8b} se

seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H; C_{1-4} alquilo; y ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un C_{3-5} cicloalquilo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre –OH; fluoro; C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre -OH, fluoro, o C_{1-4} alcoxi. En algunas de dichas formas de realización, R^2 es $-CH_2$-ciclopropilo donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con un –OH. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^2 es $-CH_2$-ciclopropilo donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre -OH, fluoro, $-CH_2OH$, o C_{1-4} alcoxi. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^2 es $-CH_2$-ciclobutilo donde el ciclobutilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, -OH, CH_2OH, o $CH_2OCH_2CH_3$. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^2 es $-CH_2CH_2$-ciclopropilo donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con CH_3.

En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N y O, donde el heterociclo monocíclico está sustituido opcionalmente. En algunas de dichas formas de

realización, el heterociclo monocíclico es tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, o piperidinilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas de dichas formas de realización, el heterociclo monocíclico es tetrahidrofuranilo. En algunas de dichas formas de realización, los heterociclos monocíclicos, incluyendo los anillos de ejemplo, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre -OH; fluoro; C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización, el heteroarilo monocíclico es furanilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, el heteroarilo monocíclico es furanilo o pirimidinilo, donde el furanilo y el pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En algunas formas de realización, R^2 es C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre –OH; fluoro; C_{1-4} alquilo opcionalmente

sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunas de dichas formas de realización, R^2 es ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas de dichas formas de realización, el C_{3-6} cicloalquilo, incluyendo los anillos de ejemplo, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, CH_3, CF_3, -OH, o $-OCH_3$. En algunas de dichas formas de realización, el C_{3-6} cicloalquilo, incluyendo los anillos de ejemplo, está sustituido con un –OH.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^2 es C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre -OH; fluoro; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con -OH o 1, 2, o 3 fluoro; o C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, el C_{3-6} cicloalquilo, incluyendo los anillos de ejemplo, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, CH_2OH, CH_3, CF_3, -OH, o $-OCH_3$. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, el C_{3-6} cicloalquilo, incluyendo los anillos de ejemplo, está sustituido con un -OH.

En algunas formas de realización, R^2 es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos

seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre –OH; fluoro; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunas de dichas formas de realización, R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En algunas de dichas formas de realización, R^2 es tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido. En algunas de dichas formas de realización, los anillos monocíclicos, incluyendo los anillos de ejemplo, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, CH_3, CF_3, -OH, o -OCH_3. En algunas de dichas formas de realización, los anillos monocíclicos, incluyendo los anillos de ejemplo, están sustituidos con un -OH.

En algunas formas de realización, R^2 es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, fusionado a un anillo fenilo, donde el heterociclo monocíclico y el fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización, R^2 es cromanilo opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, R^2 es un heterociclo

espirocíclico de 5-11 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo espirocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización, R^2 es 1-oxaespiro[4.4]non-3-ilo opcionalmente sustituido o 1-oxaespiro[4.5]decan-3-ilo opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina o pirrolidina, donde la azetidina y la pirrolidina están opcionalmente sustituidas con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^9.

En algunas formas de realización, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^9.

En algunas formas de realización, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina que está sustituido con 1 o 2 grupos R^9; y cada R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en –OH, fluoro, -CN, CF_3, ciclopropilo opcionalmente sustituido, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un –OH o un C_{1-4} alcoxi; y C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo

azetidina que está sustituido con 1 o 2 grupos R^9; y cada R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$, -OH, fluoro, -CN, CF_3, ciclopropilo opcionalmente sustituido, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un -OH o un C_{1-4} alcoxi; y C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina que está sustituido con $-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$, donde cada R^{10a} y R^{10b} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina que está sustituido con $-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$, donde cada R^{10a} y R^{10b} es H. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina que está sustituido con $-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$, donde cada R^{10a} y R^{10b} es C_{1-4} alquilo.

En algunas formas de realización, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina que está sustituido con 1 o 2 grupos R^9; y cada R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en –OH, fluoro, -CN, CF_3, ciclopropilo no sustituido, CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $–OCH_3$, $-OCHF_2$, y $–OCH_2CHF_2$.

En algunas formas de realización de Fórmula I, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo

azetidina que está sustituido con 1 o 2 grupos R^9; y cada R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en -OH, fluoro, -CN,-CF_3, ciclopropilo no sustituido, CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_2OH$, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -OCH_3, -$OCHF_2$, -OCH_2CHF_2, $C(=O)NH_2$, y $C(=O)N(CH_3)_2$.

En algunas formas de realización, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina que está sustituido con un –OH, y además opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en fluoro, -CH_3, -$CH(CH_3)_2$, CF_3, y ciclopropilo no sustituido.

En algunas formas de realización, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidina que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^9. En algunas de dichas formas de realización, cada R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en –OH, fluoro, CF_3, ciclopropilo opcionalmente sustituido, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un –OH o un C_{1-4} alcoxi; y C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunas de dichas formas de realización, cada R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en –OH, fluoro, y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un –OH. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, cada R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en -OH, fluoro, CF_3, ciclopropilo opcionalmente sustituido, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un -OH o un C_{1-4} alcoxi; C_{1-4} alcoxi opcionalmente

sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización de Fórmula I, cada R^9 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en -OH, fluoro, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un -OH; y morfolinilo.

En algunas formas de realización, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo espirocíclico de 7-11 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N y O; donde el heterociclo espirocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5. En algunas de dichas formas de realización, R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octilo, o 6-oxa-2-azaespiro[3.5]nonilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

Se han descrito precedentemente diversas formas de realización de los sustituyentes X, R^1, R^2, y R^3. Estas formas de realización de sustituyentes pueden combinarse para formar diversas formas de realización de la invención. Todas las formas de realización de los presentes compuestos, formadas por combinación

de las formas de realización de sustituyentes descritas precedentemente, se encuentran dentro del alcance de la invención del Solicitante, y a continuación se proveen algunas formas de realización ilustrativas de los presentes compuestos.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente entre R^4; y

R^2 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

fluoro;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

fluoro;

C_{1-4} alcoxi;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo

que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

-OH;

fluoro;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro, o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro;

o

fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente entre R^4; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con uno o dos –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi que está opcionalmente sustituido con

1, 2, o 3 fluoro;

un C_{1-4} alcoxi; o

un C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres

grupos seleccionados en forma independiente entre R^4; y

R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente donde el sustituyente es

$-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

–OH;

fluoro;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre -OH, fluoro, o C_{1-4} alcoxi;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre

-OH;

fluoro;

C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro, o

C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro;

o

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heteroarilo monocíclico está

opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente entre R^4; y

R^2 es C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre –OH; fluoro; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente entre R^4; y

R^2 es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en O, S, y N, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre –OH; fluoro; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente entre R^4; y

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina o pirrolidina, donde la azetidina y la pirrolidina están opcionalmente sustituidas con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^9.)

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde

R^1 es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido por N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S, donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un –OH y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi donde el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde

R^1 es $-NR^6R^7$; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un –OH y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi donde el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3; y

R^{4B} es F o –OCF_3.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3; y

cada R^{4B} es en forma independiente F o -OCF_3.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0 o 1;

R^{4A} es F, CF_3, o -OCF_3; y

R^{4B} es F.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0 o 1;

R^{4A} es F, CF_3, o -OCF_3; y

R^{4B} es F.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es ciclopropilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido

con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5;

n es 0 o 1;

R^{4A} es F, CF_3, o $-OCF_3$; y

R^{4B} es F.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

R^{4B} es F o $–OCF_3$; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con uno o dos –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi que está opcionalmente sustituido con

1, 2, o 3 fluoro;

un C_{1-4} alcoxi; o

un C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

cada R^{4B} es en forma independiente F o $-OCF_3$; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con uno o dos -OH, y además

opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi que está opcionalmente sustituido con

1, 2, o 3 fluoro;

un C_{1-4} alcoxi; o

un C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

R^{4B} es F o –OCF_3; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con uno o dos –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi que está opcionalmente sustituido con

1, 2, o 3 fluoro;

un C_{1-4} alcoxi; o

un C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

cada R^{4B} es en forma independiente F o -OCF_3; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con uno o dos -OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi que está opcionalmente sustituido con

1, 2, o 3 fluoro;

un C_{1-4} alcoxi; o

un C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

R^{4B} es F o –OCF_3; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi donde el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con un ciclopropilo o 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

cada R^{4B} es en forma independiente F o –OCF_3; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un -OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi donde el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con un ciclopropilo o 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

R^{4B} es F o –OCF_3; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi donde el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con un ciclopropilo o 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

cada R^{4B} es en forma independiente F o -OCF_3; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un -OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o además opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi donde el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con un ciclopropilo o 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es ciclopropilo no sustituido;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

R^{4B} es F o $–OCF_3$; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es ciclopropilo no sustituido;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

cada R^{4B} es en forma independiente F o $-OCF_3$; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un -OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es fenilo sustituido con un fluoro;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

R^{4B} es F o –OCF_3; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un –OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es fenilo sustituido con un fluoro;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

cada R^{4B} es en forma independiente F o -OCF_3; y

R^2 es C_{3-6} alquilo sustituido con un -OH, y además opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

R^{4B} es F o –OCF_3; y

R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un -C(=O)$NR^{8a}R^{8b}$ donde R^{8a} y R^{8b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos

seleccionados en forma independiente entre R^5.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

cada R^{4B} es en forma independiente F o -OCF_3; y

R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un -C(=O)$NR^{8a}R^{8b}$ donde R^{8a} y R^{8b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

R^{4B} es F o –OCF_3; y

R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un -C(=O)$NR^{8a}R^{8b}$ donde R^{8a} y R^{8b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En una forma de realización, la invención hace referencia a

compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

cada R^{4B} es en forma independiente F o $-OCF_3$; y

R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido con un $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ donde R^{8a} y R^{8b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro; y ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

R^{4B} es F o $–OCF_3$; y

R^2 es C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, CH_3, CF_3, -OH, o $-OCH_3$.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

cada R^{4B} es en forma independiente F o $-OCF_3$; y

R^2 es C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, CH_3, CF_3, -OH, o $-OCH_3$.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

cada R^{4B} es en forma independiente F o $-OCF_3$; y

R^2 es C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, CH_2OH, CF_3, -OH, o $-OCH_3$.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

R^{4B} es F o $–OCF_3$; y

R^2 es C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, CH_3, CF_3, -OH, o $-OCH_3$.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

cada R^{4B} es en forma independiente F o $-OCF_3$; y

R^2 es C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, CH_3, CF_3, -OH, o $-OCH_3$.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

R^{4B} es F o $–OCF_3$; y R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, CH_3, CF_3, -OH, o $-OCH_3$.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

cada R^{4B} es en forma independiente F o $-OCF_3$; y

R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,

azetidinilo, o pirrolidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre CH_3, CF_3, o -OH.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

R^{4B} es F o $–OCF_3$; y

R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, CH_3, CF_3, -OH, o $-OCH_3$.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

cada R^{4B} es individually F o $-OCF_3$; y

R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre fluoro, CH_3, CF_3, -OH, o $-OCH_3$.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

R^{4B} es F o $–OCF_3$; y

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^9.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

cada R^{4B} es en forma independiente F o $-OCF_3$; y

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados en forma independiente entre R^9.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

R^{4B} es F o $–OCF_3$; y

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina que está sustituido con un –OH, y además opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en fluoro, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, CF_3, y ciclopropilo no sustituido.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

cada R^{4B} es en forma independiente F o $-OCF_3$; y

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidina que está sustituido con un -OH, y además opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en fluoro, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, CF_3, y ciclopropilo no sustituido.

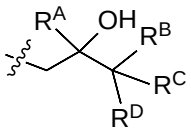
En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

R^{4B} es F o $–OCF_3$; y

R^2 es



donde

R^A es H o CH_3; y

R^B, R^C, y R^D son H; o

R^B, R^C, y R^D son fluoro; o

R^B y R^C son H, y R^D es C_{1-4} alcoxi, -OCH_2-ciclopropilo, o -OCH_2CF_3.

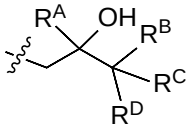
En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, -$CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, -OCH_3, -O-$CH(CH_3)_2$, o -OCF_3;

cada R^{4B} es en forma independiente F o –OCF_3; y

R^2 es



donde

R^A es H o CH_3; y

R^B, R^C, y R^D son en forma independiente entre sí H o fluoro; o

R^B y R^C son H, y R^D es C_{1-4} alcoxi, -OCH_2-ciclopropilo, o -OCH_2CF_3.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

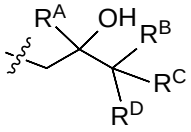
X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

R^{4B} es F o $-OCF_3$; y

R^2 es



donde

R^A es H o CH_3; y

R^B, R^C, y R^D son H; o

R^B, R^C, y R^D son fluoro; o

R^B y R^C son H, y R^D es C_{1-4} alcoxi, $-OCH_2$-ciclopropilo, o $-OCH_2CF_3$.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

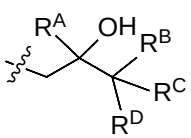
X es H;

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, CH_3, $-CH(CH_3)_2$, t-Bu, CF_3, $-OCH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o $-OCF_3$;

cada R^{4B} es en forma independiente F o $-OCF_3$; y

R^2 es



donde

R^A es H o CH_3; y

R^B, R^C, y R^D son en forma independiente entre sí H o fluoro; o

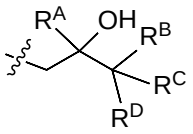
R^B y R^C son H, y R^D es C_{1-4} alcoxi, -OCH_2-ciclopropilo, o -OCH_2CF_3.

En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

n es 0 o 1;

R^{4A} es F, CF_3, o -OCF_3; y

R^2 es



donde

R^A es H; y

R^B, R^C, y R^D son fluoro; o

R^B y R^C son H, y R^D es -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, –$OC(CH_3)_3$, -OCH_2-ciclopropilo, o -OCH_2CF_3.

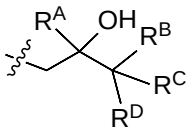
En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0 o 1;

R^{4A} es F, CF_3, o -OCF_3; y

R^2 es



donde

R^A es H; y

R^B, R^C, y R^D son fluoro; o

R^B y R^C son H, y R^D es -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, –$OC(CH_3)_3$, -OCH_2-ciclopropilo, o -OCH_2CF_3.

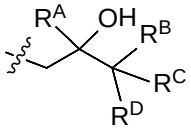
En una forma de realización, la invención hace referencia a compuestos de fórmula I-a donde

X es H;

n es 0;

R^{4A} es F; y

R^2 es



donde

R^A es H; y

R^B, R^C, y R^D son fluoro; o

R^B y R^C son H, y R^D es -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, –$OC(CH_3)_3$, -OCH_2-ciclopropilo, o -OCH_2CF_3.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula I incluyen, sin que esto constituya limitación alguna:

3-amino-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(1-hidroxibutan-2-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-hidroxietil)-5-{[4-

(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

rac-3-amino-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil}-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]metil}-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-hidroxi-2-metilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona;

rac-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[3-(2-etoxietoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(2-hidroxi-2-

metilpropil)piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-1-(4-metilfenil)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-[1-(etilamino)-1-oxopropan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(4-hidroxibutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*R*)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-(etilamino)-2-oxoetil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(3*S*)-3-hidroxibutil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-hidroxi-4-metoxibutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(4-amino-4-oxobutan-2-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

N^2-[(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)carbonil]-L-leucinamida;

3-amino-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-dimetilazetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(morfolin-4-il)azetidin-1-il]metanona;

1-[(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)carbonil]azetidin-3-carbonitrilo;

1-[(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)carbonil]-*N*,*N*-dimetilazetidin-3-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-5-{[4-

(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(azetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)metanona;

3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-2-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

rac-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-hidroxietil)-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

rac-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-ciclopropil-3-hidroxiazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-4-metilpentil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-etoxi-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-

hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-1-amino-1-oxobutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[ciclopropil(metil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[ciclopropil(2-metoxietil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-(2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilsulfonil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-dimetilazetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-dimetilazetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*S*)-

tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-{[1-(etoximetil)ciclobutil]metil}-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(2,2-difluoroetoxi)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-(*trans*-3-metoxiciclobutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(6-oxa-2-azaespiro[3.5]non-2-il)metanona;

3-amino-*N*-(3,3-difluorociclobutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-metoxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-(1-metilciclopropil)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(6-oxa-2-azaespiro[3.4]oct-2-il)metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-metilazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-etil-3-fluoroazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-[3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-dimetilazetidin-1-il)metanona;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3,4-difluorobencil)(metil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(2,4-difluorobencil)(metil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-metoxibencil)(metil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-(morfolin-4-ilsulfonil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-

hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-(furan-2-il)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-1-hidroxibutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-ilmetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(4*R*)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(1-oxaespiro[4.5]dec-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(1-oxaespiro[4.4]non-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(oxetan-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-ciclopropiletil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(metoximetil)-3-metilazetidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-(ciclopropilmetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(difluorometoxi)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(propan-2-il)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(difluorometoxi)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(propan-2-il)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-(2-hidroxi-4-metoxi-2-metilbutil)piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-

il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(2-hidroxipropan-2-il)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2-metilpropoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-4-metoxi-2-metilbutil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[2-hidroxi-3-(2-metilpropoxi)propil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[2-hidroxi-3-(2-metilpropoxi)propil]piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(2-hidroxipropan-2-il)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(propan-2-il)azetidin-1-il]metanona;

{3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-il}[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(2-hidroxipropan-2-il)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-5-{[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3-metilpiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-metilpiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3,5-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorobencil)(metil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-metilbutan-2-il)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-metilpropil)-5-{[4-

(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)etil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2,2-dimetilpropil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-(propan-2-iloxi)etil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[4-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3-fluoropiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-metoxipiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-*tert*-butilpiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)piperidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3,3-dimetilazetidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]sulfamoil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-metoxietil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclopentil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(3*R*)-1-metilpirrolidin-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(1-metilazetidin-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{metil[4-(trifluorometil)bencil]sulfamoil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[3-

(trifluorometil)oxetan-3-il]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

rac-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-hidroxietil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

rac-3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-(2-hidroxietil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2-metoxietoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-metoxipropil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(ciclopropilmetil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-*tert*-butoxi-2-hidroxipropil)-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[metil(3,3,3-trifluoropropil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(2,2-difluoroetoxi)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(metoximetil)-3-metilazetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-[(2*S*)-1-hidroxibutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-{[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-5-{[4-

(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-(trifluorometoxi)etil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-(fenilsulfonil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-metilfenil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[4-(propan-2-il)fenil]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-*tert*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-bromo-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*R*)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-(fenilsulfonil)-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

[3-amino-5-(fenilsulfonil)piridin-2-il][3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

{3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-il}[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-[(3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-ciclopropil-*N*-(2-hidroxietil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-ciclopropil-*N*-(2-hidroxietil)-5-(fenilsulfonil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-(ciclopentilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-hidroxietil)sulfonil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-(etilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-(propan-2-

ilsulfonil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorobencil)sulfamoil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorobencil)(metil)sulfamoil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]piridin-2-carboxamida;

1-[(3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-il)carbonil]azetidin-3-carboxamida;

(3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-(3-fluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-ciclopropil-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-ciclopropil-5-(etilsulfonil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-[(2-metoxietil)(metil)sulfamoil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[ciclobutil(metil)sulfamoil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3,3-difluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-6-metoxi-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-[(6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)metil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-(dimetilamino)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-(3-fluorofenoxi)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-(ciclopropilamino)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*'-(metoxiacetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carbohidrazida;

3-amino-*N*'-(hidroxiacetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carbohidrazida;

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-6-(2-metoxietoxi)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-

(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-ciclopropil-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metoxiciclopentil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(6-oxa-2-azaespiro[3.5]non-2-il)metanona;

3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-(fenilsulfonil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-6-bromo-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención se designan usando el algoritmo nomenclador Name 2014 de Advanced Chemical Development o el algoritmo nomenclador Struct=Name que forma parte de CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076 o Professional Version 15.0.0.106.

Cuando existen centros asimétricos o quirales, los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros. Estos estereoisómeros son “R” o “S”, dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos “R” y “S” usados en la presente son las configuraciones definidas en IUPAC, 1974, *Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry*, en *Pure Appl. Chem*., 1976, 45: 13-30. En la invención se contemplan diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, y se incluyen específicamente dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante síntesis a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o centros quirales o mediante preparación de mezclas racémicas seguido por resolución como es bien sabido por los especialistas en el arte. Estos métodos de resolución comprenden, por ejemplo, (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereómeros resultantes por recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro a partir del auxiliar como se describe en Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5a. edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos sobre columnas de cromatografía quirales o (3) métodos de

recristalización fraccionada.

Los compuestos de la invención pueden existir como isómeros *cis* o *trans*, donde los sustituyentes de un anillo se pueden unir de manera tal que se encuentran del mismo lado del anillo (*cis*) respectivamente entre sí, o sobre lados opuestos del anillo respectivamente entre sí (*trans*). Por ejemplo, el ciclobutano puede estar presente en la configuración *cis* o *trans*, y puede estar presente como un solo isómero o como una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Los isómeros individuales *cis* o *trans* de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante síntesis a partir de materiales de partida disponibles comercialmente usando transformaciones orgánicas selectivas o se pueden preparar en una forma isomérica individual mediante purificación de mezclas de los isómeros *cis* y *trans*. Dichos métodos son bien conocidos por los especialistas en el arte, y pueden incluir separación de isómeros mediante recristalización o cromatografía.

Se deberá comprender que los compuestos de la invención pueden comprender formas tautoméricas, así como isómeros geométricos, y que también constituyen un aspecto de la invención.

La presente divulgación incluye todos los compuestos de la Fórmula I y I-a marcados con isótopos, farmacéuticamente aceptables, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos

adecuados para su inclusión en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, iodo, tal como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tal como ^{32}P, y azufre, tal como ^{35}S. Algunos compuestos de la Fórmula I y I-a marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o en los tejidos de sustrato. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir ^{3}H y carbono-14, es decir ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir ^{2}H, puede conferir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o menores requerimientos de dosis, y por ello puede preferírselos en ciertas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del substrato. Los compuestos marcados con isótopos de la Fórmula I a I-a generalmente se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en el arte, o bien mediante procesos análogos a los que se describirán en los Ejemplos adjuntos, utilizando reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Por lo tanto, en las figuras de las fórmulas en esta memoria descriptiva pueden ilustrarse solamente una de las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas posibles. Se deberá comprender que la invención abarca todas las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas, y mezclas de las mismas, y no se debe limitar a una cualquiera de las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas que se utilizan en los dibujos de las fórmulas.

Los compuestos de la Fórmula I y I-a se pueden usar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” equivale a aquellas sales que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales inferiores, sin una toxicidad, irritación o respuesta inapropiada, y semejantes, y que satisfacen una relación de beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables se describen en S. M. Berge et al. *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1-19.

Los compuestos de la Fórmula I y I-a pueden contener ya sea una funcionalidad básica o ácida, o ambas, y se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, cuando se deseara, mediante el uso de un ácido o una base adecuada. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención.

Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen, pero en un sentido no taxativo,, las siguientes sales: acetato, adipato, alginato,

citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmitato, pectinato, persulfato, 3-fenilproprionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero en un sentido no taxativo, cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tal como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como, pero en un sentido no taxativo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de fenilalquilo como bromuro de bencilo y fenetilo, y otros. De esa manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencensulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición básica se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, haciendo

reaccionar un grupo carboxilo con una base apropiada, tal como, sin limitaciones, el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico, o con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, en un sentido no taxativo, las sales basadas en cationes de metales alcalinos o metales alcalinos térreos, tales como, en un sentido no taxativo, sales de sodio, de litio, de potasio, de calcio, de magnesio, de aluminio, y semejantes, y también sales no tóxicas de cationes de aminas cuaternarias y amonio, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y semejantes. Otros ejemplos de aminas orgánicas que son de utilidad para la formación de sales de adición básica, incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y semejantes.

El término “profármaco farmacéuticamente aceptable” o “profármaco”, según se usa en la presente, se refiere a derivados de los compuestos de la invención que presentan grupos clivables. Dichos derivados se convierten, mediante solvólisis o bajo condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Los profármacos de los compuestos de la invención son, de acuerdo con un juicio médico apropiado, apropiados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiadas y semejantes, que cumplan con una relación de beneficio/riesgo razonable y que son eficaces

para el uso pretendido.

La presente invención contempla compuestos de la Fórmula I y I-a formados mediante síntesis o formados mediante biotransformación *in vivo* de un profármaco.

Los compuestos descritos en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, que incluyen formas hidratadas, como por ejemplo hemihidratos. En general, para los propósitos de la invención, las formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como el agua y el etanol, entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Cuando se emplea como un producto farmacéutico, un compuesto de la invención típicamente se administra en la forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en el arte farmacéutico y comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o I-a, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La frase "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para su administración en usos médicos o veterinarios.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I o I-a, ya sea solo o en combinación con otro agente farmacéuticamente activo, se pueden administrar a los sujetos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por medio de polvos, ungüentos o

gotas), bucal o como un aerosol oral o nasal. El término “por vía parenteral”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a modos de administración que incluyen la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

El término “vehículo farmacéuticamente aceptable”, según se usa en la presente , hace referencia a un diluyente, un material de encapsulamiento o un auxiliar de formulación, no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido, de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como, en un sentido no taxativo, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como, en un sentido no taxativo, almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como, en un sentido no taxativo, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como, en un sentido no taxativo, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como, en un sentido no taxativo, aceite de maní, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles;, tales como propilenglicol; ésteres, tales como, en un sentido no taxativo, oleato de etilo y laurato de etilo; agar agar; agentes amortiguadores de pH, tales como, en un sentido no taxativo, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y

soluciones amortiguadoras de pH al fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles, tales como, en un sentido no taxativo, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes que también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el buen juicio del formulador..

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas aceptables para uso farmacéutico así como polvos estériles para reconstituir y dar soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar. Los ejemplos de diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol etcétera), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas apropiadas de los mismos. Se puede mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tal como lecitina, por medio del mantenimiento del tamaño de partícula deseado en el caso de las dispersiones y por medio del uso de agentes tensioactivos.

Dichas composiciones también pueden contener coadyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar incluyendo diversos agentes

antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol ácido sórbico y semejantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y semejantes. La absorción prolongada de una forma farmacéutica inyectable se puede lograr por inclusión de agentes que demoran la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto del fármaco, puede ser deseable demorar la absorción del fármaco luego de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede efectuar usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. Entonces, la velocidad de absorción del fármaco depende de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, se puede lograr una absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco, dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero en particular que se utilice. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen los poli(ortoésteres) y los poli(anhídridos). También se pueden preparar formulaciones inyectables de depósito atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones, que sean

compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando esterilizando agentes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En determinadas formas de realización, las formas de dosificación sólidas pueden contener entre un 1% y un 95% (p/p) de un compuesto de la Fórmula I o I-a. En determinadas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I o I-a, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, puede estar presente en la forma de dosificación sólida en un rango de entre un 5% y un 70% (p/p). En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con por lo menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o diluyentes sólidos, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes desintegrantes, tales como agar agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardadores de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de absorción,

tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores del pH.

La composición farmacéutica puede ser una forma de dosificación unitaria. En dichas formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, donde dicho envase contiene cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, tabletas, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, una tableta, una oblea o un comprimido, o puede comprender una cantidad apropiada de cualquiera de ellos en formas envasadas. La cantidad del componente activo en la preparación de dosis unitaria puede variar o se puede ajustar a un valor entre 0.1 mg y 1000 mg, entre 1 mg y 100 mg o entre 1% y 95% (p/p) de una dosis unitaria, de acuerdo con la aplicación y la potencia particular del componente activo. Si se deseara, la composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles.

La dosis que será administrada a un sujeto se puede

determinar por la eficacia del compuesto particular empleado y según la condición del sujeto, así como el peso corporal o el área de superficie del sujeto a tratar. El tamaño de la dosis también se determinará por la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso que acompaña a la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. Para determinar la cantidad eficaz del compuesto a administrar en el tratamiento o la profilaxis del trastorno bajo tratamiento, el médico puede evaluar factores tales como los niveles circulantes en plasma del compuesto, las toxicidades del compuesto y/o el progreso de la enfermedad, etc.

Para la administración, los compuestos se pueden administrar según un índice determinado por factores que pueden incluir, pero en un sentido no taxativo, el valor de LD_{50} del compuesto, el perfil farmacocinético del compuesto, los fármacos contraindicados y los efectos secundarios del compuesto a distintas concentraciones, aplicados a la masa y el estado general de salud del sujeto. La administración se puede realizar en dosis individuales o divididas.

Los compuestos utilizados en el método farmacéutico de la invención se pueden administrar a una dosificación inicial de entre aproximadamente 0.001 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg por día. En determinadas formas de realización, el rango de dosis diaria es de entre aproximadamente 0.1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. Sin embargo, es posible variar las dosificaciones dependiendo de los requerimientos del sujeto, la severidad de la condición bajo tratamiento y del compuesto empleado. La

determinación de la dosificación apropiada para una situación particular es propia de la habilidad del profesional practicante. El tratamiento se inicia con dosis menores, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, se va aumentando la dosis en incrementos pequeños hasta alcanzar el efecto óptimo bajo las circunstancias dadas. Para mayor conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día si así se desea.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura usando vehículos tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular, etcétera.

Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Los mismos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) solo, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de embebimiento que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden se pueden encontrar en una forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los vehículos mencionados previamente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en el arte, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen de trigo, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos y sorbitán, y mezclas de los mismos.

Junto con los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes.

Además de los compuestos activos, las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen ésteres de sorbitol y de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para una administración rectal o vaginal preferentemente son supositorios, los cuales se pueden preparar mezclando los compuestos con vehículos no irritantes apropiados, o

vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, todos los cuales son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura central del cuerpo, por lo que se funden en el recto o en la cavidad vaginal para liberar el compuesto activo.

Los compuestos también se pueden administrar en la forma de liposomas. Los liposomas generalmente pueden derivar de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados mono o multilaminares, que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, metabolizable y aceptable para uso fisiológico capaz de formar liposomas. Las composiciones de la presente en la forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y semejantes. Los ejemplos de lípidos incluyen, pero en un sentido no taxativo, fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas), usados por separado o juntos.

Los métodos para formar liposomas ya fueron descritos, véase, por ejemplo, Prescott, editor, *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), página 33 y sig.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto descrito en la presente incluyen polvos, aerosoles, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y los preservantes, amortiguadores o propelentes que puedan ser

necesarios. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para los ojos, los polvos y las soluciones.

Un compuesto de la invención también se puede administrar en formas de liberación sostenida o utilizando sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida.

MÉTODOS DE USO

Los compuestos y las composiciones en cualquier cantidad y por cualquier ruta de administración se pueden administrar a un sujeto para el tratamiento o la prevención de fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD).

El término “administrar” se refiere al método de contacto de un compuesto con un sujeto. Por consiguiente, los compuestos se pueden administrar mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, parental o intraperitoneal. Además, los compuestos que se describen en la presente se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar por vía transdérmica, tópica, por implantación, transdérmica, tópica y mediante una implantación. En determinadas formas de realización, los compuestos, y composiciones con los mismos, se pueden suministrar por vía oral. Los compuestos también se pueden suministrar por vía rectal, bucal, intravaginal,

ocular o por insuflación. Los trastornos y las afecciones moduladas por CFTR se pueden tratar profilácticamente, en fase aguda y crónicamente usando los compuestos, y composiciones con los mismos, dependiendo de la naturaleza del trastorno o de la condición. Típicamente, en cada uno de estos métodos el huésped o sujeto es un ser humano, aunque otros mamíferos también se pueden beneficiar con la administración de los compuestos y las composiciones que se describieron precedentemente.

Los compuestos de la invención son de utilidad como moduladores de CFTR. Por consiguiente, los compuestos y las composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la severidad, o el progreso, de una enfermedad, un trastorno o una condición con compromiso de hiperactividad o inactividad del CFTR. Por lo tanto, la invención provee un método de tratamiento de fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD) en un sujeto, en donde el método comprende el paso de administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o I-a, o una forma de realización preferida del mismo, descrito previamente, con o sin un vehículo farmacéuticamente aceptable. Particularmente, el método es para el tratamiento o la prevención de fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

En otra forma de realización, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en medicina. En una forma de realización particular, la presente invención provee compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, para su uso en medicina. En una forma de realización particular, la presente invención provee compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en el tratamiento de fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD). En una forma de realización más particular, la presente invención provee compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en el tratamiento de fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

Una forma de realización está dirigida al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o I-a, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento. El medicamento puede comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, el medicamento es para usar en el tratamiento de fibrosis quística,

insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD). En una forma de realización particular, el medicamento es para su uso en el tratamiento de fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

Esta invención también está dirigida al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o I-a, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias. El medicamento puede comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización particular, la invención está dirigida al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

En una forma de realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otra forma de realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que

comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, en donde los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en moduladores del CFTR y amplificadores del CFTR. En otra forma de realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, en donde los agentes terapéuticos adicionales son moduladores del CFTR.

En una forma de realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más correctores. En una forma de realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una forma de realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de la fibrosis quística. En una forma de realización, la presente invención provee un método para tratar la fibrosis quística en un sujeto que comprende administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más

agentes terapéuticos adicionales. En otra forma de realización, la presente invención provee un método para tratar fibrosis quística en un sujeto que comprende administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, en donde los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en moduladores del CFTR y amplificadores del CFTR. En una forma de realización, la presente invención provee un método para tratar fibrosis quística en un sujeto que comprende administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, en donde los agentes terapéuticos adicionales son moduladores del CFTR. En una forma de realización, la presente invención provee un método para tratar fibrosis quística en un sujeto que comprende administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico. En una forma de realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de la fibrosis quística. En una forma de realización, la presente invención provee un método para el tratamiento de fibrosis quística en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización particular, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales comprenden uno o más correctores. En otra forma de realización, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se

seleccionan del grupo que consiste en moduladores del CFTR y amplificadores del CFTR. En otra forma de realización, el o los otros agentes terapéuticos es un modulador del CFTR. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

Los compuestos de la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismo, se pueden administrar como el único agente activo o se pueden coadministrar con otros agentes terapéuticos, incluyendo otros compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que demuestran la misma actividad terapéutica o una actividad similar y que se consideran seguros y eficaces para dicha administración combinada. Los compuestos de la presente se pueden coadministrar a un sujeto. El término “coadministrar” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos diferentes a un sujeto en una sola composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Por lo tanto, la coadministración comprende la administración al mismo tiempo de una sola composición farmacéutica que comprende dos o más agentes terapéuticos o la administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar una enfermedad mediada por CFTR, donde

los ejemplos de agentes terapéuticos incluyen, pero en un sentido no taxativo, antibióticos (por ejemplo, aminoglicósidos, colistina, aztreonam, ciprofloxacina y azitromicina), expectorantes (por ejemplo, salina hipertónica, acetilcisteína, dornasa alfa y denufosol), suplementos de enzimas pancreáticas (por ejemplo, pancreatina y pancrelipasa), inhibidores de los bloqueantes de canales de sodio epiteliales (ENaC), moduladores del CFTR (por ejemplo, potenciadores del CFTR, correctores del CFTR) y amplificadores del CFTR. En una forma de realización, la enfermedad mediada por CFTR es fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad de ojo seco, insuficiencia pancreática o síndrome de Sjøgren. En una forma de realización, la enfermedad mediada por el CFTR es fibrosis quística. En una forma de realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con uno o dos moduladores del CFTR y un amplificador del CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con un potenciador, uno o más correctores y un amplificador del CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con uno o más moduladores del CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con un modulador del CFTR. En una forma de

realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con dos moduladores del CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con tres moduladores del CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con un potenciador y uno o más correctores. En una forma de realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con un potenciador y dos correctores. En una forma de realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con un potenciador. En una forma de realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con uno o más correctores. En una forma de realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con un corrector. En una forma de realización, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con dos correctores.

Los ejemplos de potenciadores del CFTR incluyen, pero en un sentido no taxativo, Ivacaftor (VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293 y *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-

tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida. Los ejemplos de potenciadores también se divulgan en las siguientes publicaciones: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014180562 y WO2015018823.

En una forma de realización, el potenciador puede seleccionarse entre el grupo que consiste en

Ivacaftor (VX-770, *N*-(2,4-di-*tert*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida);

CTP-656;

NVS-QBW251;

FD1860293;

2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida

2-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

2-(1-(hidroximetil)ciclopropancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida;

5-tert-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

2-(2-hidroxipropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida;

4-bromo-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-

dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

2-[(2-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida;

2-[[(2S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

2-[[(2R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida;

fosfato diácido de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo;

fosfato diácido de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,4-dioxan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

5,5,7,7-tetrametil-2-[[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida; y

2-[[(2S)-2-hidroxipropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-

tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida.

Los ejemplos no limitantes de correctores incluyen Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il}ciclopropancarboxamida (VX-661), VX-983, GLPG2851, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, VX-152, VX-440, FDL169, FDL304, FD2052160, y FD2035659. Los ejemplos de correctores también se describen en las solicitudes de los Estados Unidos 14/925649, 62/073573, 14/926727, y 62/073586.

En una forma de realización, el corrector puede seleccionarse entre el grupo que consiste en

Lumacaftor (VX-809);

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il}ciclopropancarboxamida (VX-661);

VX-983;

GLPG2665;

GLPG2851;

GLPG2222;

GLPG2737;

VX-152;

VX-440;

FDL169

FDL304;

FD2052160;

FD2035659;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexancarboxílico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexancarboxílico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-

il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-({3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoil}amino)-1-metilciclopentancarboxílico;

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-N-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]benzamida;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-7-(benciloxi)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(2-fluoroetoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexancarboxílico;

ácido 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-2-

il]benzoico;

ácido 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]benzoico;

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido *rac*-4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*S*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico; y

ácido 4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-

il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un amplificador del CFTR. Los amplificadores del CFTR mejoran el efecto de los moduladores conocidos del CFTR, tales como potenciadores y correctores. Los ejemplos de amplificadores del CFTR incluyen PTI130 y PTI-428. Los ejemplos de amplificadores también se divulgan en las siguientes publicaciones: WO2015138909 y WO2015138934.

En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente que reduce la actividad del bloqueante de canales de sodio epitelial (ENaC) ya sea directamente por bloqueo del canal o indirectamente por modulación de proteasas que conducen a un aumento en la actividad del ENaC (por ejemplo, serina proteasas, proteasas activadoras de canales). Los ejemplos de dichos agentes incluyen camostat (un inhibidor de proteasa tipo tripsina), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolytic, amilorida y VX-371. Los agentes adicionales que reducen la actividad del bloqueante de canales de sodio epitelial (ENaC) se pueden consultar, por ejemplo, en las publicaciones PCT N°: WO2009074575 y WO2013043720; y en la Patente de los EE.UU. N°: US8999976.

En una forma de realización, el inhibidor de ENaC es VX-371.

En una forma de realización, el inhibidor de ENaC es SPX-101 (S18).

Esta invención también se refiere a conjuntos de elementos (kits) que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la

invención, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Esta invención también está dirigida a métodos de uso de los compuestos, sales, composiciones y/o conjuntos de elementos de la invención, por ejemplo, para modular la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) de la fibrosis quística, y para tratar una enfermedad tratable por la modulación de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) de la fibrosis quística (incluyendo fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias).

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

General

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida de fácil acceso, usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionaron condiciones de procesamiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etcétera); también es posible usar otras condiciones de procesamiento, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o los solventes particulares usados, pero estas condiciones pueden ser determinadas por el especialista en el arte utilizando procedimientos de optimización convencionales.

Adicionalmente, como será evidente para los especialistas en

el arte, puede ser necesario emplear grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales se vean sometidos a reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como de las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en el arte (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición; Greene, T W y Wuts, P G M, Eds.; Wiley-Interscience: Nueva York, 1991).

Los siguientes métodos se presentan con detalles con respecto a la preparación de un compuesto de la invención definido precedentemente y los ejemplos comparativos. Un compuesto de la invención se puede preparar a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles comercialmente por un especialista en el arte de la síntesis orgánica.

Todos los reactivos fueron de grado comercial y se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional, a menos que se defina de otra manera. Se usaron solventes anhidros disponibles comercialmente para las reacciones que se condujeron bajo una atmósfera inerte. En todos los demás casos se usaron solventes de grado reactivo, a menos que se especifique de otra manera. La cromatografía en columna se condujo en gel de sílice 60 (35-70 µm). La cromatografía en capa delgada se llevó a cabo usando placas F-254 recubiertas previamente con gel de sílice (0.25 mm de espesor). Los espectros de ^{1}H NMR se registraron con un espectrómetro Bruker Advance 300 NMR (300 MHz), un espectrómetro Agilent 400 MHz

NMR o un espectrómetro de 500 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) para los espectros de 1H NMR se informan en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (δ 0.00) o el pico de solvente residual apropiado, es decir, $CHCl_3$ (δ 7.27), como referencia interna. Las multiplicidades se indicaron como singulete (s), doblete (d), doblete de dobletes de dobletes (ddd), doblete de dobletes de dobletes de dobletes (dddd), doblete de dobletes de cuartetos (ddq), doblete de dobletes de tripletes (ddt), doblete de cuartetos (dq), doblete de tripletes de dobletes (dtd), heptetos (hept), tripletes (t), triplete de dobletes de dobletes (tdd), triplete de cuartetos (tq), cuarteto (q), cuarteto de dobletes (qd), cuarteto de tripletes (qt), quintuplete (quin), multiplete (m) y amplio (br). Los espectros de electroatomización MS se obtuvieron con una plataforma Waters en el espectrómetro LC/MS o con un Waters Acquity H-Clase UPLC acoplado a un espectrómetro Waters 3100 con detector de masa. Columnas usadas: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 2.1 mm de DI x 50 mm de largo, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 2.1 mm de DI x 30 mm de largo, o Waters Xterra® MS 5 µm C18, 100 x 4.6 mm. En los métodos se emplearon ya sea gradientes de MeCN/H_2O (el H_2O contiene ya sea 0.1% de TFA o 0.1% de NH_3) o gradientes de MeOH /H_2O (el H_2O contiene 0.05% de TFA). El calentamiento en microondas se efectuó con un equipo Biotage® Initiator.

En el caso de los compuestos purificados mediante cromatografía preparativa, se usa una columna de guarda prep

XSelect™ CSH, C18 19 × 10 mm, 5 µm (Waters) con una columna OBD prep XSelect™ CSH, C18 19 × 100 mm, 5 µm (Waters) y un gradiente de 0.1% de ácido fórmico en agua (A) y acetonitrilo (B) a una velocidad de flujo de 20 ml/minuto. Como alternativa, se usa una columna de guarda prep XBridge™, C18 19 × 10 mm, 5 µm (Waters) con una columna OBD prep XBridge™, C18 19 × 100 mm, 5 µm (Waters) y un gradiente de 0.5% de NH_3 en agua (A) y acetonitrilo (B) a una velocidad de flujo de 20 ml/minuto. Después de la elución, el solvente se eliminó bajo vacío para proveer el producto.

Todos los compuestos preparados usando química de flujo se purificaron mediante HPLC de fase inversa automática, usando una columna Fenomenex® Luna® C8(2), 5 µm, 100 Å, 50 × 30 mm, con una columna de guarda SecurityGuard™ 15 × 30 mm y un gradiente de acetonitrilo (A) y 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 40 ml/min (0 – 1.0 minuto de 10% de A, 1.0 – 9.0 minutos de gradiente lineal de 10 - 100% de A, 9.0 – 9.5 minutos de 100% de A, 9.5 – 10.0 minutos de gradiente lineal de 100 - 10% de A). Después de la elución, el solvente se eliminó bajo vacío para proveer el producto puro.

Las mezclas racémicas se separaron con un sistema Agilent HP1100 con detección UV. Columna usada: Chiralpak® IA (10 x 250 mm, 5 µm). Solventes usados: *i*PrOH y *t*BME. La pureza enantiomérica se determinó con un sistema Agilent HP1100 con detección UV. Columna usada: Chiralpak IA (4.6 x 250 mm, 5 µm).

Solventes usados: *i*PrOH y *t*BME.

Lista de abreviaturas usadas en la sección experimental:

Abreviatura	**Definición**
DCM	diclorometano
MeCN	acetonitrilo
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
AcOH o HOAc	ácido acético
eq	equivalentes
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
RMN	resonancia magnética nuclear
DMSO	dimetilsulfóxido
LC/MS o LCMS	cromatografía líquida - espectrometría de masa
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
MeOH	metanol
*t*BME	*tert*-butilmetiléter
s	singulete
br s	singulete ancho
d	doblete
dd	doblete de dobletes
m	multiplete
min	minute

Abreviatura	Definición
mL	mililitro
µL	microlitro
g	gramo
mg	miligramo
atm	atmósfera
rcf	fuerza centrífuga relativa
rpm	revoluciones por minuto
NEt_3	trietilamina
DIEA	diisopropiletilamina
mmol	milimoles
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
NMP	*N*-metilpirrolidinona
NBS	*N*-bromosuccinimida
NCS	*N*-clorosuccinimida
NIS	*N*-iodosuccinimida
ppm	partes por millón
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio(II)
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
MP	material de partida
Cpd	compuesto
Int	intermediario

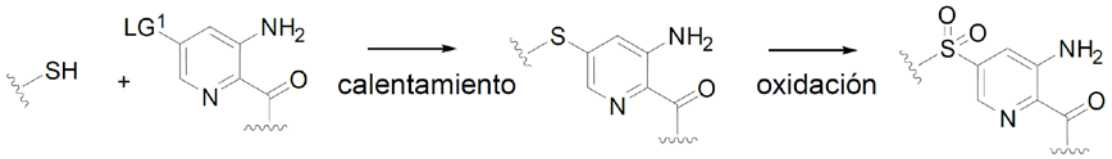
Abreviatura	Definición
PM	peso molecular
Mes	pesp molecular medido
NA	no activo
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)
$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ o $Pd(dppf)Cl_2$•DCM	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) complejo con diclorometano
µm	micrometro
*i*PrOH	*iso*-propanol
DMA	dimetilacetamida
DBU	1,8-diazabiciclоundec-7-eno
D*i*PPF	1,1'-bis(di-isopropilfosfino)ferroceno
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
*m*CPBA	ácido *meta*-cloroperoxibenzoico
EDC o EDCI	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol

PREPARACIÓN SINTÉTICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Ejemplo 1. Métodos generales de síntesis

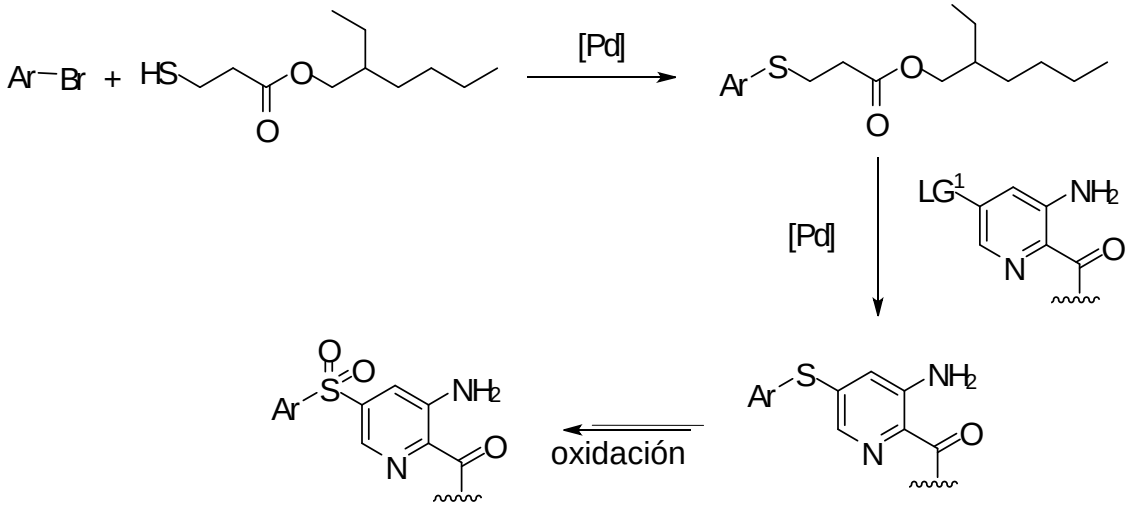
Los compuestos de la invención y los ejemplos comparativos pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas.

Esquema 1: Síntesis de sulfonas por S_N-Ar y oxidación



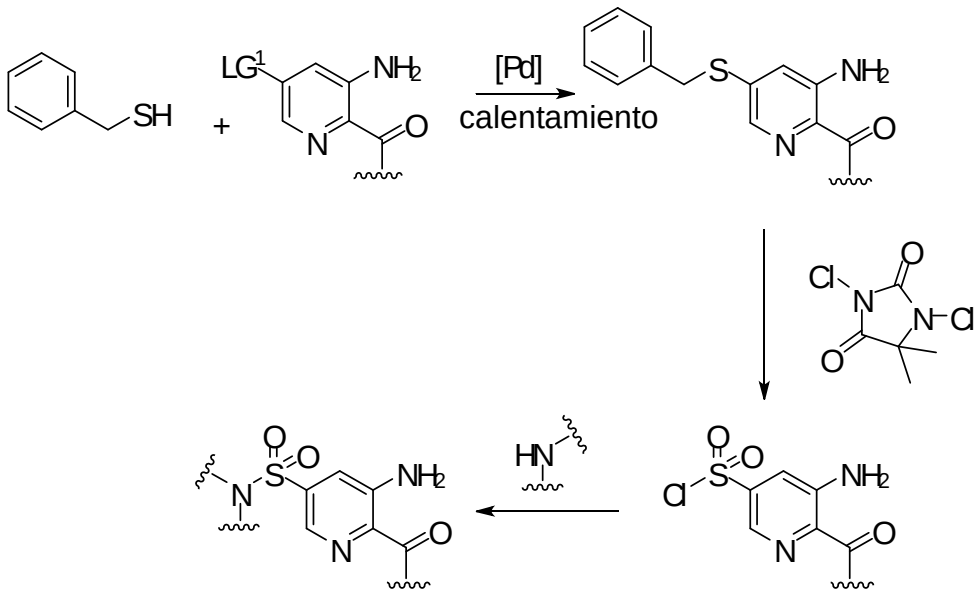
LG^1 es flúor, cloro, bromo, iodo o un sulfonato .

Esquema 2: Síntesis de sulfonas por reacciones catalizadas por metales



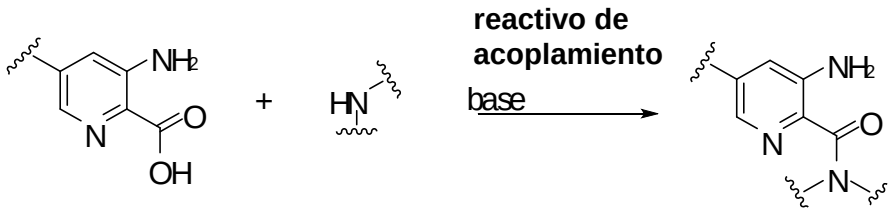
LG^1 es flúor, cloro, bromo, iodo o un sulfonato.

Esquema 3: Síntesis de sulfonamidas

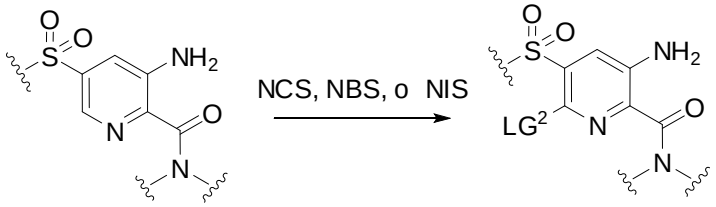


LG[1] es flúor, cloro, bromo, iodo o un sulfonato.

Esquema 4: Síntesis de amidas

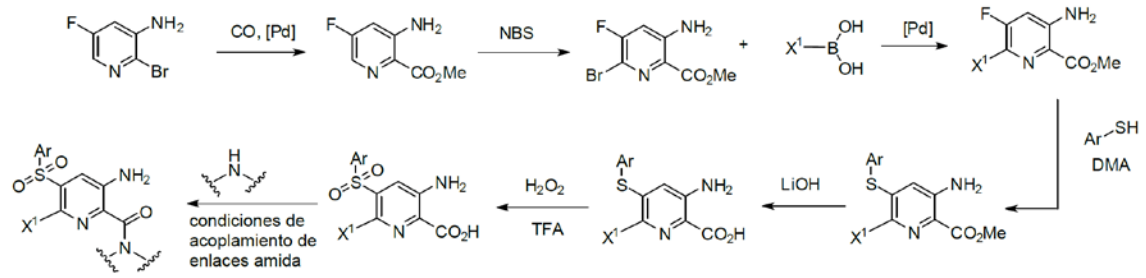


Esquema 5: Derivatización del anillo piridina



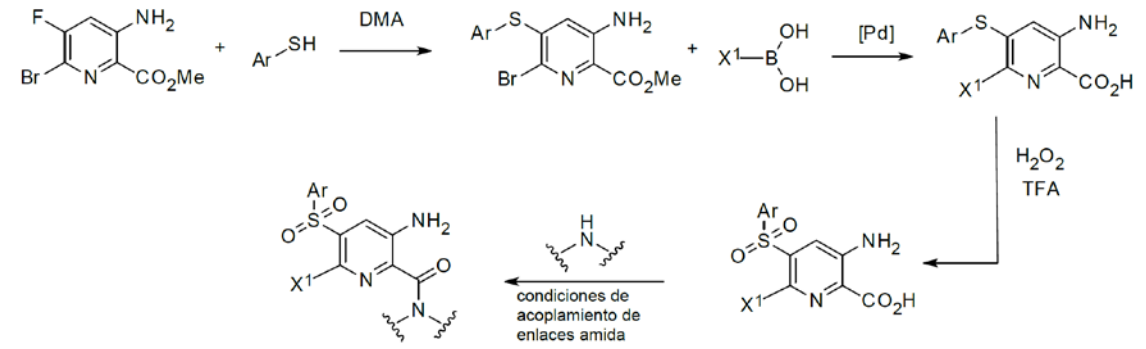
LG[2] es cloro, bromo o iodo.

Esquema 6: Síntesis de anillos piridina tetra-substituidos



X^1 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o ciclopropilo o fenilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

De manera alternativa, el paso S_NAr con el ArSH puede realizarse antes del paso de Suzuki. Luego se aplica el siguiente esquema:

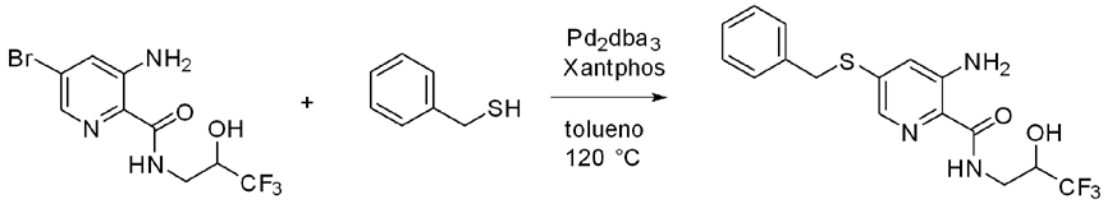


X^1 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o ciclopropilo o fenilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

Ejemplo 2. Síntesis de intermediarios

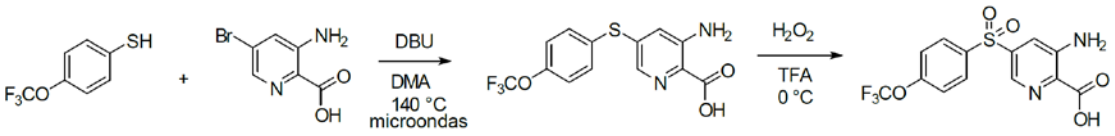
Intermediario 3: (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 3-amino-5-bencilsulfanil-piridin-2-

carboxílico



Una mezcla de (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico (Int 8, 2.9 g, 8.87 mmol), bencilmercaptano (CAS: 100-53-8, 1.25 mL, 10.6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (247 mg, 0.27 mmol), Xantphos (311 mg, 0.54 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (3.1 mL, 17.7 mmol) se disolvió en tolueno (50 mL). La mezcla se purgó con N_2 y se agitó a 120 °C durante la noche. Después de la concentración, se obtuvo el compuesto del título que se usó sin modificaciones o se purificó usando cromatografía en columna con un gradiente desde EtOAc en éter de petróleo 0% hasta EtOAc 100% para dar el compuesto del título.

Intermediario 4: ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico



Paso 1: ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico:

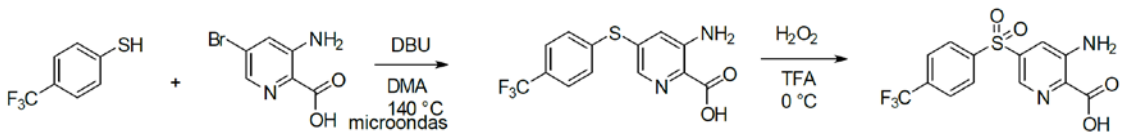
Se preparó una solución de ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico (Int 1, 3.26 g, 15 mmol), 4-trifluorometoxi-bencenotiol (CAS: 169685-29-4, 3.5 g, 18 mmol) y DBU (2.22 mL, 15 mmol) en DMA (15 mL). Esta mezcla se calentó a 140 °C durante 45 minutos

en un reactor de microondas. Luego, la mezcla se diluyó con una mezcla de AcOH en agua 1%. Se obtuvo una suspensión que luego se filtró. El sólido recogido se lavó con una mezcla de AcOH/agua 1% y luego se lavó con éter de petróleo. Después de secar en un horno de vacío, se obtuvo el compuesto del título.

Paso 2: ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico:

Se disolvió ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (12.5 g, 40 mmol) en TFA (80 mL), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Luego, se agregó H_2O_2 (14 mL, 160 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C hasta haberse completado la reacción. Para el tratamiento posterior, la mezcla se diluyó con una mezcla de AcOH en agua 1%. Se obtuvo una suspensión que luego se filtró. El sólido recogido se lavó con una mezcla de AcOH/agua 1% y luego se lavó con éter de petróleo. Después de secar en un horno de vacío, se obtuvo el compuesto del título.

Intermediario 5: ácido 3-amino-5-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico



Paso 1: ácido 3-amino-5-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico:

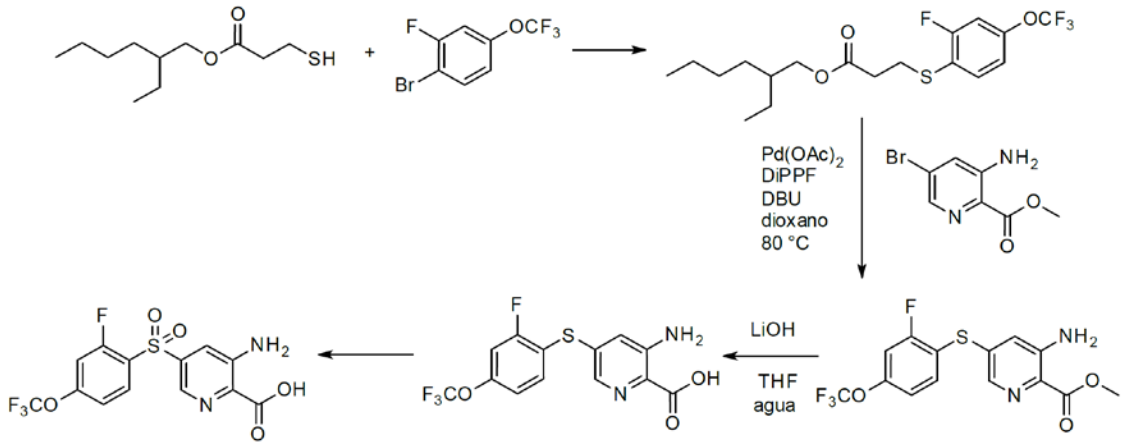
Se preparó una solución de ácido 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxílico (Int 1, 3.78 g, 17.4 mmol), 4-trifluorometil-bencenotiol

(CAS: 825-83-2, 4.1 g, 21 mmol) y DBU (2.60 mL, 17.4 mmol) en DMA (15 mL). Esta mezcla se calentó a 140 °C durante 45 minutos en un reactor de microondas. Luego, la mezcla se diluyó con una mezcla de AcOH en agua 1%. Se obtuvo una suspensión que luego se filtró. El sólido recogido se lavó con una mezcla de AcOH/agua 1% y luego se lavó con éter de petróleo. Después de secar en un horno de vacío, se obtuvo un polvo que se usó sin purificación adicional.

Paso 2: ácido 3-amino-5-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico:

Se disolvió ácido 3-amino-5-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (5.5 g, 17.5 mmol) en TFA (35 mL), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Luego, se agregó H_2O_2 (6.0 mL, 70 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C hasta haberse completado la reacción. Para el tratamiento posterior, la mezcla se diluyó con una mezcla de AcOH en agua 1%. Se obtuvo una suspensión que luego se filtró. El sólido recogido se lavó con una mezcla de AcOH/agua 1% y luego se lavó con éter de petróleo. Después de secar en un horno de vacío, se obtuvo el compuesto del título.

Intermediario 6: ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico



Paso 1: 2-etil-hexiléster de ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-propiónico:

Se mezcló 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS: 168971-68-4, 20 g, 77 mmol) con *N*,*N*-diisopropiletilamina (27 mL, 144 mmol) en tolueno (260 mL). La mezcla se purgó con N_2. Luego se agregó $Pd_2(dba)_3$ (2.12 g, 2.32 mmol), Xantphos (2.68 g, 4.64 mmol) y 2-etilhexiléster de ácido 3-mercaptopropiónico (CAS: 50448-95-8, 20 g, 77 mmol). La mezcla se purgó nuevamente con N_2 y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla luego se filtró a través de un tapón de sílice y se eluyó con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (se aplicó un gradiente desde éter de petróleo 100% hasta EtOAc en éter de petróleo 5%) para dar el compuesto del título.

Paso 2: metiléster de ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico:

Se mezcló metiléster de ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-

carboxílico (Int 13, 3.45 g, 14.9 mmol) con 2-etil-hexiléster de ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-propiónico (5.91 g, 14.9 mmol), DBU (4.46 mL, 29.9 mmol), $Pd(OAc)_2$ (168 mg, 0.75 mmol) y D*i*PPF (624 mg, 0.149 mmol) en dioxano (75 mL). La mezcla se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de N_2. La mezcla luego se calentó a 105 °C durante la noche, después de lo cual se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. Luego, el residuo se purificó mediante cromatografía (se aplicó un gradiente desde éter de petróleo 100% hasta EtOAc en éter de petróleo 20%) para dar el compuesto del título.

Paso 3: ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico:

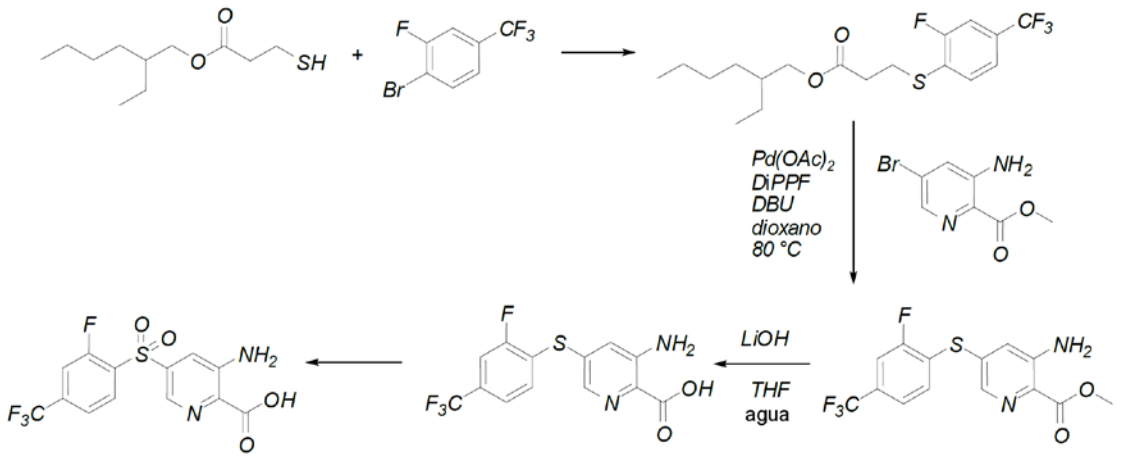
Se mezcló metiléster de ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (4.18 g, 11.5 mmol) con LiOH (332 mg, 13.8 mmol) en una mezcla de agua (10mL) y THF (50 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche, después de lo cual se concentró y se acidificó hasta pH = 4. La suspensión obtenida se filtró para dar el compuesto del título.

Paso 4: ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico:

Se disolvió ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (3.2 g, 9.2 mmol) en TFA (30 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó H_2O_2 (3.17 mL, 36.8 mmol) por goteo. Después de agitar durante la noche a temperatura

ambiente, la mezcla se diluyó con agua. La suspensión resultante se filtró para dar un sólido que se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título.

Intermediario 7: ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico:



Paso 1: 2-etil-hexiléster de ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenilsulfanil)-propiónico:

Se mezcló 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (CAS: 40161-54-4, 9.4 g, 39 mmol) con *N*,*N*-diisopropiletilamina (13.5 mL, 78 mmol) en tolueno (130 mL). La mezcla se purgó con N_2. Luego se agregó $Pd_2(dba)_3$ (1.43 g, 1.56 mmol), Xantphos (1.80 g, 3.12 mmol) y 2-etilhexiléster de ácido 3-mercaptopropiónico (CAS: 50448-95-8, 11 mL, 48 mmol). La mezcla se purgó nuevamente con N_2 y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla luego se filtró sobre un tapón de sílice y se eluyó con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (se aplicó un gradiente desde

éter de petróleo 100% hasta EtOAc en éter de petróleo 5%) para dar el compuesto del título.

Paso 2: metiléster de ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico:

Se mezcló 2-etil-hexiléster de ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenilsulfanil)-propiónico (5.67 g, 14.9 mmol) con metiléster de ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico (Int 13, 3.45 g, 14.9 mmol), $Pd(OAc)_2$ (168 mg, 0.75 mmol), D*i*PPF (624 mg, 0.15 mmol) y DBU (4.46 mL, 29.9 mmol) en dioxano (75 mL). La mezcla se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de N_2. La mezcla luego se calentó a 105 °C durante la noche, después de lo cual se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. Luego, el residuo se purificó mediante cromatografía (se aplicó un gradiente desde éter de petróleo 100% hasta EtOAc en éter de petróleo 20%) para dar el compuesto del título.

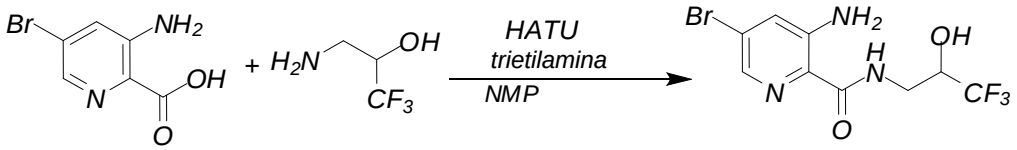
Paso 3: ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico:

Se disolvió metiléster de ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (3.25 g, 9.36 mmol) en una mezcla de THF (50 mL) y agua (10 mL). Se agregó LiOH (270 mg, 11.2 mmol), después de lo cual la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se concentró, y la fase acuosa resultante se acidificó hasta pH=4. La suspensión obtenida se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título.

Paso 4: ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico:

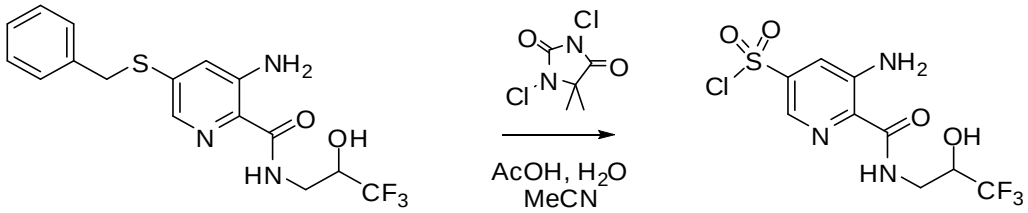
Se disolvió ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (2.89 g, 8.7 mmol) en TFA (30 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó H_2O_2 (3.0 mL, 34.8 mmol) por goteo. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua. La suspensión resultante se filtró para dar un sólido que se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título.

Intermediario 8: (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico:



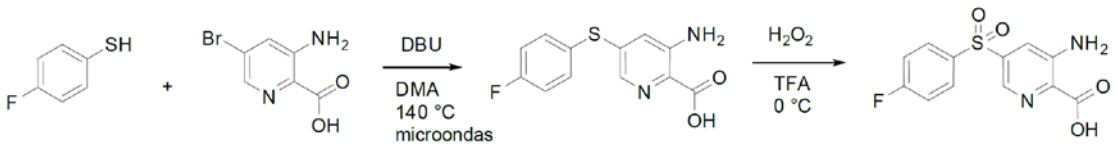
Se disolvió ácido 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxílico (Int 1, 5.1 g, 23.5 mmol) en NMP (170 mL). Después de la adición de HATU (CAS: 148893-10-1, 13.4 g, 35.3 mmol), trietilamina (9.8 mL, 71 mmol) y 3-amino-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (sal de HCl, CAS:431-38-9, 5.82 g, 35.3 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

Intermediario 9: cloruro de 5-amino-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilcarbamoil)-piridin-3-sulfonilo:



Se suspendió (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 3-amino-5-bencilsulfanil-piridin-2-carboxílico (Int 3, 371 mg, 1 mmol) en una mezcla de AcOH (0.15 mL), H_2O (0.25 mL) y CH_3CN (3.5 mL). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Luego, se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (CAS:118-52-5, 394 mg, 2 mmol) en porciones. Luego de 10 minutos, la mezcla de reacción se usó sin modificaciones en las formaciones de sulfonamida siguientes.

Intermediario 10: ácido 3-amino-5-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico:



Paso 1: ácido 3-amino-5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico:

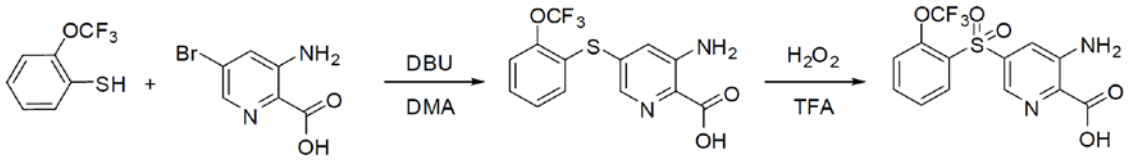
Se preparó una solución de ácido 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxílico (Int 1, 13 g, 60 mmol), 4-fluoro-bencenotiol (CAS: 371-42-6, 7.68 g, 60 mmol) y DBU (0.89 mL, 6 mmol) en DMA (90 mL). Esta mezcla se calentó a 140 °C durante 50 minutos en el reactor de microondas. Luego, la mezcla se diluyó con una mezcla de AcOH en agua 1%. Se obtuvo una suspensión que luego se filtró. El sólido recogido se lavó con AcOH en agua 1% y luego se lavó con éter de

petróleo. Después de secar en un horno de vacío, se obtuvo el compuesto del título.

Paso 2: ácido 3-amino-5-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico:

Se disolvió ácido 3-amino-5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (25.5 g, 96.4 mmol) en TFA (260 mL), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Luego, se agregó H_2O_2 (33.3 mL, 386 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se enfrió a 0 °C con agitación. El precipitado obtenido se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó en el horno de vacío para dar el compuesto del título.

Intermediario 11: ácido 3-amino-5-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico:



Paso 1: ácido 3-amino-5-(2-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico:

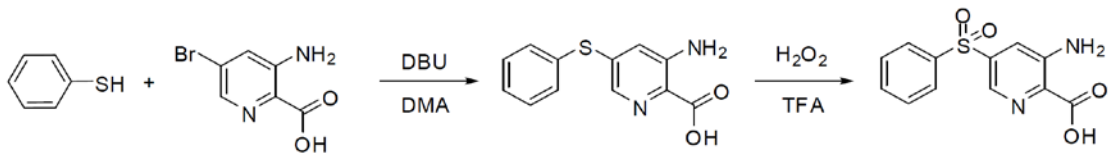
Se disolvió ácido 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxílico (Int 1, 868 mg, 4 mmol) en DMA (15 mL) junto con 2-trifluorometoxi-tiofenol (CAS:175278-01-0, 776 mg, 4 mmol) y DBU (600 µL, 4 mmol). La mezcla resultante se calentó en el reactor de microondas a 140 °C

durante 60 minutos. Luego, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó con AcOH hasta pH = 4 y se enfrió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, luego se lavó con agua y éter de petróleo para dar un sólido. Después de secar el sólido en el horno de vacío, se obtuvo el compuesto del título.

Paso 2: ácido 3-amino-5-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico:

Se disolvió ácido 3-amino-5-(2-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (830 mg, 2.5 mmol) en TFA (5 mL), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Luego, se agregó H_2O_2 (0.86 mL, 10 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se vertió sobre agua. La mezcla se acidificó hasta pH = 4, y la suspensión resultante se filtró para dar una torta que se lavó con agua. Después de secar, se obtuvo el compuesto del título.

Intermediario 12: ácido 3-amino-5-bencenosulfonil-piridin-2-carboxílico:



Paso 1: ácido 3-amino-5-fenilsulfanil-piridin-2-carboxílico:

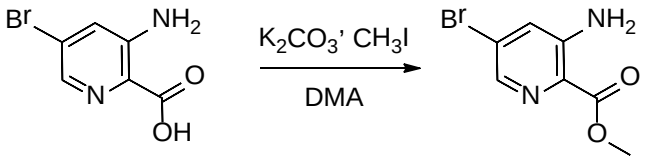
Se disolvió ácido 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxílico (Int 1, CAS: 870997-85-6, 1.00 g, 4.61 mmol) en DMA (10 mL) junto con tiofenol (CAS: 108-98-5, 495 µL, 4.84 mmol) y DBU (688 µL, 4.61 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 45 minutos. En caso de no completarse la reacción,

la mezcla se calentó nuevamente a 140 °C durante 45 minutos en el reactor de microondas. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron, se secó y se concentró para dar el compuesto del título que se usó sin modificaciones.

Paso 2: ácido 3-amino-5-bencenosulfonil-piridin-2-carboxílico:

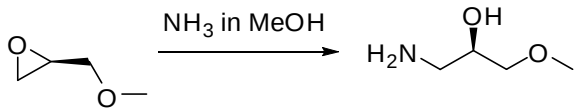
Se disolvió ácido 3-amino-5-fenilsulfanil-piridin-2-carboxílico (1.13 g, 4.61 mmol) en TFA (20 mL), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Luego, se agregó H_2O_2 (1.59 mL, 18.4 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se vertió sobre agua. La suspensión resultante se filtró para dar una torta que se lavó con agua. Después de secar, se obtuvo el compuesto del título.

Intermediario 13: metiléster de ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico:



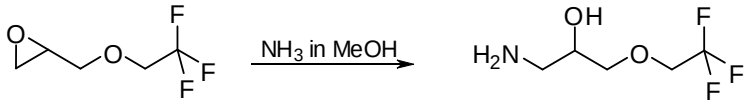
Se mezcló ácido 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxílico (Int 1, 2.17 g, 10 mmol) con K_2CO_3 (1.38 g, 10 mmol) y CH_3I (CAS: 74-88-4, 620 µL, 10 mmol) en DMA (40 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se diluyó con agua produciendo una suspensión. La filtración, seguida por el lavado con agua y posterior secado dio el compuesto del título que se usó sin modificaciones.

Intermediario 14: (R)-1-Amino-3-metoxi-propan-2-ol:



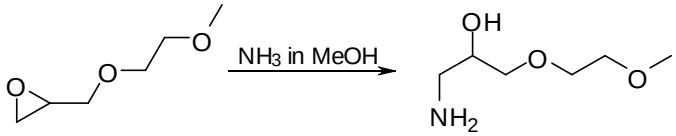
El epóxido (CAS: 64491-70-9, 2.20 g, 25 mmol) se disolvió en una mezcla de NH_3 en MeOH (7 M, 140 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título.

Intermediario 15: 1-Amino-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propan-2-ol:



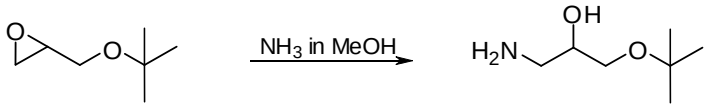
El epóxido (CAS: 407-12-5, 77µL, 0.64mmol) se disolvió en una mezcla de NH_3 en MeOH (7 M, 1 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título.

Intermediario 16: 1-Amino-3-(2-metoxi-etoxi)-propan-2-ol:



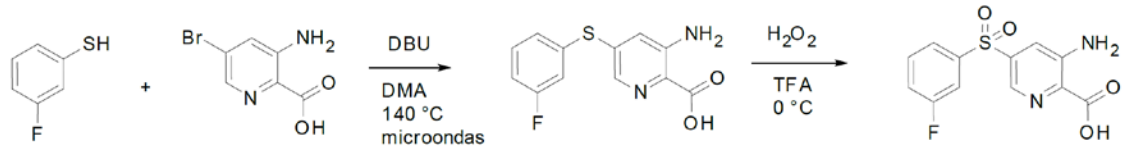
El epóxido (CAS: 13483-49-3, 100 mg, 0.75 mmol) se disolvió en una mezcla de NH_3 en MeOH (7 M, 4 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título.

Intermediario 17: 1-Amino-3-tert-butoxi-propan-2-ol:



El epóxido (CAS:7665-72-7, 218µL, 1.54 mmol) se disolvió en una mezcla de NH_3 en MeOH (7 M, 2 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título.

Intermediario 18: ácido 3-amino-5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico:



Paso 1: ácido 3-amino-5-(3-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico:

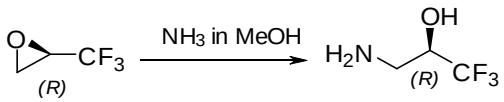
Se preparó una solución de ácido 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxílico (Int 1, 1.0 g, 4.63 mmol), 3-fluoro-bencenotiol (CAS: 2557-77-9, 400µL, 4.63 mmol) y DBU (70 µL, 0.46 mmol) en DMA (7 mL). Esta mezcla se calentó a 140 °C durante la noche. Luego, la mezcla se diluyó con una mezcla de AcOH en agua 1%. Se obtuvo una suspensión que luego se filtró. El sólido se lavó con una mezcla de AcOH/agua 1% y luego se lavó con éter de petróleo. Después de secar en un horno de vacío, se obtuvo el compuesto del título.

Paso 2: ácido 3-amino-5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico:

Se disolvió ácido 3-amino-5-(3-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-

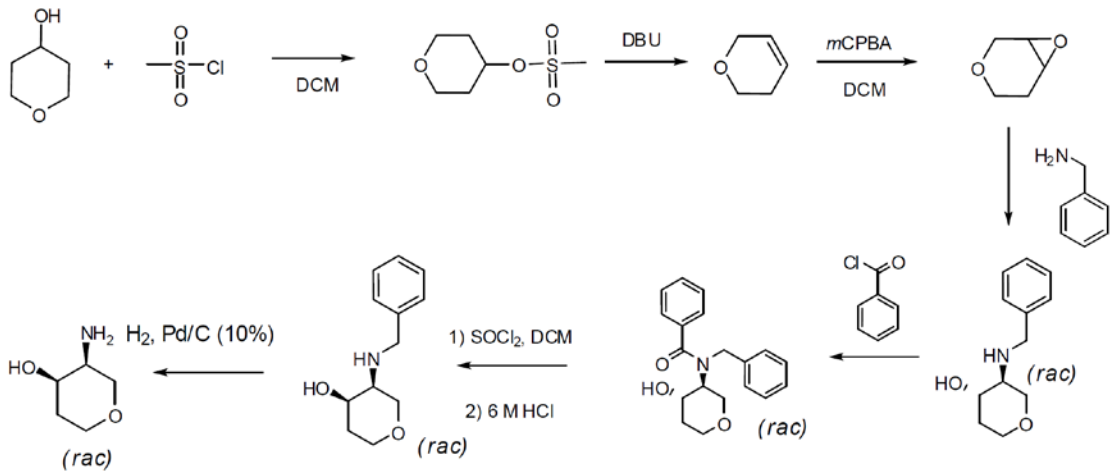
carboxílico (1.2 g, 4.6 mmol) en TFA (13 mL), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Luego, se agregó H_2O_2 (1.6 mL, 18.4 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la reacción se diluyó con agua y se enfrió a 0 °C con agitación. El precipitado obtenido se recogió mediante filtración. El sólido resultante se lavó con agua y se secó en el horno de vacío para dar el compuesto del título.

Intermediario 19: (2R)-3-Amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol:



El epóxido (CAS: 143142-90-9, 7 g, 62.5 mmol) se disolvió en una mezcla de NH_3 en MeOH (7 M, 300 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título.

*Intermediario 20: rac-(3*R*,4*S*)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol*



Paso 1: tetrahidropiran-4-iléster de ácido metansulfónico:

Se agregó *N*,*N*'-diisopropiletilamina (25.6 mL, 147.0 mmol) a una solución de tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (CAS:2081-44-9, 10.0 g, 98.0 mmol) en DCM seco (160 mL) enfriada a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos bajo argón a 0 °C. Luego se agregó cloruro de metansulfonilo (CAS:124-63-0, 8.72 mL, 112.7 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y HCl 0.5 M. La fracción orgánica se lavó con agua, salmuera y $NaHCO_3$ saturado. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

Paso 2: 3,6-dihidro-2*H*-pirano:

Se agregó DBU (16.4 mL) a tetrahidropiran-4-iléster de ácido metansulfónico (16.4 g, 90.9 mmol), y la mezcla se calentó desde 90 °C hasta 150 °C durante 1 h y luego 5 h a 150 °C. El análisis por ^{1}H RMN mostró que se había consumido el material de partida y se había formado el compuesto deseado. El compuesto del título se recogió de la mezcla de reacción usando destilación a 70-75 °C, 5.7 g.

Paso 3: 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano:

A una solución de *m*CPBA (23.5 g, 136.2 mmol) en DCM (15 mL) se agregó una solución de 3,6-dihidro-2*H*-pirano (5.7 g, 68.1 mmol) en DCM (10 mL), y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se monitoreó mediante ^{1}H RMN, y, en caso de resultar incompleta, se agregó más *m*CPBA (11.8 g, 68.1 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante la

noche. Luego, la mezcla de reacción se filtró, y el material filtrado se lavó con Na_2SO_3 acuoso saturado, $NaHCO_3$, y agua. La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título, 4.7 g.

Paso 4: *rac*-(3*R*,4*R*)-3-(bencilamino)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol:

Una mezcla de 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (3.0 g, 30 mmol) y bencilamina (CAS:100-46-9, 3.2 mL, 30 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó a reflujo temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se suspendió nuevamente por sonicación y agitación en éter dietílico (20 mL). El precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título, 2.9 g.

Paso 5: *rac*-*N*-bencil-*N*-[(3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]benzamida:

Se agregó cloruro de benzoilo (CAS:98-88-4, 1.60 mL, 13.8 mmol) por goteo a una solución enfriada (baño de hielo) de *rac*-(3*R*,4*R*)-3-(bencilamino)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (2.85 g, 13.8 mmol) y trietilamina (5.74 mL, 41.4 mmol) en DCM seco (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla luego se lavó dos veces con HCl 2 M. Los lavados acuosos se extrajeron con DCM, luego los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró dando el compuesto del título, 4.3 g.

Paso 6: *rac*-(3*R*,4*S*)-3-(bencilamino)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol:

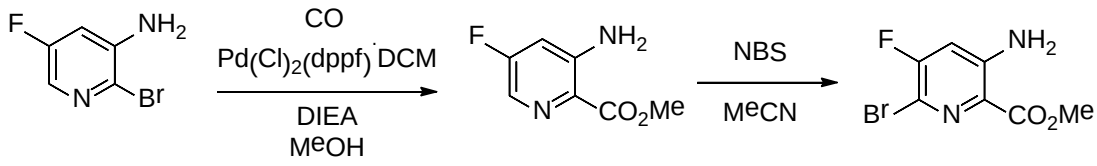
Una solución de *rac*-*N*-bencil-*N*-[(3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-

piran-3-il]benzamida (4.3 g, 13.8 mmol) en DCM seco (20 mL) se agregó por goteo a cloruro de tionilo (CAS:7719-09-7, 3.8 mL, 52.4 mmol) a 0 °C. Luego de agitar la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente, los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se trató con HCl 6 M (40 mL) y se caletó a reflujo bajo agitación vigorosa durante la noche. La suspensión luego se enfrió, el ácido benzoico precipitado se retiró por filtración, y la fase acuosa ácida se extrajo 3× con EtOAc. Luego, se agregó NaOH 5 M cuidadosamente a la fase acuosa ácida hasta pH>10. La fase acuosa se extrajo con un volumen doble de éter dietílico. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo adicionalmente 3× con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título, 3.0 g.

Paso 7: *rac*-(3*R*,4*S*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ol

Una solución de *rac*-(3*R*,4*S*)-3-(bencilamino)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (3.0 g, 14.5 mmol) en MeOH seco (90 mL) se hidrogenó sobre Pd/C 10% (1.15 g) durante 1 h a temperatura ambiente y bajo 1 atm de H_2. Una vez completa la reacción, el catalizador se retiró mediante filtración a través de tierras diatomeas enjuagando con MeOH, y el material filtrado se concentró para dar el compuesto del título, 1.5 g.

Intermediario 21: metiléster de ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoro-piridin-2-carboxílico:



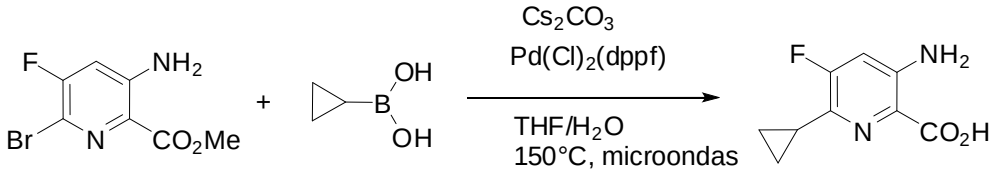
Paso 1: metiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-piridin-2-carboxílico:

Una solución de 3-amino-2-bromo-5-fluoropiridina (CAS: 884495-03-8, 955 mg, 5 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (204 mg, 25 mmol) en MeOH seco (15 mL) y DIEA (1.74 mL, 10 mmol) se purgó con N_2 después de lo cual se aplicó una presión de 8 atm de CO. La reacción se calentó a 70 °C. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución de NH_4Cl, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de EtOAc y éter de petróleo (25:75). El compuesto del título obtenido se usó sin modificaciones.

Paso 2: metiléster de ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoro-piridin-2-carboxílico:

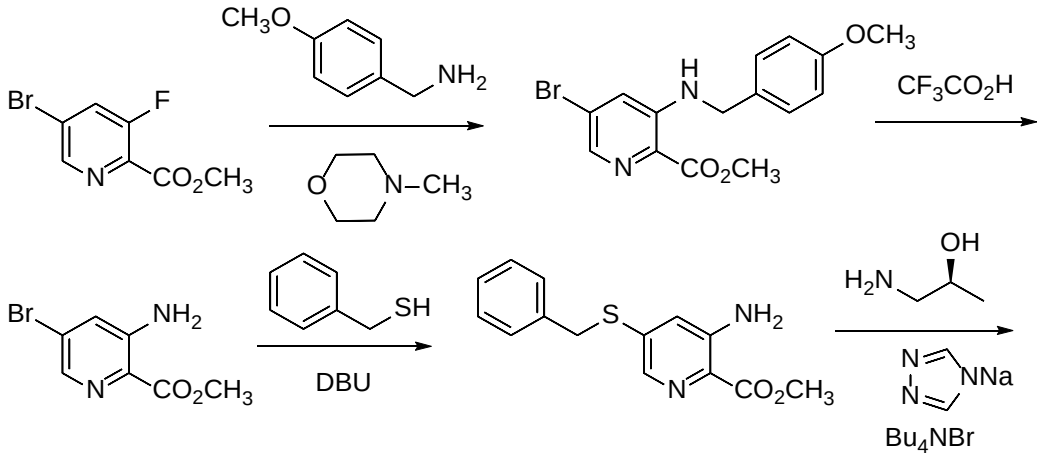
Se mezcló metiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-piridin-2-carboxílico (550 mg, 3.23 mmol) con NBS (690 mg, 3.88 mmol) en MeCN. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con agua, y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua y éter de petróleo. Después de secar en un horno de vacío a 50 °C, se obtuvo el compuesto del título.

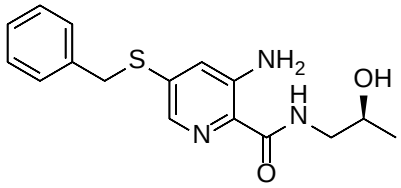
Intermediario 22: ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-fluoro-piridin-2-carboxílico:



Una mezcla de metiléster de ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoro-piridin-2-carboxílico (Intermediario 21, 640 mg, 2.5 mmol), ácido ciclopropilborónico (CAS: 411235-57-9, 893 mg, 10.3 mmol), $Pd(Cl)_2(dppf)$ (209 mg, 0.256 mmol) y Cs_2CO_3 (640 mg, 2.5 mmol) en THF (10mL) y agua (100µL) se calentó a 150 °C en el reactor de microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de sílice. La concentración dio el compuesto del título que se usó sin modificaciones.

Intermediario 23: 3-amino-5-(bencilsulfanil)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida:





Paso 1: 5-bromo-3-[(4-metoxibencil)amino]piridin-2-carboxilato de metilo:

Una mezcla de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo (936 mg, 4.00 mmol) y *p*-metoxibencilamina (780 ìL, 6.0 mmol) se calentó en *N*-metilmorfolina (8.0 mL) a 110 °C durante dos horas con irradiación de microondas (Biotage® Initiator). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con *tert*-butilmetiléter/heptano 1:2 y se filtró a través de alúmina básica con un enjuague de *tert*-butilmetiléter/heptano 2:1 para dar el compuesto del título (1.365 g) usado sin purificación adicional. MS (DCI) *m/z* 351/353 $(M+H)^+$.

Paso 2: 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxilato de metilo:

Se disolvió 5-bromo-3-[(4-metoxibencil)amino]piridin-2-carboxilato de metilo (1.36 g, <3.8 mmol, Paso 1) en CH_2Cl_2 anhidro (6 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL) y se calentó a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2/heptano, se filtró a través de sílice con acetato de etilo/heptano 1:1, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice (acetato de etilo en CH_2Cl_2/heptano 1:1 5 a 15%) para dar el compuesto del título (905 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.95 (s, 3H), 6.90 (br s, 2H), 7.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 231 / 233 $(M+H)^+$.

Paso 3: 3-amino-5-(bencilsulfanil)piridin-2-carboxilato de metilo:

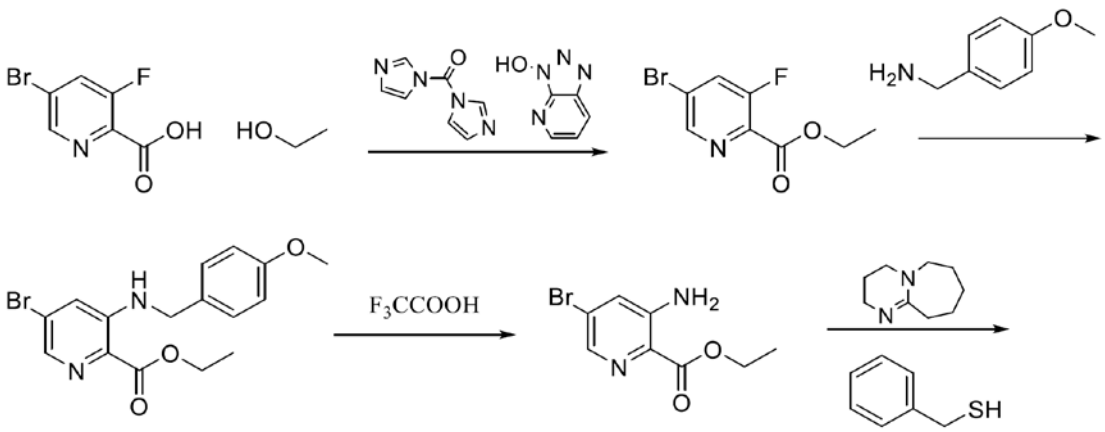
Un recipiente que contenía una mezcla de 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxilato de metilo (826 mg, 3.57 mmol, Paso 2), benziltiol (630 ìL, 5.37 mmol) y DBU (1.6 mL, 10.7 mmol) con *N*-metilmorfolina (8 mL) se purgó con nitrógeno, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 minutos, con agitación rápida formándose una segunda fase, luego se llevó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró parcialmente, se trató con ácido cítrico acuoso 1 M (7 mL) y se extrajo cuatro veces con CH_2Cl_2/heptano 1:1. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso 1 M/salmuera 1:1, y la fase acuosa separada se extrajo una vez con CH_2Cl_2/heptano 1:1. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se combinó y se filtró con un enjuague exhaustivo con CH_2Cl_2 del sólido. El material filtrado se concentró y se sometió a cromatografía sobre sílice (acetato de etilo en CH_2Cl_2/heptanos 1:1 0 a 10%) para dar el compuesto del título (518 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.77 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.40 - 7.43 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H); MS (DCI) *m/z* 275 $(M+H)^+$.

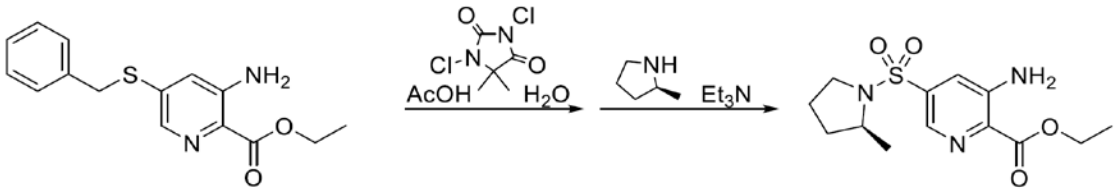
Paso 4: 3-amino-5-(bencilsulfanil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida:

Se calentó 3-amino-5-(bencilsulfanil)piridin-2-carboxilato de metilo (429 mg, 1.56 mmol), (*S*)-1-aminopropan-2-ol (250 ìL, 3.2 mmol), 1,2,4-triazolida de sodio (158 mg, 1.56 mmol [grado técnico

90%]) y bromuro de tetrabutilamonio (251 mg, 0.78 mmol) a 90 °C en dioxano anhidro (5 mL) durante la noche. La suspensión se llevó a temperatura ambiente, se disolvió en metanol y se concentró. El residuo se diluyó con acetonitrilo (~15 mL) y se agitó durante 20 minutos, luego se diluyó adicionalmente con *tert*-butilmetiléter (7 mL) y se agitó durante otros diez minutos. El compuesto del título sólido se recogió mediante filtración con un ejuague de acetonitrilo/*tert*-butilmetiléter 1:1 (0.25 g). El material filtrado se sometió a cromatografía sobre sílice (*tert*-butilmetiléter/CH_2Cl_2 5 a 40%) para dar un segundo lote del compuesto del título (367 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.80 (br s, 1H), 3.27 (ddd, J = 14.0, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 3.47 (ddd, J = 14.0, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.99 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.94 (br s, 2H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.36 (m, 5H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.28 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 318 $(M+H)^+$.

Intermediario 24: 3-amino-5-{[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxilato de etilo:





Paso 1: 5-bromo-3-fluoropiridin-2-carboxilato de etilo:

Una solución de ácido 5-bromo-3-fluoropiridin-2-carboxílico (10.23 g, 46.5 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 mL) y *N*,*N*-dimetilformamida anhidra (10 mL) se agregó por goteo a lo largo de doce minutos a una suspensión de carbonildiimidazol (7.94 g, 49.0 mmol) en acetonitrilo anhidro (80 mL), se enfrió con un baño de agua y hielo. Después de algunos minutos adicionales la suspensión espesa se retiró del baño y se agitó durante otra hora. Luego se agregó una solución de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (127 mg, 0.93 mmol, HOAT) en etanol (11 mL, 188 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró con un enjuague exhaustivo con CH_3CN, y el material filtrado se concentró y se sometió a cromatografía sobre sílice (CH_2Cl_2/heptano 50 a 80%) para dar el compuesto del título (7.707 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 8.60 - 8.63 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 265/267 $(M+NH_4)^+$.

Paso 2: 5-bromo-3-[(4-metoxibencil)amino]piridin-2-carboxilato de etilo:

Una mezcla de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-carboxilato de etilo (2.477 g, 10.0 mmol, Paso 1) y *p*-metoxibencilamina (1.95 mL, 15.0

mmol) se calentó en *N*-metilmorfolina (20 mL) a 110 °C durante una hora. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con *tert*-butilmetiléter/heptano 2:1 y se filtró a través de alúmina básica con más *tert*-butilmetiléter/heptano 2:1 para dar el compuesto del título como un sólido usado sin purificación adicional (3.40 g). ^{1}H RMN (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.34 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.88 6.91 (m, 2H), 7.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 7.27 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.12 8.18 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 365/367 $(M+H)^+$.

Paso 3: 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxilato de etilo:

El 5-bromo-3-[(4-metoxibencil)amino]piridin-2-carboxilato de etilo (3.40 g, 9.3 mmol, Paso 2) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2/heptano y se sometió a cromatografía sobre sílice (acetato de etilo en CH_2Cl_2/heptano 1:1 5 a 15%) para dar el compuesto del título (2.317 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (br s, 2H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 245/247 $(M+H)^+$.

Paso 4: 3-amino-5-(bencilsulfanil)piridin-2-carboxilato de etilo:

Una mezcla de 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxilato de etilo (4.90 g, 20.0 mmol, Paso 3), benziltiol (2.82 mL, 24.0 mmol) y DBU (9.0 mL, 60 mmol) en *N*-metilmorfolina (40 mL) se purgó con

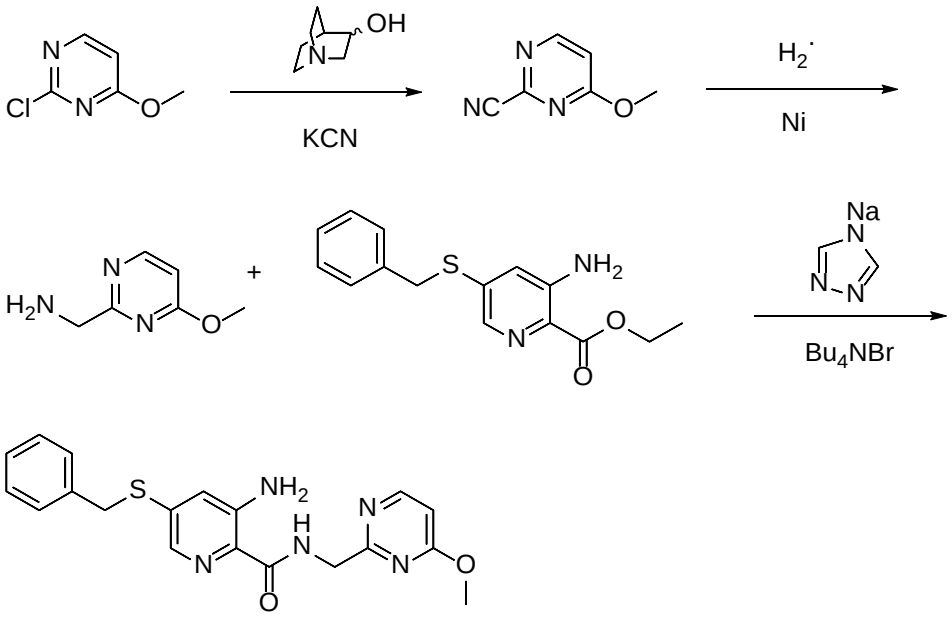
nitrógeno y se calentó a 80 °C durante dos horas. La mezcla se concentró bajo vacío, se trató con ácido cítrico acuoso 3 M (15 mL) y se extrajo primero con *tert*-butilmetiléter y luego con acetonitrilo/*tert*-butilmetiléter 20%. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar un sólido. Éste se suspendió en *tert*-butilmetiléter, se recogió mediante filtración enjuagando con *tert*-butilmetiléter y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (3.986 g). ^{1}H RMN (501 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.74 (br s, 2H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.37 (m, 2H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 289 $(M+H)^+$.

Paso 5: 3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxilato de etilo:

Se disolvió 3-amino-5-(bencilsulfanil)piridin-2-carboxilato de etilo (289 mg, 1.0 mmol, Paso 4), agua (250 ìL) y ácido acético (150 ìL) en acetonitrilo (8.0 mL) y diclorometano (2.0 mL), se enfrió con un baño de agua y hielo, y se trató lentamente con 1,3-dicloro-1,5-dimetilhidantoína sólida (395 mg, 2.0 mmol) para dar una solución amarilla que se agitó durante quince minutos para dar el intermediario cloruro de sulfonilo. Esta mezcla fría se agregó a una solución de (*S*)-2-metilpirrolidina (305 ìL, 3.0 mmol) y trietilamina (560 ìL, 4.0 mmol) en acetonitrilo (4.0 mL), también enfriada en el baño de hielo, enjuagando con acetonitrilo (1.0 mL). Luego la mezcla de reacción se retiró del baño y se agitó a temperatura ambiente

durante 30 minutos antes de concentrarse y someterse a cromatografía sobre sílice (acetato de etilo en CH_2Cl_2/heptano 1:1 5 a 15%) para dar el compuesto del título (287 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.49 - 1.65 (m, 2H), 1.70 - 1.93 (m, 2H), 3.14 - 3.22 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.68 - 3.77 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.02 (br s, 2H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 314 $(M+H)^+$.

Intermediario 25: 3-amino-5-(bencilsulfanil)-N-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]piridin-2-carboxamida:



Paso 1: 4-metoxipirimidin-2-carbonitrilo:

A una solución de cianuro de potasio (2.70 g, 41.5 mmol) en agua (5 mL) se agregó 2-cloro-4-metoxipirimidina (4.99 g, 34.5 mmol), 3-quinuclidinol (1.10 g, 8.65 mmol) y acetonitrilo (70 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante dos horas, se llevó a temperatura

ambiente y se filtró enjuagando con acetonitrilo. El material filtrado se concentró, y el residuo se extrajo primero con *tert*-butilmetiléter y luego con acetato de etilo/*tert*-butilmetiléter 1:1. Los extractos se filtraron en forma secuencial a través de un tapón corto de sílice (10 g) para dar el compuesto del título (4.361 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.05 (s, 3H), 6.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H); 13C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 54.9, 111.8, 115.6, 144.2, 157.7, 169.8; MS (DCI) *m/z* 153 $(M+NH_4)^+$.

Paso 2: 1-(4-metoxipirimidin-2-il)metanamina:

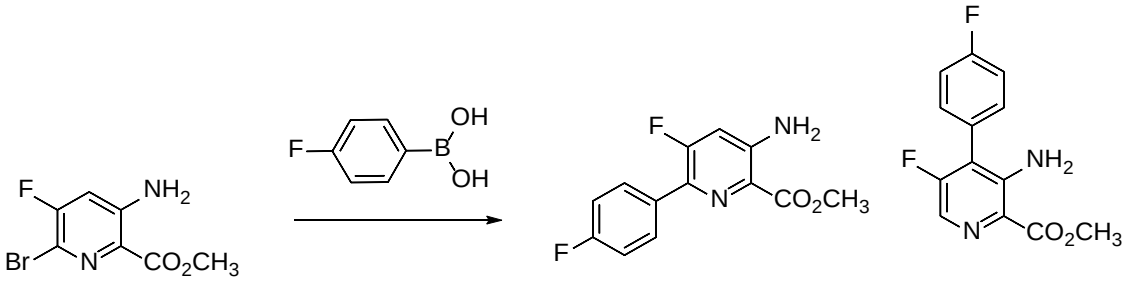
Se agregó 4-metoxipirimidin-2-carbonitrilo (908 mg, 6.72 mmol) y ácido acético (25 mL) a níquel (2.7 g, 46.0 mmol) en una botella de presión de 50 mL y se agitó bajo una atmósfera de 50 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante 100 minutos. La mezcla de reacción luego se filtró, se contentró parcialmente y se sometió a cromatografía sobre sílice (hidróxido de amonio acuoso concentrado/acetonitrilo 0 a 15%). Las fracciones mixtas se sometieron nuevamente a cromatografía de la misma manera y el material de ambas cromatografías se combinó para dar el compuesto del título (979 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.79 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H); MS (DCI) *m/z* 140 $(M+H)^+$.

Paso 3: 3-amino-5-(bencilsulfanil)-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]piridin-2-carboxamida:

Se calentó 3-amino-5-(bencilsulfanil)piridin-2-carboxilato de etilo (159 mg, 0.55 mmol, Intermediario 24-Paso 4), 1-(4-

metoxipirimidin-2-il)metanamina (98 mg, 0.70 mmol, Paso 2), 1,2,4-triazolilsodio (46 mg, 0.5 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (32 mg, 0.1 mmol) a 75 °C bajo nitrógeno en dioxano anhidro (1.5 mL) durante la noche. Se agregó más 1-(4-metoxipirimidin-2-il)metanamina (55 mg, 0.4 mmol), y la mezcla se calentó a 90 °C durante otro día antes de someterse a cromatografía sobre sílice (acetato de etilo en diclorometano/heptano 1:1 30 a 50%) para dar el compuesto del título (109 mg). ^{1}H RMN (501 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 3.98 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.66 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 2H), 5.98 (br s, 2H), 6.62 (dt, J = 5.8, 0.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 4H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.83 - 8.88 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 382 $(M+H)^+$.

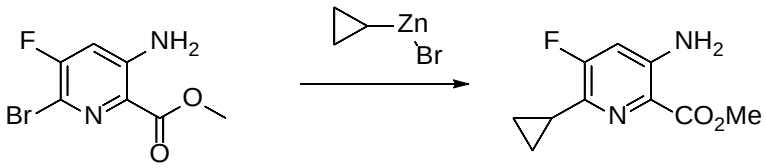
Intermediario 26: 3-amino-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo:



Una mezcla de metiléster de ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoro-piridin-2-carboxílico (Int 21, 125 mg, 0.5 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (84 mg, 0.600 mmol), K_2CO_3 (83 mg, 0.600 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (18.29 mg, 0.025 mmol) en H_2O (0.5 mL) y dioxano (2 mL) se purgó con N_2 y se calentó a 95 °C durante 30 minutos. La mezcla se particionó entre

acetato de etilo y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 15 a 100% dio el compuesto del título (110 mg, 0.416 mmol, 83% de rendimiento) como el primero compuesto en eluir. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.91 – 7.85 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.81 (d, J = 12.0 Hz, 0H), 5.91 (br s, 1H), 3.97 (s, 1H).

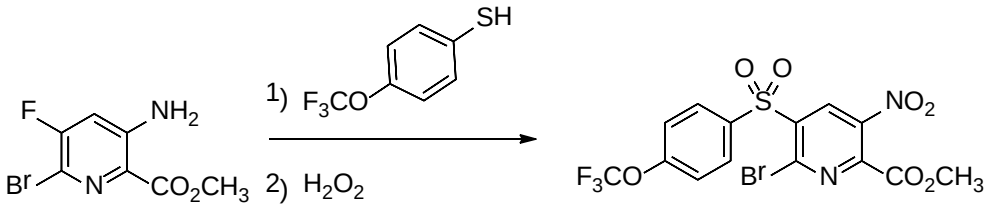
Intermediario 27: 3-amino-6-ciclopropil-5-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo:



Una solución de metiléster de ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoro-piridin-2-carboxílico (Int 21, 160 mg, 0.642 mmol) y dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (43.8 mg, 0.064 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se agitó bajo N_2 durante 20 minutos. La mezcla se trató lentamente con una solución de bromuro de ciclopropilzinc en tetrahidrofurano 0.5 M (7710 µL, 3.85 mmol) a lo largo de 10 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se neutralizó con HCl 1 M (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 15-30%

para dar el compuesto del título (123 mg, 0.585 mmol, 91% de rendimiento). ^{1}H RMN (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.67 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 1.05 – 1.01 (m, 2H), 0.93 – 0.89 (m, 2H).

Intermediario 28: 6-bromo-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo:



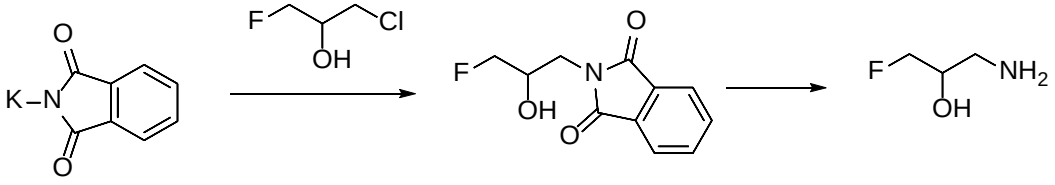
Paso 1: 3-amino-6-bromo-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfanil}piridin-2-carboxilato de metilo:

Una mezcla de metiléster de ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoro-piridin-2-carboxílico (Int 21, 0.036 g, 0.145 mmol), 4-(trifluorometoxi)tiofenol (0.028 g, 0.145 mmol) y K_2CO_3 (0.060 g, 0.434 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se calentó desde 40 °C hasta 70 °C a lo largo de 30 minutos, aumentando la temperatura ~5 °C cada ~5 minutos. La mezcla se enfrió y se particionó entre *tert*-butilmetiléter (~30 mL) y agua (~15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 15 a 30% para dar el compuesto del título (54 mg, 0.128 mmol, 88% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 – 7.59 (m, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.68 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 423.425 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 421.423 $(M-H)^-$.

Paso 2: 6-bromo-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo:

Una solución de 3-amino-6-bromo-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfanil}piridin-2-carboxilato de metilo (53 mg, 0.125 mmol, Paso 1) en ácido trifluoroacético (2 mL) se trató con peróxido de hidrógeno (102 µL, 1.002 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se calentó a 55 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió y se particionó entre acetato de etilo (~50 mL) y agua (~25 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en heptanos 10% para dar el compuesto del título (33 mg, 0.068 mmol, 54.3% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H).

Intermediario 29: 1-amino-3-fluoropropan-2-ol:



Paso 1: 2-(3-fluoro-2-hidroxipropil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

Una solución de 1-cloro-3-fluoroisopropanol (4.13 g, 36.7 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (80 mL) se trató con ftalimida de potasio (8.16 g, 44.0 mmol) en una porción y se calentó a 80 °C durante 8 horas y luego se dejó en agitación a temperatura ambiente durante el

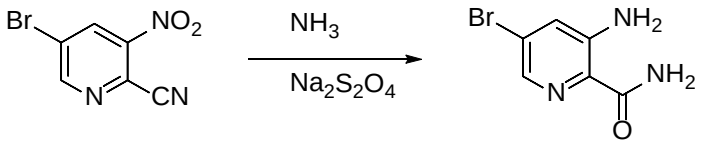
fin de semana (~50 horas). La mezcla se concentró para eliminar la mayor parte de la *N*,*N*-dimetilformamida. El residuo se particionó entre HCl 1 H (50 mL) y *tert*-butilmetiléter (50 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con *tert*-butilmetiléter (2 × 50 mL). Las fases en *tert*-butilmetiléter combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se trató con heptanos:CH_2Cl_2 ~1:1 (~100 mL), se enfrió a 0 °C, y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se descartó. El material filtrado se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en heptanos 15-100% para dar el compuesto del título (4.66 g, 20.88 mmol, 56.9% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 – 7.82 (m, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 4.54 (qd, *J* = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 4.42 (qd, *J* = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 2.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 256 $(M+CH_3OH+H)^+$.

Paso 2: 1-amino-3-fluoropropan-2-ol

Una mezcla de 2-(3-fluoro-2-hidroxipropil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (2 g, 8.96 mmol) y HCl 13% (20 mL) se calentó a 105 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (~75 mL, descartado) y H_2O (30 mL). Se observó un sólido que se retiró mediante filtración y se descartó. Las fases del material filtrado se separaron, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 × 50 mL). La fase acuosa se concentró para dar un aceite y se secó bajo vacío con

calentamiento (70 °C) para dar el compuesto del título como una sal clorhidrato (1.08 g, 8.34 mmol, 93% de rendimiento). ^{1}H RMN (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (s, 3H), 5.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 2.92 (dd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 12.9, 8.8 Hz, 1H).

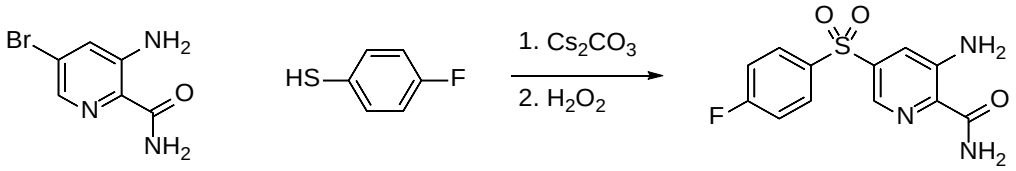
Intermediario 30: 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxamida



A una suspensión de 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (10 g, 43.9 mmol) en agua (90 ml) se agregó solución acuosa de amoníaco 28% (15.59 ml, 202 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó hidrosulfito de sodio (43.8 g, 216 mmol) a la mezcla de reacción en porciones (se observó una reacción exotérmica desde 21 °C hasta 32 °C y 32 °C hasta 41 °C con las primeras dos porciones). El recipiente de la reacción se transfirió a un baño de agua fría, y se agregó el resto del hidrosulfito de sodio a la mezcla de reacción a una velocidad tal de mantener la temperatura de reacción a 24-26 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó en horno de vacío durante la noche para dar un sólido (2.388 g). El sólido se particionó entre acetato de etilo y agua. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.92 7.08 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 7.92 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 215.9 $(M+H)^+$.

Intermediario 31: 3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-carboxamida



Paso 1: 3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfanil]piridin-2-carboxamida

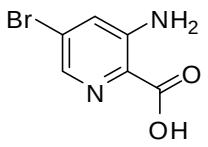
A una solución de 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxamida (Int 30, 2.38 g, 11.02 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) se agregó carbonato de cesio (4.49 g, 13.77 mmol) y 4-fluorotiofenol (1.174 ml, 11.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2.5 horas, y luego se agitó a 80 °C durante 6.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (10 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó en horno de vacío para dar un sólido (2.8284 g). El sólido se sonicó con una mezcla 7:3 de heptanos:*tert*-butilmetiléter. El sólido se recogió mediante filtración y luego se sonicó con una mezcla 1:1 de heptanos: *tert*-butilmetiléter. El sólido se recogió mediante filtración y nuevamente se sonicó con una mezcla 1:1 de heptanos: *tert*-butilmetiléter. El sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.82 (p, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.32 (ddt, J = 9.2, 7.1, 2.3 Hz, 2H),

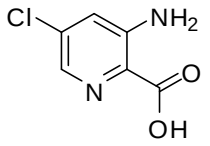
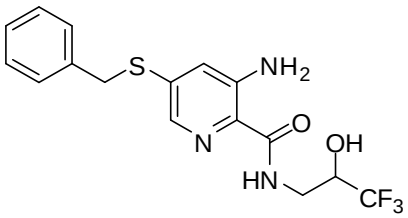
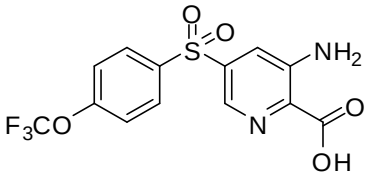
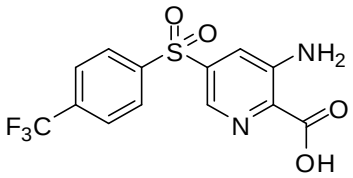
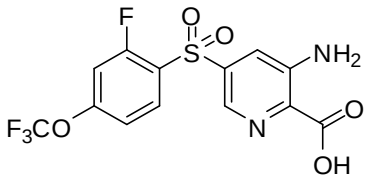
7.56 (tq, J = 5.8, 3.2 Hz, 3H), 7.82 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 264 $(M+H)^+$.

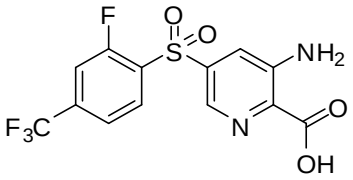
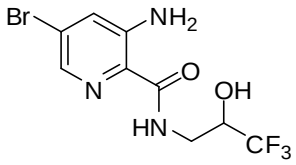
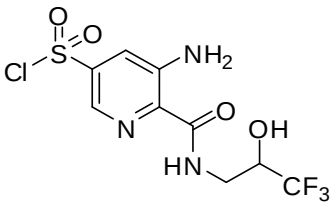
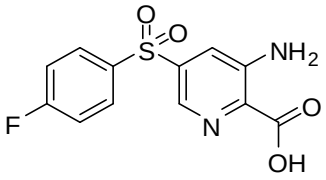
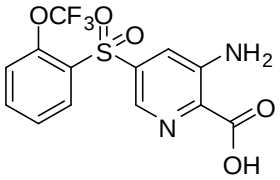
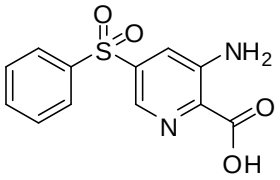
Paso 2: 3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-carboxamida

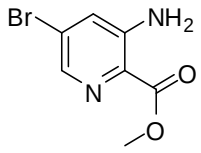
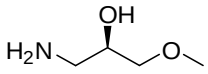
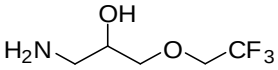
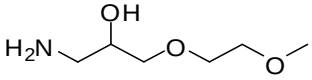
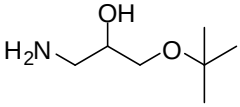
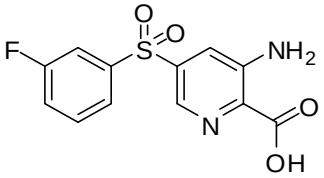
A una solución fría (0 °C) de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfanil]piridin-2-carboxamida (3.2 g, 12.15 mmol, paso 1) en ácido trifluoroacético (20 ml) se agregó peróxido de hidrógeno en agua 30% (4.97 ml, 48.6 mmol) por goteo a lo largo de 25 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas aumentando la temperatura desde 0 hasta 15 °C. Se agregó ácido acético en agua 1% (100 mL) a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al aire durante la noche. El sólido se trituró con diclorometano y metanol. El material filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un cartucho de sílice de 120 g eluyendo con CH_3OH/CH_2Cl_2 0-3.5%. Ambos materiales se combinaron y se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.24 (s, 2H), 7.45 7.53 (m, 2H), 7.54 7.61 (m, 1H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 8.09 (m, 3H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

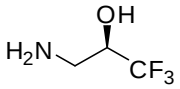
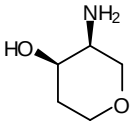
Tabla I. Intermediarios ilsutrativos

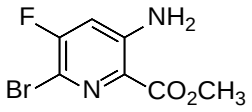
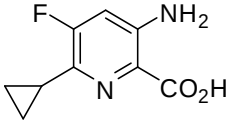
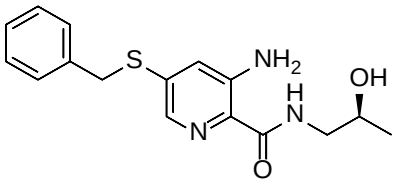
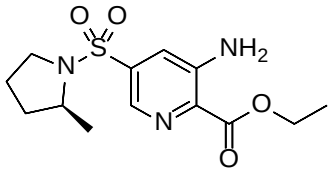
Int	Estructura	Nombre	MP	PM	Mes
1		ácido 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxílico CAS: 870997-85-6	Comer-cial	217	217-219

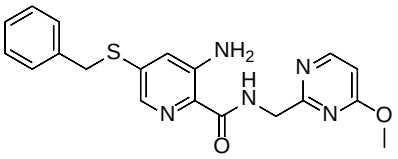
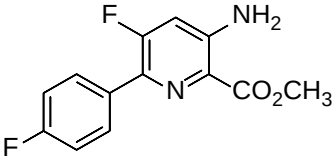
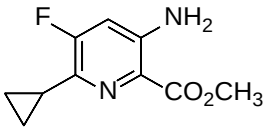
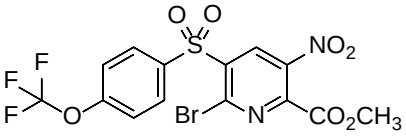
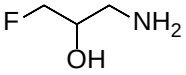
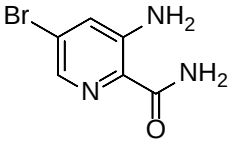
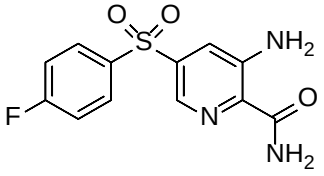
Int	Estructura	Nombre	MP	PM	Mes
2		ácido 3-amino-5-cloropiridin-2-carboxílico CAS: 53636-68-3	Comer-cial	173	174
3		ácido 3-amino-5-bencilsulfanil-piridin-2-carboxílico (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida	Int 8	371	372
4		ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico	Int 1	362	363
5		ácido 3-amino-5-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico	Int 1	346	347
6		ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico	Int 1	380	381

Int	Estructura	Nombre	MP	PM	Mes
7		ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico	Int 1	364	365
8		ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida	Int 1	328	328-330
9		cloruro de 5-amino-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilcarbamoil)-piridin-3-sulfonilo	Int 3	348	399 (*)
10		ácido 3-amino-5-(4-fluorobencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico	Int 1	296	297
11		ácido 3-amino-5-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico	Int 1	362	363
12		ácido 3-amino-5-bencenosulfonil-piridin-2-carboxílico	Int 1	278	279

Int	Estructura	Nombre	MP	PM	Mes
13		metiléster de ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico	Int 1	231	232
14		(*R*)-1-Amino-3-metoxi-propan-2-ol	CAS: 64491-70-9	105	106
15		1-Amino-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propan-2-ol	CAS: 407-12-5	173	174
16		1-Amino-3-(2-metoxi-etoxi)-propan-2-ol	CAS: 13483-49-3	149	150
17		1-Amino-3-*tert*-butoxi-propan-2-ol	CAS: 7665-72-7	147	148
18		ácido 3-amino-5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico	Int 1	296	297

Int	Estructura	Nombre	MP	PM	Mes
19		(2*R*)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	Comercial o a partir de CAS: 143142-90-9	129	130
20		*rac*-(3*R*,4*S*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ol	Tetrahidro-2*H*-piran-4-ol CAS:2081-44-9	117	118

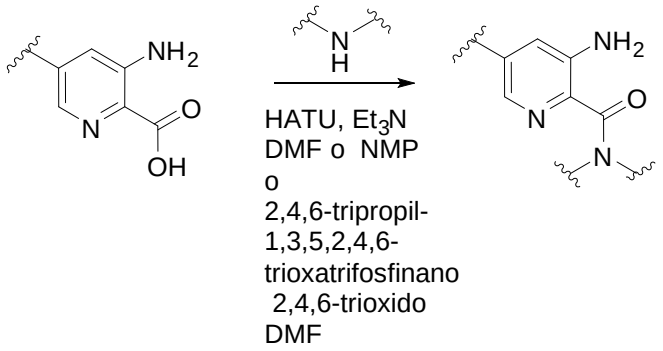
Int	Estructura	Nombre	MP	PM	Mes
21		metiléster de ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoro-piridin-2-carboxílico	3-Amino-2-bromo-5-fluoropiridina CAS: 884495-03-8	248	249-251
22		ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-fluoro-piridin-2-carboxílico	Int 21	196	197
23		3-amino-5-(bencilsulfanil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	CAS: 1211538-72-5	317	318
24		3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxilato de etilo	CAS: 1214377-71-5	313	314

Int	Estructura	Nombre	MP	PM	Mes
25		3-amino-5-(bencilsulfanil)-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]piridin-2-carboxamida	CAS: 22536-63-6	381	382
26		3-amino-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo	Int 21	264	265
27		3-amino-6-ciclopropil-5-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo	Int 21	210	211
28		6-bromo-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo	Int 21	485	
29		clorhidrato de 1-amino-3-fluoropropan-2-ol	CAS: 453-11-2	93	94
30		3-amino-5-bromopiridin-2-carboxamida	CAS: 573675-25-9	214	215
31		3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-carboxamida	Int 30	295	296

* El Intermediario 9 se neutralizó con morfolina para el análisis por espectrometría de masa.

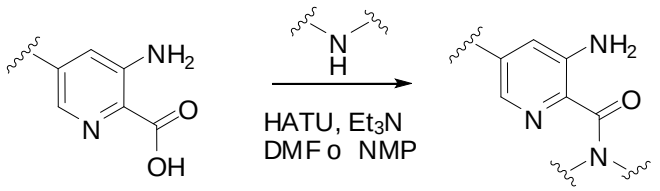
Ejemplo 3. Métodos de Síntesis Gnenerales para la Preparación de los Compuestos de la Invención

Método A1: acoplamiento de HATU o 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano



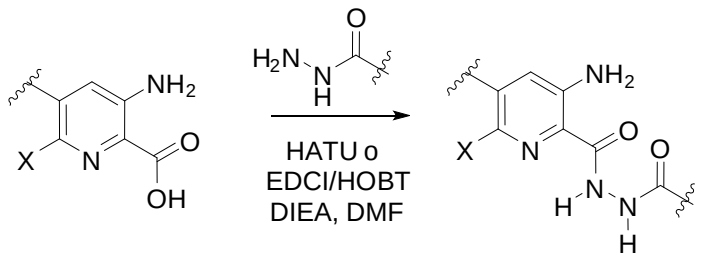
A una solución en NMP que contenía la amina (1-2 eq), HATU (1-1.5 eq) y Et_3N (2-5 eq), se agrega el ácido (1 eq). Las mezclas resultantes se agitan a temperatura ambiente hasta haberse completado la reacción. El producto deseado se obtiene después de la separación cromatográfica o por precipitación en agua. De manera alternativa, se agita una solución en DMF que contenía el ácido (1 eq), amina (2 eq), y trietilamina (5 eq) a temperatura ambiente. El tratamiento posterior extractivo y la purificación cromatográfica proveen el producto amida.

Método A2: acoplamiento de HATU usando química de flujo



La reacción se realiza en un reactor de química de flujo. Primero, se prepara una solución madre en dimetilacetamida que contiene el ácido a una concentración de 0.17 molar, y trietilamina a una concentración de 0.50 molar. Luego, los siguientes reactivos se combinan y se mezclan en un tubo de mezcla de 0.2 mm de diámetro interno y se carga en un bucle de inyección: (a) 0.25 mL de la solución madre (0.043 mmol, 1.0 equivalente) de ácido y 0.125 mmol de trietilamina en dimetilacetamida, (b) 0.250 mL de una solución de 0.063 mmol (1.5 equivalentes) de HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (CAS 148893-10-1) y 0.13 mmol (3.0 equivalentes) de diisopropiletilamina en 0.25 mL de dimetilacetamida, y (c) 0.253 mL de una solución de la amina (0.05 mmol, 1,2 equivalentes) en dimetilacetamida. Los reactivos se inyectan en un reactor de flujo (que contiene una bobina de Hastelloy, 0.75 mm de diámetro interno, 1.8 mL de volumen interno) calentado a 100 °C a una velocidad de flujo de 0.18 mL/minuto (tiempo de residencia de 10 minutos a 100 °C). Al sali del reactor de lflujo, la reacción se purifica por cromatografía líquida para dar el producto deseado, y las fracciones que contienen producto se concentran hasta secar bajo vacío.

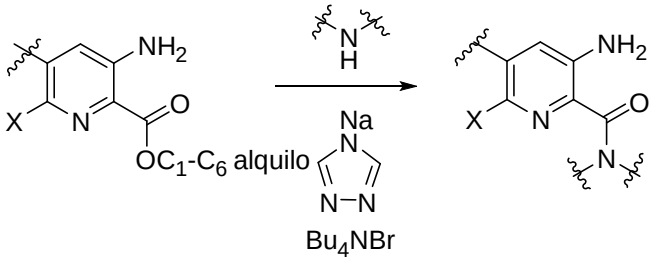
Método A3: acoplamiento para la formación de acilhidrazida



El ácido (1 eq) y HATU (1.1 eq) se combinan en DMF y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla luego se agrega a una solución de la hidrazida (1.3 eq) en DMF y se agrega base de Hunig (2 eq). Las mezclas resultantes se agitan a temperatura ambiente hasta haberse completado la reacción. El producto deseado se obtiene después del tratamiento posterior extractivo o la separación cromatográfica.

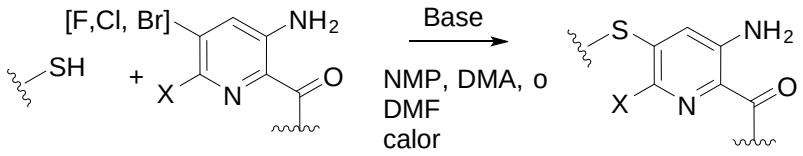
De manera alternativa, el ácido (1 eq), la hidrazida (1.1 eq), base de Hunig, EDCI (1.5 eq), y HOBt (1.5 eq) se combinan en DMF y se agita a temperatura ambiente hasta haberse completado la reacción. El producto deseado se obtiene después del tratamiento posterior extractivo o la separación cromatográfica.

Método A4: Formación de amida a partir de éster



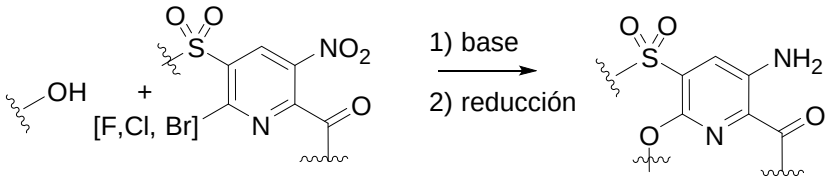
El éster (1 eq), la amina (1.6-4 eq), 1,2,4-triazolida de sodio (1 eq) y opcionalmente bromuro de tetrabutilamonio (0.5 eq) se combinan en dioxano y se calienta durante la noche a 80-105 °C. El producto deseado se obtiene después de la purificación cromatográfica.

Método B1: S_NAr para introducir tioéter



Se prepara una solución de la aminopiridina (1 eq), el tiol (1,2-2 eq) y la base DBU (1-2 eq) en NMP, DMA o DMF. Esta mezcla se calienta a 140 °C durante 45 minutos en un reactor de microondas. De manera alternativa, puede usarse K_2CO_3 en DMA a 100 °C. La reacción también puede calentarse bajo condiciones térmicas. La reacción se somete a tratamiento posterior por precipitación en AcOH en agua 1% o por extracción con EtOAc o *tert*-butilmetiléter. En ambos casos, se obtiene un residuo crudo que se usa sin modificaciones o que se purifica mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado.

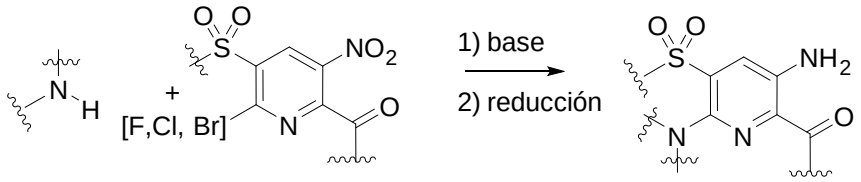
Método B2: S_NAr para introducir éter



Una solución de la halopiridina en un alcohol se trata con carbonato de potasio a 45-60 °C. La mezcla de reacción se somete a tratamiento posterior extractivo y el producto de la reacción de sustitución se purifica por cromatografía. De manera alternativa, la halopiridina (1 eq) en un alcohol (1.5 eq) se trata con tert-butóxido de potasio (1.1 eq) en *tert*-butanol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a tratamiento posterior extractivo y el producto de la reacción de sustitución se purifica por cromatografía.

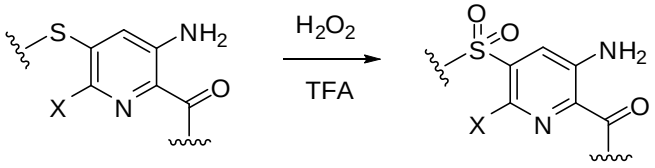
En otra alternativa, la halopiridina (1 eq) se trata con un alcohol o fenol de peso molecular mayor (2 eq) y carbonato de potasio en *N*,*N*-dimetilformamida a temperatura ambiente. La reacción se somete a tratamiento posterior extractivo para dar el producto de la reacción de sustitución. El grupo nitro luego se reduce con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono 10% en tetrahidrofurano a 55 °C o con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. De manera alternativa, la reducción se realiza con hidrógeno en presencia de níquel Raney® en tetrahidrofurano. La purificación cromatográfica provee la amino-éter-piridina.

Método B3: S_NAr para introducir amina



Una solución de la halopiridina en tetrahidrofurano se trata con un exceso de amina. La mezcla de reacción se somete a tratamiento posterior extractivo. El grupo nitro luego se reduce con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono 10% en tetrahidrofurano a 55 °C. La purificación cromatográfica provee la bis-amino-piridina.

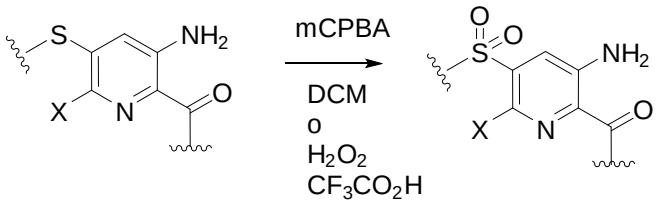
Método C1: oxidación de tioéter a sulfona con H_2O_2



El tioéter (1 eq) se disuelve en TFA, y la mezcla resultante se enfría a 0 °C. Luego, se agrega H_2O_2 (4 eq), y la mezcla se agita a 0

°C hasta haberse completado la reacción. Para el tratamiento posterior, la mezcla se diluye con una mezcla de AcOH en agua 1%. Se obtiene una suspensión que luego se filtra para dar un sólido. Este sólido se lava con una mezcla de AcOH/agua 1% y luego se lava con éter de petróleo. Después de secar en un horno de vacío, se obtiene un polvo que se usa sin modificaciones. De manera alternativa, el sólido de la reacción puede recogerse mediante filtración, se lava con agua, y se seca. La purificación adicional se realiza por cromatografía. En algunas instancias, la amina primaria se oxida a la unidad nitro correspondiente. El grupo nitro puede transformarse nuevamente en la amina usando los procedimientos de reducción descritos en el Método B2 o el Método B3.

Método C2: oxidación de tioéter a sulfona con mCPBA o peróxido de hidrógeno

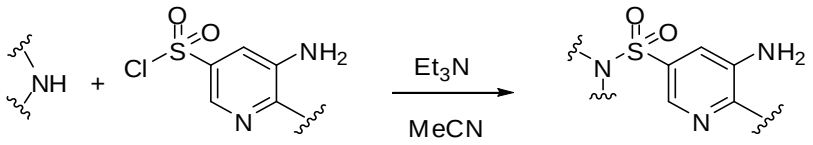


El tioéter (1 eq) se mezcla con *m*CPBA (2 eq) en DCM a 0 °C. Luego de 1 h, se agrega más *m*CPBA (2 eq) para completar la reacción. Luego, la mezcla se concentra, y el residuo crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

De manera alternativa, el tioéter se disuelve en ácido trifluoroacético y se trata con peróxido de hidrógeno 30% a entre 0

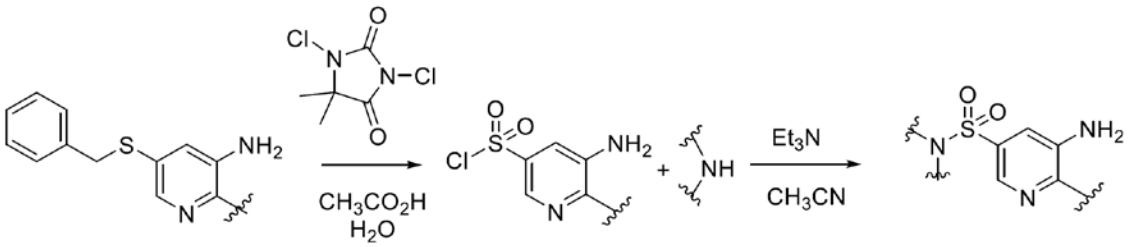
°C y temperatura ambiente hasta completarse la oxidación. El tratamiento posterior extractivo provee la sulfona.

Método D1: formación de sulfonamida



A una mezcla de la amina (1.5 eq) y Et_3N (4 eq) en acetonitrilo, se agrega el cloruro de sulfonilo (1 eq). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta haberse completado la reacción. El producto deseado se obtiene después de la purificación cromatográfica usando un gradiente desde éter de petróleo 100% hasta EtOAc 100%.

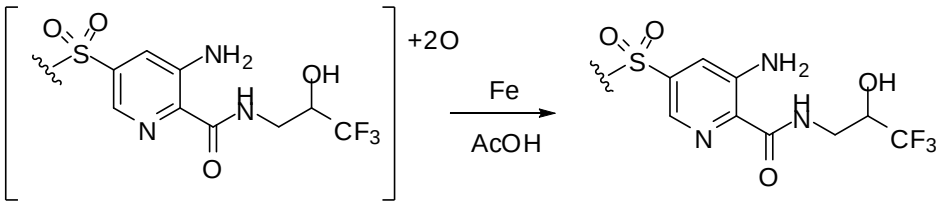
Método D2: formación de sulfonamida



Una mezcla del sulfuro de bencilo (1 eq), agua, y ácido acético en acetonitrilo se trata con 1,3-dicloro-1,5-dimetilhidantoína (2 eq) a una temperatura igual o menor a 0 °C durante 15-30 minutos. Luego, se agrega amina (3 eq) y trietilamina (4 eq) como una solución en acetonitrilo a una temperatura igual o menor a 0 °C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente con agitación continua durante 0.5-1 hora. Después de la concentración, la purificación se realiza por cormatografía flash en fase normal o

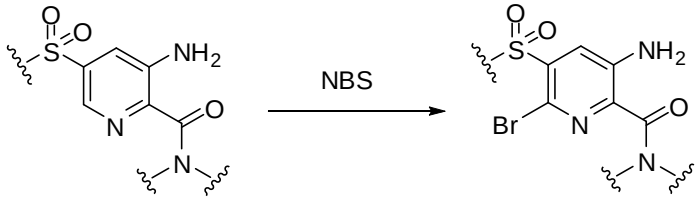
HPLC en fase reversa.

Método E1: reducción del subproducto oxidado con hierro



En algunos casos, se observa que durante el método de oxidación C1, se forma un subproducto oxidado. Por lo tanto, el material crudo obtenido por el método C1 se disuelve en AcOH y se agrega hierro (4 eq). La mezcla luego se calienta a 50 °C durante la noche. Luego, la mezcla se diluye con solución de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se concentran, y el residuo crudo resultante se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

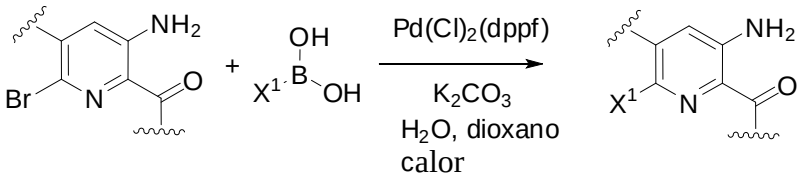
Método F1: bromación del anillo piridina con NBS



A una solución de 3-aminopiridina (1 eq) en MeCN o *N*,*N*-dimetilformamida se agrega NBS (1 eq). La mezcla resultante se agita a una temperatura entre temperatura ambiente y 45 °C durante la noche. Luego, la mezcla se agrega a agua o salmuera y se diluye con EtOAc o diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas después de la extracción se secan sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El residuo crudo obtenido se purifica por cromatografía

preparativa o cromatografía flash para dar el producto deseado.

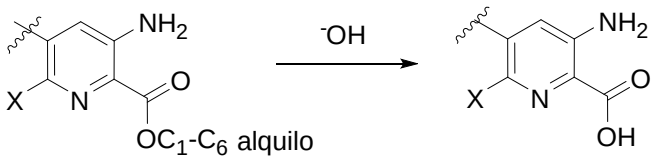
Método G1: acoplamiento de Suzuki



X^1 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; o ciclopropilo o fenilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados en forma independiente entre R^5.

A una solución de 3-amino-6-bromopiridina (1 eq) en una mezcla de dioxano/agua (4/1) o una mezcla de tetrahidrofurano/agua (10:0.1), se agrega K_2CO_3 (1,2 eq), $Pd(Cl)_2$(dppf) (0.05 eq) y borónico ácido (1.2 eq). La mezcla se calienta a 95 °C. La extracción con EtOAc provee una fracción orgánica que se concentra para dar un residuo crudo que se usa sin modificaciones. De manera alternativa, puede usarse Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3. El calentamiento puede realizarse en forma convencional o por irradiación de microondas.

Método H1: Formación de ácido a partir de hidrólisis de éster



El éster se trata con una base como por ejemplo, sin que esto

constituya limitación alguna, hidróxido de litio acuoso, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio en tetrahidrofurano, metanol, o una mezcla de los mismos a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. La mezcla de reacción puede acidificarse y luego extraerse con acetato de etilo. La concentración de la fracción orgánica provee el ácido carboxílico.

Compuesto 21: 3-amino-N-*[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida*

Se disolvió ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 4, 500 mg, 1.38 mmol) en NMP (10 mL) junto con HATU (580 mg, 1.52 mmol), trietilamina (580 µL, 4.14 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (CAS:2799-17-9, 114 mg, 1.52 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sistema de eluyentes: EtOAc/éter de petróleo 45/55) para dar el compuesto del título.

Compuesto 36: 3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-N-*[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida*

A una solución de ácido 3-amino-5-(4-fluorobencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 10, 17.4 g, 58.7 mmol) en NMP (130 mL), se agregó trietilamina (16.3 mL, 117 mmol) y (2*R*)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Int 19, 7.58 g, 58.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante algunos minutos, antes de

agregar HATU (en porciones, 22.32 g, 58.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se agregó a agua, y la suspensión obtenida se agitó enérgicamente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter diisopropílico. De esta manera, se obtuvo un sólido que luego se purificó por precipitación desde cloroformo/MeOH (para aproximadamente 10 g de material crudo se usaron 300 mL de cloroformo y 10 mL de MeOH), dando el compuesto del título.

Compuesto 39: 3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida

Se disolvió ácido 3-amino-5-cloropiridin-2-carboxílico (Int 2, 2 g, 11.6 mmol) en NMP (100 mL) junto con 1-amino-2-metil-propan-2-ol (CAS: 2854-16-2, 1.14 g, 12.8 mmol), trietilamina (3.56 mL, 25.6 mmol) y HATU (4.87 g, 12.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron, se concentró y el residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 95/5 a 50/50) para dar (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida de ácido 3-amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico.

Se mezcló (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida de ácido 3-amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico (150 mg, 0.62 mmol) con 3-fluorobencentiol (CAS: 2557-77-9, 156 µL, 1.85 mmol) y DBU (280 µL, 1.85 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla resultante se agitó

durante 72 h a 65 °C. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La concentración de las fracciones orgánicas combinadas provee (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida de ácido 3-amino-5-(3-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico cruda que se usó sin modificaciones.

Se mezcló (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida de ácido 3-amino-5-(3-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (0.62 mmol) con *m*CPBA (210 mg, 1.24 mmol) en diclorometano a 0 °C y luego se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró hasta secar. El compuesto se purificó mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto del título.

Compuesto 70: 3-amino-N-*[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida*

Se disolvió ácido 3-amino-5-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 5, 26.6 g, 76.9 mmol) en NMP (530 mL) junto con HATU (32.2 g, 84.6 mmol), trietilamina (21.4 mL, , 154 mmol) y (*R*)-1-amino-3-metoxi-propan-2-ol (Int 14, 11.9 g, 84.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua para dar una suspensión. El precipitado se recogió mediante filtración. La fase acuosa restante se extrajo con EtOAc. Las fracciones en EtOAc se concentraron, y el residuo crudo resultante se purificó junto con el precipitado obtenido de la filtración. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo/EtOAc (60/40 a 40/60) para dar el compuesto del título.

Compuesto 77: (3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona

A una solución de azetidin-3-ol (CAS:45347-82-8, 11 mg, 0.1 mmol) en NMP (0.5 mL) y trietilamina (0.28 µL, 0.2 mmol) se agregó ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 6, 38 mg, 0.1 mmol) y HATU (38 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se agregó a agua, se lavó con agua, éter de petróleo y éter diisopropílico. El sólido se colocó en agua/éter diisopropílico y se sonicó, se filtró, y se lavó nuevamente una vez con éter diisopropílico y éter de petróleo. El sólido se secó en horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título.

Compuesto 84: 3-amino-5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-N-*(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida*

Se mezcló 4,4-difluoropiperidina (CAS: 21987-29-1, 47 µL, 0.54 mmol) y trietilamina (150 µL, 1.08 mmol) en acetonitrilo (1 mL). Se agregó cloruro de 5-amino-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilcarbamoil)-piridin-3-sulfonilo (Int 9, 0.18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó acetato de etilo y agua, y las fases se separaron. Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía (gradiente de eluyentes desde éter de petróleo 100% hasta EtOAc 100%) para dar el compuesto del título.

Compuesto 85: (3-amino-5-{[2-

(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona

A una solución de 3-(trifluorometil)-azetidin-3-ol (sal de HCl, CAS:848192-96-1, 23 mg, 0.13 mmol) en NMP (1 mL) y trietilamina (0.35 µL, 0.26 mmol), se agregó ácido 3-amino-5-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 11, 45 mg, 0.13 mmol) y HATU (47 mg, 0.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agregó a agua, se sonicó y se filtró. El sólido se colocó nuevamente en agua, se sonicó y se filtró, y se lavó con agua y éter de petróleo. Se extrajo el material filtrado y el sólido con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secar. El compuesto se purificó mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto del título.

Compuesto 91: (3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona

Se disolvió ácido 3-amino-5-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 5, 300 mg, 0.867 mmol) en NMP (5 mL) junto con HATU (362 mg, 0.953 mmol), trietilamina (266 µL, 1.906 mmol) y 3-hidroxi-3-metilazetidina (sal de HCl, CAS:124668-46-8, 119 mg, 0.953 mmol). La mezcla se agitó durante la noche bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua para dar una suspensión. El precipitado se recogió mediante

filtración y se secó en un horno de vacío a 50 °C. El compuesto se purificó sobre sílice usando éter de petróleo/EtOAc (50/50 a 0/100) para dar el compuesto del título.

Compuesto 98: 3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-N-*[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida*

Se disolvió ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 7, 400 mg, 1.10 mmol) en NMP (4 mL) junto con HATU (460 mg, 1.21 mmol), trietilamina (337 µL, 2.42 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (CAS:2799-17-9, 91 mg, 1.21 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua para dar una suspensión. El precipitado se recogió mediante filtración. El precipitado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo/EtOAc (100/0 a 40/60) para dar el compuesto del título.

Compuesto 201: 3-amino-N-*[2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida*

Se disolvió ácido 3-amino-5-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 5, 500 mg, 1.46 mmol) en NMP (5 mL) junto con HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (609 mg, 1.60 mmol), trietilamina (446 µL, 3.20 mmol) y 1-amino-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propan-2-ol (Int 15, 277 mg, 1.10 mmol). Luego de

agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo/EtOAc (100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título.

Compuesto 211: 3-amino-5-{metil[4-(trifluorometil)bencil]sulfamoil}-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida

Se diluyó cloruro de 5-amino-6-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilcarbamoil)-piridin-3-sulfonilo (Int 9, 0.27 mmol, en una solución de AcOH, agua y acetonitrilo) en una mezcla acetonitrilo (0.17 mL) y trietilamina (0.48 mmol, 67 µL). Luego, se agregó *N*-metil-1-(4-trifluorometil)fenil)metanamina (CAS: 90390-11-7, 0.81 mmol, 154 mg). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto del título.

Compuesto 224: 3-amino-N-*(3*-tert-*butoxi-2-hidroxipropil)-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida*

Se disolvió ácido 3-amino-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 7, 150 mg, 0.395 mmol) en NMP (2 mL) junto con HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (330 mg, 0.434 mmol), trietilamina (141 µL, 0.878 mmol) y 1-amino-3-*tert*-butoxi-propan-2-ol (Int 17, 64 mg, 0.434 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con

agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto del título.

Compuesto 236: 3-amino-N-*(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-{[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida*

Se disolvió (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico (Int 8, 200 mg, 0.61 mmol) en DMA (1.20 mL) y DBU (273 µL, 0.18 mmol) y se agregó 3-(trifluorometoxi)tiofenol (CAS: 220239-66-7, 196 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C durante 72 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron para dar (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 3-amino-5-(3-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico que se usó sin modificaciones en el siguiente paso.

Se agregó TFA (1.7 mL) por goteo a (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 3-amino-5-(3-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (0.61 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de agregar H_2O_2 (230 µL, 4.2 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con solución de $NaHCO_3$ hasta alcanzarse pH = 8. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secar. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto del título.

Compuesto 244: 3-amino-5-(fenilsulfonil)-N-*(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida*

Se disolvió (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico (Int 8, 200 mg, 0.61 mmol) en DMA (1.20 mL), y luego se agregó DBU (273 µL, 0.18 mmol) y tiofenol (CAS108-98-5, 76 µL, 0.73 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C durante 72 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron para dar (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 3-amino-5-fenilsulfanil-piridin-2-carboxílico que se usó sin modificaciones en el siguiente paso.

Se agregó TFA (1.7 mL) por goteo a (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 3-amino-5-fenilsulfanil-piridin-2-carboxílico (0.61 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de agregar H_2O_2 (230 µL, 4.2 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con solución de $NaHCO_3$ hasta alcanzarse pH = 8. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secar. El material crudo obtenido se usó sin modificaciones en el siguiente paso.

Se agregó hierro metálico (22 mg, 0.4 mmol) al material crudo en AcOH (1 mL). La mezcla se agitó durante la noche a 50 °C en un tubo sellado. La mezcla se diluyó con solución de $NaHCO_3$ hasta alcanzarse pH = 8. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secar. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto del título.

Compuesto 255: [3-amino-5-(fenilsulfonil)piridin-2-il][3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona

Se disolvió ácido 3-amino-5-bencenosulfonil-piridin-2-carboxílico (Int 12, 200 mg, 0.72 mmol) en NMP (4 mL) junto con HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio) (301 mg, 0.79 mmol), trietilamina (221 µL, 1.58 mmol) y 3-(trifluorometil)azetidin-3-ol (sal de HCl, CAS:848192-96-1, 141 mg, 0.791 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua para dar una suspensión. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se purificó usando cromatografía en columna (gradiente de eluyentes desde éter de petróleo 100% hasta EtOAc 100%) para dar el compuesto del título.

Compuesto 256 : {3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-il}[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona

A una solución de 3-(trifluorometil)-azetidin-3-ol (sal de HCl, CAS:848192-96-1, 172 mg, 0.97 mmol) en NMP (6 mL) y trietilamina (0.25 mL, 1.76 mmol), se agregó ácido 3-amino-5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 18, 260 mg, 0.88 mmol) y HATU (369 mg, 0.97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se agregó a agua, y el

precipitado se recogió mediante filtración. El residuo se trituró con agua y éter diisopropílico. Se agregó agua para obtener una suspensión. La suspensión se secó durante la noche por congelamiento para dar el compuesto del título.

Compuesto 259: 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-N-*[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida*

Una mezcla de metiléster de ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoro-piridin-2-carboxílico (Intermediario 21, 249 mg, 1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0.05 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (CAS: 1765-93-1, 168 mg, 1.2 mmol) y K_2CO_3 (166 mg, 1.2 mmol) en dioxano/H_2O (4mL/1mL) se calentó a 95 °C en un vial cerrado (purgado con N_2). Luego, la mezcla se agregó sobre agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar metiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-6-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico.

Se mezcló metiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-6-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico (211 mg, 0.8 mmol) en DMA con 4-fluorobencenotiol (CAS: 371-42-6, 102 mg, 0.8 mmol) y DBU (122µL, 0.8 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 145 °C durante 45 minutos. La dilución con agua y extracción con EtOAc proveen metiléster de ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico.

Se hidrolizó metiléster de ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (0.1 mmol) en una mezcla de

THF/H_2O (1 mL/0.2 mL) usando LiOH a 45 °C. Después de agitar durante la noche, se obtuvo ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico acidificando la mezcla hasta pH = 3 y extrayendo con EtOAc. La concentración dio el producto crudo que se usó sin modificaciones.

Se disolvió ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-carboxílico (0.1 mmol) en TFA (1 mL) junto con H_2O_2 (34 µL, 0.4 mmol) a 0 °C. Una vez completa la reacción, la mezcla se agregó a agua y el precipitado resultante se recogió para dar ácido 3-amino-5-(4-fluoro-bencenosulfonil)-6-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico crudo que se usó sin modificaciones.

Se disolvió ácido 3-amino-5-(4-fluoro-bencenosulfonil)-6-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico (0.1 mmol) en NMP junto con HATU (38 mg, 0.1 mmol), Et_3N (28 µL, 0.2 mmol) y (2*R*)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Intermediario 19, 17 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, después de lo cual se purificó mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto del título.

Compuesto 260: 3-amino-6-ciclopropil-N-*(2-hidroxietil)-5-(fenilsulfonil)piridin-2-carboxamida*

Una mezcla de metiléster de ácido 3-amino-6-bromo-5-fluoro-piridin-2-carboxílico (Intermediario 21, 200 mg, 0.8 mmol), tiofenol (CAS: 108-98-5, 88 mg, 0.8 mmol) y K_2CO_3 (332 mg, 2.4 mmol) en 3 mL de DMA se calentó a 100 °C durante 2.5 h. La mezcla se vertió sobre 10 mL de agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. Después de la adición de agua, se formó un precipitado. Se recogió

mediante filtración para dar metiléster de ácido 3-amino-6-bromo-5-fenilsulfanil-piridin-2-carboxílico que se usó sin modificaciones.

A una mezcla de THF y agua (7 mL, 10:0.1) se agregó metiléster de ácido 3-amino-6-bromo-5-fenilsulfanil-piridin-2-carboxílico (235 mg, 0.69 mmol), ácido ciclopropilborónico (301 mg, 3.46 mmol), Cs_2CO_3 (674 mg, 2.07 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (56 mg, 0.069 mmol) y se calentó en reactor de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de sílice (DCM, luego EtOAc) y se concentró al vacío para dar 100 mg de ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-fenilsulfanil-piridin-2-carboxílico crudo que se usó en el paso siguiente.

Se disolvió ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-fenilsulfanil-piridin-2-carboxílico (125 mg, 0.35 mmol) en 2 mL de TFA a 0 °C. Se agregó H_2O_2 (0.14 mL, 1.4 mmol; 30% en H_2O), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió sobre 5 mL de agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró para dar ácido 3-amino-5-bencenosulfonil-6-ciclopropil-piridin-2-carboxílico que se usó en el siguiente paso sin modificaciones.

Se disolvió ácido 3-amino-5-bencenosulfonil-6-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (50 mg, 0.13 mmol), 2-aminoetanol (CAS: 141-43-5 , 8 mg, 0.13 mmol) y HATU (49 mg, 0.13 mmol) en 1 mL de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se agregó 4-metilmorfolina (43 µL, 0.39 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL). El extracto

orgánico se lavó con solución saturada de NH_4Cl (5 mL), se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título que se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa.

Compuesto 261: 3-amino-5-(ciclopentanesulfonil)-6-(4-fluorofenil)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo (20 mg, 0.076 mmol, Intermediario 26), ciclopentanotiol (11.60 mg, 0.114 mmol) y K_2CO_3 (20.92 mg, 0.151 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (0.5 mL) se calentó a 100 °C durante 90 minutos y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con *tert*-butilmetiléter (30 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), agua (15 mL), y salmuera. La fracción orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 3-amino-5-(ciclopentilsulfanil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo. LC/MS (ESI+) *m/z* 347 $(M+H)^+$.

Una solución de 3-amino-5-(ciclopentilsulfanil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo (26.3 mg, 0.076 mmol) en tetrahidrofurano (1.5 mL) se diluyó con metanol (1.5 mL), se trató con NaOH 1 M (0.5 mL) y se agitó a 55 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se trató con solución de ácido cítrico 2% (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (dos veces, 25 mL y 25 mL). Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar ácido 3-amino-5-(ciclopentilsulfanil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (45 mg,

0.135 mmol, 178% de rendimiento) que contenía ciclopentanotiol del paso previo. ^{1}H RMN (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.54 (ddd, *J* = 8.3, 5.2, 2.5 Hz, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 2.13 (dt, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 2H), 1.82 – 1.56 (m, 6H); MS (ESI+) *m/z* 333 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 331 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-5-(ciclopentilsulfanil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (45 mg, 0.135 mmol) en ácido trifluoroacético (1 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con peróxido de hidrógeno 30% (55.3 µL, 0.542 mmol), se agitó durante 30 minutos, se trató con más peróxido de hidrógeno 30% (55.3 µL, 0.542 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se trató con más peróxido de hidrógeno 30% (55.3 µL, 0.542 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con solución acuosa de $NaHSO_3$ 10%, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 mL), y se lavó con una mezcla 5:1 de solución de $NaHSO_4$ 10%: solución de Na_2SO_3 10%. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar ácido 3-amino-5-(ciclopentanesulfonil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (31 mg, 0.085 mmol, 62.8% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.15 (br s, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 1.90 – 1.45 (m, 8H); MS (ESI+) *m/z* 365 $(M+H)^+$.

Una solución de ácido 3-amino-5-(ciclopentanesulfonil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (31 mg, 0.085 mmol),

hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (48.5 mg, 0.128 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (12.78 mg, 0.170 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se trató con trietilamina (35.6 µL, 0.255 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con *tert*-butilmetiléter (30 mL) y se lavó con H_2O (15 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con *tert*-butilmetiléter (15 mL). Las fases en *tert*-butilmetiléter combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 25 a 100% para dar el compuesto del título, 3-amino-5-(ciclopentanesulfonil)-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida (18 mg, 0.043 mmol, 50.2% de rendimiento).

Compuesto 262: 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-hidroxietil)sulfonil]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo (20 mg, 0.076 mmol, Intermediario 26), 2-mercaptoetanol (11.83 mg, 0.151 mmol) y K_2CO_3 (20.92 mg, 0.151 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (0.5 mL) se calentó a 100 °C durante 15 minutos y luego se enfrió. La mezcla se diluyó con *tert*-butilmetiléter (30 mL) y se lavó en forma secuencial con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), agua (15 mL), y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-hidroxietil)sulfanil]piridin-2-carboxilato de metilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.15 – 7.04 (m,

2H), 6.99 (s, 1H), 5.81 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 323 $(M+H)^+$.

Una solución de 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-hidroxietil)sulfanil]piridin-2-carboxilato de metilo (24.50 mg, 0.076 mmol) en ácido trifluoroacético (2 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con peróxido de hidrógeno 30% (31.1 µL, 0.304 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se trató con más peróxido de hidrógeno 30% (31.1 µL, 0.304 mmol), se agitó durante 1 hora, se trató con peróxido de hidrógeno 30% (31.1 µL, 0.304 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó en forma secuencial con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, solución acuosa de Na_2SO_3 10%, y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como una mezcla de 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-hidroxietil)sulfonil]piridin-2-carboxilato de metilo y el éster de ácido trifluoroacético correspondiente, 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-({2-[(trifluoroacetil)oxi]etil}sulfonil)piridin-2-carboxilato de metilo. MS (ESI+) *m/z* 355 $(M+H)^+$.

Una solución de 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-hidroxietil)sulfonil]piridin-2-carboxilato de metilo y 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-({2-[(trifluoroacetil)oxi]etil}sulfonil)piridin-2-carboxilato de metilo en tetrahidrofurano (1.5 mL) se diluyó con metanol (1.5 mL), se trató con solución de NaOH 1 M (0.5 mL), se agitó a 55 °C durante 45 minutos, se trató con etanol (1 mL) y más NaOH 1 M (1 mL) y se calentó a 100 °C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a

temperatura ambiente y se acidificó (pH < 1) por adición por goteo de H_2SO_4 concentrado, se calentó a 60 °C durante 30 minutos y se calentó a 105 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el pH se ajustó a ~3 por adición de NaOH 0.2 M y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-hidroxietil)sulfonil]piridin-2-carboxílico. MS (ESI+) *m/z* 341 $(M+ H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 339 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-hidroxietil)sulfonil]piridin-2-carboxílico (15 mg, 0.044 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (25.1 mg, 0.066 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (6.62 mg, 0.088 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se trató con trietilamina (18.43 µl, 0.132 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con *tert*-butilmetiléter (30 mL) y se lavó con H_2O (15 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con *tert*-butilmetiléter (2 × 15 mL). Las fases en *tert*-butilmetiléter combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [acetato de etilo:etanol 9:1] en acetato de etilo 50 a 100%. El producto luego se secó bajo vacío a 70 °C durante 2 horas para dar el compuesto del título, 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-hidroxietil)sulfonil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida (8.5

mg, 0.021 mmol, 48.5% de rendimiento).

Compuesto 263: 3-amino-5-(etilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo (22 mg, 0.083 mmol, Intermediario 26), etanotiol (30.8 µL, 0.416 mmol) y K_2CO_3 (23.01 mg, 0.167 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (0.5 mL) se calentó a 100 °C durante 90 minutos y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con *tert*-butilmetiléter (30 mL) y se lavó en forma secuencial con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), agua (15 mL), y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 3-amino-5-(etilsulfanil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.86 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 307 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 305 $(M-H)^-$.

Una solución de 3-amino-5-(etilsulfanil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo (25.4 mg, 0.083 mmol) en tetrahidrofurano (1.5 mL) se diluyó con metanol (1.5 mL), se trató con NaOH 1 M (0.5 mL), se calentó a 55 °C durante 1 hora, se enfrió, se trató con ácido cítrico 10% (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase en acetato de etilo se aisló, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar ácido 3-amino-5-(etilsulfanil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (25 mg, 0.086 mmol, 103% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 – 7.52 (m,

2H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 2.90 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 293 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 291 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-5-(etilsulfanil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (25 mg, 0.086 mmol) en ácido trifluoroacético (1 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con peróxido de hidrógeno 30% (34.9 µL, 0.342 mmol), se agitó durante 30 minutos, se trató con más peróxido de hidrógeno 30% (34.9 µL, 0.342 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (~30 mL) y agua (~15 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con solución acuosa de $NaHSO_3$ 10% (~15 mL) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar ácido 3-amino-5-(etilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxílico como una sal de ácido trifluoroacético (40 mg, 0.091 mmol, 107% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 2.82 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 325 $(M+H)^+$.

Una solución de ácido 3-amino-5-(etilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxílico (27.9 mg, 0.086 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (98 mg, 0.258 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (19.38 mg, 0.258 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se trató con trietilamina (59.9 µL, 0.430 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (30 mL) y agua (~15 mL). Las fases se separaron,

y la fase acuosa se extrajo con *tert*-butilmetiléter (15 mL). Las fases en *tert*-butilmetiléter combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25 a 100% acetato de etilo en heptano, luego se sometió nuevamente a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [CH_2Cl_2: acetato de etilo 1:1] en [CH_2Cl_2:acetato de etilo 9:1] 0 a 100% para dar el compuesto del título, 3-amino-5-(etilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida (10.5 mg, 0.028 mmol, 32.0% de rendimiento).

Compuesto 264: 3-amino-6-(4-fluorofenil)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-(propan-2-ilsulfonil)piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo (20 mg, 0.076 mmol, Intermediario 26), 2-propanotiol (28.8 mg, 0.378 mmol) y K_2CO_3 (31.4 mg, 0.227 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (0.5 mL) se calentó a 100 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió, se diluyó con *tert*-butilmetiléter (30 mL) y se lavó en forma secuencial con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), agua (15 mL), y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-carboxilato de metilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.32 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI+) *m/z* 321 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 319 $(M-H)^-$.

Una solución de 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-(propan-2-

ilsulfanil)piridin-2-carboxilato de metilo (0.024 g, 0.076 mmol) en tetrahidrofurano (1.5 mL) se diluyó con metanol (1.5 mL), se trató con NaOH 1 M (0.5 mL), se calentó a 55 °C durante 15 minutos, se enfrió, se diluyó con agua (15 mL), se acidificó con HCl 1 M (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró para dar ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-carboxílico. MS (ESI+) *m/z* 307 $(M+ H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 305 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-(propan-2-ilsulfanil)piridin-2-carboxílico (0.023 g, 0.076 mmol) en ácido trifluoroacético (1 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con solución de peróxido de hidrógeno 30% (0.031 mL, 0.304 mmol), se agitó durante 1 hora, se trató con más solución de peróxido de hidrógeno 30% (0.031 mL, 0.304 mmol), y se agitó durante 4 horas. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (~30 mL) y agua (~15 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-(propan-2-ilsulfonil)piridin-2-carboxílico como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.59 (ddt, *J* = 8.3, 5.2, 2.9 Hz, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 5.49 (br s, 4H), 2.62 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS (ESI+) *m/z* 339 $(M+ H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 337 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-(propan-2-ilsulfonil)piridin-2-carboxílico (29.1 mg, 0.086 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-

1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (98 mg, 0.258 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (19.38 mg, 0.258 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se trató con trietilamina (59.9 µL, 0.430 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (30 mL) y agua (~15 mL). Las fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo con *tert*-butilmetiléter (15 mL). Las fases en *tert*-butilmetiléter combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 25 a 100% para dar el compuesto del título, 3-amino-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-(propan-2-ilsulfonil)piridin-2-carboxamida (16 mg, 0.040 mmol, 47.0% de rendimiento).

Compuesto 265: 3-amino-6-(4-fluorofenil)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de metilo (20 mg, 0.076 mmol, Intermediario 26), 2-metoxietanotiol (34.9 mg, 0.378 mmol) y K_2CO_3 (31.4 mg, 0.227 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (0.5 mL) se calentó a 100 °C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió, se diluyó con *tert*-butilmetiléter (30 mL) y se lavó en forma secuencial con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), agua (15 mL), y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-(propan-2-ilsulfonil)piridin-2-carboxílico. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.80

(br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 337 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 335 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-(propan-2-ilsulfonil)piridin-2-carboxílico (0.026 g, 0.076 mmol) en tetrahidrofurano (1.5 mL) se diluyó con metanol (1.5 mL), se trató con NaOH 1 M (~0.5 mL), se calentó a 50 °C durante 10 minutos, se calentó a 55 °C durante 25 minutos, se enfrió, se diluyó con agua (15 mL), se acidificó con HCl 1 M (~2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró para dar ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoxietil)sulfanil]piridin-2-carboxílico. MS (ESI+) *m/z* 321 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 319 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoxietil)sulfanil]piridin-2-carboxílico (0.024 g, 0.076 mmol) en ácido trifluoroacético (1 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con solución de peróxido de hidrógeno 30% (0.031 mL, 0.304 mmol), se agitó durante 1 hora, se trató con más solución de peróxido de hidrógeno 30% (0.031 mL, 0.304 mmol), se agitó durante 4 horas, se trató con más solución de peróxido de hidrógeno 30% (0.062 mL, 0.608 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (~30 mL) y agua (~15 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoxietil)sulfonil]piridin-2-carboxílico como una sal de ácido trifluoroacético.. ^{1}H RMN (501

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 3.49 – 3.45 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 355 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 353 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoxietil)sulfonil]piridin-2-carboxílico (30.5 mg, 0.086 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (98 mg, 0.258 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (19.38 mg, 0.258 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se trató con trietilamina (59.9 µL, 0.430 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (30 mL) y agua (~15 mL). Las fases se separaron, y la fracción acuosa se extrajo con *tert*-butilmetiléter (15 mL). Las fases en *tert*-butilmetiléter combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 25 a 100% para dar el compuesto del título, 3-amino-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]piridin-2-carboxamida (9.2 mg, 0.022 mmol, 26.0% de rendimiento).

Compuesto 266: 3-amino-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-{[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida

Se disolvió 3-amino-5-(bencilsulfanil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida (64 mg, 0.20 mmol, Intermediario 23), agua (50 ìL) y ácido acético (30 ìL) en acetonitrilo (1.0 mL), se enfrió por debajo de -10 °C y se trató lentamente con 1,3-dicloro-1,5-

dimetilhidantoína sólida (79 mg, 0.40 mmol) para dar una suspensión amarilla que se agitó durante quince minutos para dar el intermediario cloruro de sulfonilo. Esta mezcla fría se agregó a una solución de (*S*)-2-metilpirrolidina (61 ìL, 0.60 mmol) y trietilamina (112 ìL, 0.80 mmol) en acetonitrilo (700 ìL), también enfriada en el baño a -10 °C, enjuagando con acetonitrilo (300 ìL). Luego la mezcla de reacción se retiró del baño y se agitó a temperatura ambiente durante una hora antes de concentrarse y someterse a cromatografía sobre sílice (*tert*-butilmetiléter en CH_2Cl_2/heptano 1:1 50 a 80%) para dar el compuesto del título (44 mg).

Compuesto 267: 3-amino-5-[(4-fluorobencil)sulfamoil]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida

Se disolvió 3-amino-5-(bencilsulfanil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida (64 mg, 0.20 mmol, Intermediario 23), agua (50 ìL) y ácido acético (30 ìL) en acetonitrilo (1.0 mL), se enfrió por debajo de -10 °C y se trató lentamente con 1,3-dicloro-1,5-dimetilhidantoína sólida (79 mg, 0.40 mmol) para dar una suspensión amarilla que se agitó durante quince minutos para dar el intermediario cloruro de sulfonilo. Esta mezcla fría se agregó a una solución de 4-fluorobencilamina (69 ìL, 0.60 mmol) y trietilamina (112 ìL, 0.80 mmol) en acetonitrilo (700 ìL), también enfriada en el baño a -10 °C, enjuagando con acetonitrilo (300 ìL). Luego la mezcla de reacción se retiró del baño y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse y someterse a cromatografía sobre sílice (acetato de etilo en CH_2Cl_2/heptano 1:3 30

a 40%) para dar un material impuro, que se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa en una columna Waters Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso 0.1% 20 a 50% para dar el compuesto del título (28 mg).

Compuesto 268: 3-amino-5-{[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida

Se disolvió 3-amino-5-(bencilsulfanil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida (64 mg, 0.20 mmol, Intermediario 23), agua (50 ìL) y ácido acético (30 ìL) en acetonitrilo (1.0 mL), se enfrió por debajo de -10 °C y se trató lentamente con 1,3-dicloro-1,5-dimetilhidantoína sólida (79 mg, 0.40 mmol) para dar una suspensión amarilla que se agitó durante quince minutos para dar el intermediario cloruro de sulfonilo. Esta mezcla fría se agregó a una solución de pirrolidin-2-ilmetanol racémico (62 ìL, 0.60 mmol) y trietilamina (112 ìL, 0.80 mmol) en acetonitrilo (700 ìL), también enfriada en el baño a -10 °C, enjuagando con acetonitrilo (300 ìL). Luego la mezcla de reacción se retiró del baño y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse y filtrarse a través de sílice con acetato de etilo. El material filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso 0.1% 20 a 50% para dar un residuo que se sometió nuevamente a cromatografía sobre sílice (acetato de etilo/heptano 2:1 luego acetato de etilo 100%) para dar el compuesto del título (10 mg).

Compuesto 269: 3-amino-5-[(4-fluorobencil)(metil)sulfamoil]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida

Se disolvió 3-amino-5-(bencilsulfanil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida (64 mg, 0.20 mmol, Intermediario 23), agua (50 ìL) y ácido acético (30 ìL) en acetonitrilo (1.0 mL), se enfrió a aproximadamente -10 °C, y se trató lentamente con 1,3-dicloro-1,5-dimetilhidantoína sólida (79 mg, 0.40 mmol) para dar una suspensión amarilla que se agitó más de quince minutos para dar el intermediario cloruro de sulfonilo. Esta mezcla fría se agregó a una solución de 4-fluorobencil(metil)amina (79 ìL, 0.60 mmol) y trietilamina (112 ìL, 0.80 mmol) en acetonitrilo (700 ìL), también enfriada en el baño a -10 °C, enjuagando con acetonitrilo (300 ìL). Luego la mezcla de reacción se retiró del baño y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse y filtrarse a través de sílice con acetato de etilo. El material filtrado se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Sunfire™ C8 (30 ×150 mm) con un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso 0.1% 40 a 70% para dar el compuesto del título (30 mg).

Compuesto 270: 3-amino-5-{[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}-N-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]piridin-2-carboxamida

Se calentó 3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxilato de etilo (63 mg, 0.20 mmol, Intermediario 24), 2-amino-*N*-isopropilacetamida (37 mg, 0.32 mmol), 1,2,4-triazolida de sodio (20 mg, 0.20 mmol [grado técnico 90%]) y bromuro de

tetrabutilamonio (32 mg, 0.1 mmol) a 90 °C en dioxano anhidro (500 ìL) durante la noche. La suspensión se llevó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se colocó sobre sílice para someterse a cromatografía (acetato de etilo/diclorometano 5 a 25%); las fracciones mixtas se sometieron nuevamente a cromatografía de manera similar para dar el compuesto del título (52 mg).

Compuesto 271: 1-[(3-amino-5-{[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-il)carbonil]azetidin-3-carboxamida

Se calentó 3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxilato de etilo (47 mg, 0.15 mmol, Intermediario 24), azetidin-3-carboxamida (23 mg, 0.23 mmol), 1,2,4-triazolida de sodio (15 mg, 0.15 mmol [grado técnico 90%]) y bromuro de tetrabutilamonio (24 mg, 0.074 mmol) a 90 °C en dioxano anhidro (400 ìL) durante la noche. La suspensión se llevó a temperatura ambiente y se colocó sobre sílice para someterse a cromatografía (acetato de etilo/heptano 2:1, luego acetonitrilo/acetato de etilo 0 a 40%) para dar el compuesto del título (27 mg).

Compuesto 272: (3-amino-5-{[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona

Se calentó 3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxilato de etilo (47 mg, 0.15 mmol, Intermediario 24), clorhidrato de 3-azetidinol (17 mg, 0.16 mmol), 1,2,4-triazolida de sodio (15 mg, 0.15 mmol [grado técnico 90%]) y bromuro de tetrabutilamonio (24 mg, 0.074 mmol) a 90 °C en dioxano anhidro (400 ìL) durante la noche. Se agregó DBU (23.5 ìL, 0.16 mmol) y se

reinició el calentamiento durante otro día. La suspensión se llevó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se colocó sobre sílice para someterse a cromatografía (acetato de etilo/heptano 2:1, luego acetato de etilo) para dar un material muy impuro que se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa en una columna Waters Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso 0.1% 20 a 50% para dar el compuesto del título (2 mg).

Compuesto 273: 3-amino-N-(3-fluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida

Una solución de ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 4, 100 mg, 0.276 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (210 mg, 0.552 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1.3 mL) se trató con trietilamina (192 µL, 1.380 mmol), se agitó durante 30 minutos, se trató con una solución de clorhidrato de 1-amino-3-fluoropropan-2-ol (53.6 mg, 0.414 mmol, Intermediario 29) en *N*,*N*-dimetilformamida (0.5 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (50 mL) y agua (~30 mL). Las fases se separaron, y la fase en *tert*-butilmetiléter se lavó en forma secuencial con agua (30 mL) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 25 a 100% y luego se sometió a cromatografía nuevamente sobre gel de

sílice eluyendo con un gradiente de [CH_2Cl_2:acetato de etilo 1:1] en [CH_2Cl_2:acetato de etilo 9:1] 0 a 100% para dar el compuesto del título (87 mg, 0.199 mmol, 72.1% de rendimiento).

Compuesto 274 : 3-amino-6-ciclopropil-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-6-ciclopropil-5-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo (46 mg, 0.219 mmol, Intermediario 27), 4-fluorotiofenol (28.0 mg, 0.219 mmol) y K_2CO_3 (60.5 mg, 0.438 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (0.5 mL) se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, se diluyó con *tert*-butilmetiléter (30 mL) y se lavó en forma secuencial con solución de HCl 1 M (10 mL) agua (15 mL) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), se diluyó con metanol (1 mL), se trató con NaOH 1 M (0.5 mL) y se calentó a 55 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO4), se filtró y se concentró para dar ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-[(4-fluorofenil)sulfanil]piridin-2-carboxílico. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.78 (br s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.50 (br s, 2H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 1.03 – 0.92 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 305 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 303 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-[(4-fluorofenil)sulfanil]piridin-2-carboxílico (38.9 mg, 0.128 mmol) en ácido trifluoroacético (0.8 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con peróxido

de hidrógeno 30% (52.2 µL, 0.511 mmol), y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se diluyó con agua (5 mL), se basificó con NaOH 1 M, y luego se llevó hasta pH ~3 por adición por goteo de solución de ácido cítrico 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-carboxílico. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 5.22 (br s, 2H), 2.60 (tt, *J* = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 0.87 – 0.82 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 386 $(M+ H)^+$.

Una solución de ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-carboxílico (43.1 mg, 0.128 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (146 mg, 0.384 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (28.8 mg, 0.384 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se trató con trietilamina (89 µL, 0.640 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (30 mL) y agua (~15 mL). La fase en *tert*-butilmetiléter se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos y luego se sometió a cromatografía nuevamente sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter dietílico en heptanos 50 a 100% y luego se sometió a cromatografía nuevamente sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en [CH_2Cl_2:acetato de etilo 9:1]

0 a 100% para dar el compuesto del título, 3-amino-6-ciclopropil-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida (18 mg, 0.046 mmol, 35.7% de rendimiento).

Compuesto 275: 3-amino-6-ciclopropil-5-(etilsulfonil)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-6-ciclopropil-5-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo (22 mg, 0.105 mmol, Intermediario 27), etanotiol (13 mg, 0.21 mmol) y K_2CO_3 (28.9 mg, 0.209 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (0.5 mL) se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, se diluyó con *tert*-butilmetiléter (30 mL), se lavó en forma secuencial con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), agua (15 mL) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 3-amino-6-ciclopropil-5-(etilsulfanil)piridin-2-carboxilato de metilo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.73 (s, 1H), 5.58 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.95 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.08 (tt, *J* = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.00 – 0.87 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 253 $(M+ H)^+$.

Una solución de 3-amino-6-ciclopropil-5-(etilsulfanil)piridin-2-carboxilato de metilo (0.105 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se diluyó con metanol (1 mL), se trató con NaOH 1 M (0.5 mL) y se calentó a 55 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y para dar ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-(etilsulfanil)piridin-2-carboxílico. ^{1}H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$) δ ppm 6.78 (s, 1H), 5.64 (br s, 2H), 2.97 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.01 – 0.87 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 239 $(M+ H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 237 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-(etilsulfanil)piridin-2-carboxílico (14.5 mg, 0.061 mmol) en ácido trifluoroacético (0.4 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con peróxido de hidrógeno 30% (24.86 µL, 0.243 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se agregó más solución de peróxido de hidrógeno 30% (0.012 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (5 mL), y la mezcla resultante se basificó con NaOH 1 M, y luego se llevó hasta pH ~3 por adición por goteo de solución acuosa de ácido cítrico 10%. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 × 25 mL). Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [acetato de etilo:HCOOH:H_2O 200:1:1] en heptanos 50 - 100% para dar ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-(etilsulfonil)piridin-2-carboxílico (3 mg, 0.011 mmol, 18.24% de rendimiento).

Una solución de ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-(etilsulfonil)piridin-2-carboxílico (4.7 mg, 0.017 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (19.83 mg, 0.052 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (3.92 mg, 0.052 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0.5 mL) se trató con trietilamina (12.12 µL, 0.087 mmol) y se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (30 mL) y agua (~15 mL). La fase en *tert*-butilmetiléter se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 50 a 100% para dar el compuesto del título, 3-amino-6-ciclopropil-5-(etilsulfonil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida (2 mg, 6.11 µmol, 35.1% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.99 (br s, 2H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 13.8, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 3.36 – 3.28 (m, 3H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 328 $(M+ H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 326 $(M-H)^-$.

Compuesto 276 : 3-amino-N-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-5-{[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida

Se calentó 3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxilato de etilo (47 mg, 0.15 mmol, Intermediario 24),1-amino-3-metoxipropan-2-ol (24 mg, 0.23 mmol), 1,2,4-triazolilsodio (15 mg, 0.17 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (16 mg, 0.05 mmol) a 90 °C bajo nitrógeno en dioxano anhidro (400 ìL) durante la noche. La suspensión se llevó a temperatura ambiente y se colocó sobre sílice para someterse a cromatografía (acetato de etilo/heptano 50 a 75%) para dar el compuesto del título (38 mg).

Compuesto 277: 3-amino-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-[(2-metoxietil)(metil)sulfamoil]piridin-2-carboxamida

Se disolvió 3-amino-5-(bencilsulfanil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida (64 mg, 0.20 mmol, Intermediario 23), agua (50 ìL) y ácido acético (30 ìL) en acetonitrilo (400 ìL), se enfrió por debajo de -10 °C, y se trató lentamente con 1,3-dicloro-1,5-dimetilhidantoína sólida (79 mg, 0.40 mmol) para dar una suspensión amarilla que se agitó durante quince minutos para dar el intermediario cloruro de sulfonilo. Esta mezcla fría se agregó a una solución de (2-metoxietil)metilamina (65 ìL, 0.60 mmol) y trietilamina (112 ìL, 0.80 mmol) en acetonitrilo (700 ìL), también enfriada en el baño a -10 °C, enjuagando con acetonitrilo (300 ìL). Luego la mezcla de reacción se retiró del baño y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse y someterse a cromatografía sobre sílice (acetonitrilo/*tert*-butilmetiléter 0 a 2%) para dar un producto impuro que se sometió nuevamente a cromatografía sobre sílice (acetonitrilo/diclorometano 10 a 40%) para dar el compuesto del título (29 mg).

Compuesto 278: 3-amino-5-[ciclobutil(metil)sulfamoil]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida

Se disolvió 3-amino-5-(bencilsulfanil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida (64 mg, 0.20 mmol, Intermediario 23), agua (50 ìL) y ácido acético (30 ìL) en acetonitrilo (1.0 mL), se enfrió por debajo de -10 °C, y se trató lentamente con 1,3-dicloro-1,5-dimetilhidantoína sólida (79 mg, 0.40 mmol) para dar una suspensión amarilla que se agitó durante veinte minutos para dar el intermediario cloruro de sulfonilo. Esta mezcla fría se agregó a una

solución de *N*-metilciclobutanamina (51 mg, 0.60 mmol) y trietilamina (112 ìL, 0.80 mmol) en acetonitrilo (700 ìL), también enfriada en el baño a -10 °C, enjuagando con acetonitrilo (300 ìL). Luego la mezcla de reacción se retiró del baño y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse, se redisolvió en CH_2Cl_2, se lavó con agua y se sometió a cromatografía sobre sílice (acetato de etilo/diclorometano 30 a 50%) para dar un producto impuro que se sometió nuevamente a cromatografía sobre sílice (acetato de etilo en diclorometano/heptano 1:1 30 a 50%) para dar el compuesto del título (55 mg, 80% de pureza).

Compuesto 279: 3-amino-N-(3,3-difluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida

Una solución de ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 4, 50 mg, 0.138 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (79 mg, 0.207 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se trató con trietilamina (77 µL, 0.552 mmol), se agitó durante 30 minutos, se trató con una solución de clorhidrato de 3-amino-1,1-difluoropropan-2-ol (CAS # 1785058-84-5, 30.5 mg, 0.207 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (50 mL) y agua (~30 mL). Las fases se separaron, y la fase en *tert*-butilmetiléter se lavó en forma secuencial con agua (30 mL) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con

un gradiente de acetato de etilo en heptanos para dar el compuesto del título (11.5 mg, 0.025 mmol, 18.30% de rendimiento).

Compuesto 280: 3-amino-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-6-metoxi-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 6-bromo-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (32 mg, 0.066 mmol, Intermediario 28) y metanol (1 mL) se trató con K_2CO_3 (~10 mg) y se agitó a 55 °C durante 15 minutos. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (~30 mL) y HCl 1 M (~10 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 10 a 30% para dar 6-metoxi-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (16 mg, 0.037 mmol, 55.6% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.02 (s, 3H).

Una mezcla de 6-metoxi-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (13 mg, 0.030 mmol) y Pd/C 10% (~1.5 mg) en tetrahidrofurano (~0.25 mL) se agitó bajo una atmósfera de H_2 (globo) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó más Pd/C 10% (~3 mg), y la mezcla se agitó a 55 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró con una corriente de N_2. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [CH_2Cl_2:acetato de etilo

9:1] en heptanos 50 a 100% para dar 3-amino-6-metoxi-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (9 mg, 0.022 mmol, 74.3% de rendimiento). ^{1}H RMN (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 – 8.03 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 2H), 5.62 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 407 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 405 $(M-H)^-$.

Una mezcla de 3-amino-6-metoxi-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (8.6 mg, 0.021 mmol), (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (3.18 mg, 0.042 mmol), 1,2,4-triazolilsodio (1.927 mg, 0.021 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (3.41 mg, 10.58 µmol) en dioxano (0.3 mL) se calentó a 90 °C durante 15 minutos, y luego se calentó a 100 °C durante 2 horas. Se agregó más (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (~10 eq, 32 mg), y la mezcla se calentó a 105 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se particionó entre *tert*-butilmetiléter (~30 mL) y agua (~15 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con *tert*-butilmetiléter (~15 mL). Las fases en *tert*-butilmetiléter combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 50 a 100% para dar el compuesto del título, 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-6-metoxi-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida (8 mg, 0.018 mmol, 84% de rendimiento).

Compuesto 281 : 3-amino-N-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-5-{[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida

Se disolvió 3-amino-5-(bencilsulfanil)-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]piridin-2-carboxamida (103 mg, 0.27 mmol, Intermediario 25), agua (70 ìL) y ácido acético (40 ìL) en acetonitrilo (1.5 mL) y diclorometano (0.5 mL), se enfrió con un baño de agua y hielo (formación de precipitado), y se trató lentamente con 1,3-dicloro-1,5-dimetilhidantoína sólida (108 mg, 0.55 mmol) para dar una solución amarilla, que se agitó durante quince minutos para dar el intermediario cloruro de sulfonilo. Esta mezcla fría se agregó a una solución de (*S*)-2-metilpirrolidina (83 ìL, 0.81 mmol) y trietilamina (151 ìL, 1.08 mmol) en acetonitrilo (1 mL), también enfriada en el baño de hielo, enjuagando con acetonitrilo (0.5 mL). Luego la mezcla de reacción se retiró del baño y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse y someterse a cromatografía sobre sílice (acetato de etilo en diclorometano/heptano 1:1 30 a 50%). Las fracciones mixtas se sometieron nuevamente a cromatografía de la misma manera. Las mejores fracciones de ambas columnas se combinaron para dar el compuesto del título (71 mg, 85% de pureza).

Compuesto 282: 3-amino-5-{[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}-N-[(6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)metil]piridin-2-carboxamida

Se disolvió 3-amino-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida (63 mg, 0.15 mmol, Compuesto 281) y una pequeña cantidad de $Na_2S_2O_5$ en una mezcla de *n*-propanol (1.0 mL) y ácido iodhídrico acuoso concentrado (400 ìL, estabilizado con H_3PO_2). El recipiente de reacción se purgó con

nitrógeno, se calentó a 80 °C con un baño de aceite durante dos horas, se llevó a temperatura ambiente y se agregó lentamente a una mezcla de Na_2CO_3 acuoso 3 M (400 ìL) y una punta de espátula de $Na_2S_2O_5$ enfriada con un baño de agua y hielo. Se agregó más Na_2CO_3 seco a la mezcla, y después la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo, se diluyó con acetato de etilo/heptano. La fase orgánica se agregó directamente a sílice para someterse a cromatografía (acetato de etilo/heptano 50% luego acetato de etilo 100%) dando el compuesto del título (21 mg).

Compuesto 283: 3-amino-6-(dimetilamino)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida

Una solución de 6-bromo-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0.082 mmol, Intermediario 28) en tetrahidrofurano (~1 mL) se trató con un exceso de dimetilamina en agua 40% (10 gotas) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (~30 mL) y agua (15 mL). La fase en *tert*-butilmetiléter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 6-(dimetilamino)-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (37 mg, 0.082 mmol, 100% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.35 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 450 $(M+H)^+$.

En un vial, una mezcla de 6-(dimetilamino)-3-nitro-5-{[4-

(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (36 mg, 0.080 mmol) y Pd/C 10% (~5 mg) en tetrahidrofurano (~0.5 mL) se agitó bajo una atmósfera de H_2 (globo) a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se calentó a 55 °C hasta haberse completado la reacción. La mezcla se concentró con una corriente de N_2. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 15 a 30% para dar 3-amino-6-(dimetilamino)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (22 mg, 0.052 mmol, 65.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.81 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.51 (s, 6H).

Una mezcla de 3-amino-6-(dimetilamino)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (21 mg, 0.050 mmol), (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (15.04 mg, 0.200 mmol) y 1,2,4-triazolilsodio (4.56 mg, 0.050 mmol) en dioxano (0.3 mL) se calentó a 105 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se particionó entre *tert*-butilmetiléter (~30 mL) y agua (~15 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con *tert*-butilmetiléter (~15 mL). Las fases en *tert*-butilmetiléter combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 30 a 100% para dar el compuesto del título, 3-amino-6-(dimetilamino)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-

carboxamida (18 mg, 0.039 mmol, 78% de rendimiento).

Compuesto 284: 3-amino-6-(3-fluorofenoxi)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 6-bromo-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0.082 mmol, Intermediario 28), 3-fluorofenol (18.48 mg, 0.165 mmol) y K_2CO_3 (30 mg) en *N*,*N*-dimetilformamida (~0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (~30 mL) y agua (15 mL). La fase en *tert*-butilmetiléter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 6-(3-fluorofenoxi)-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (30.4 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.03 (td, *J* = 8.6, 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 2H), 3.93 (s, 3H).

Una mezcla de 6-(3-fluorofenoxi)-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (30.4 mg, 0.059 mmol) y Pd/C 10% (12 mg, 0.011 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) bajo H_2 se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se calentó a 55 °C durante la noche. La mezcla se concentró con una corriente de N_2. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 15 a 50% para dar 3-amino-6-(3-fluorofenoxi)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (3.8 mg,

7.81 µmol, 13.27% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 – 8.02 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 2H), 5.86 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 487 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 485 $(M-H)^-$.

Una mezcla de 3-amino-6-(3-fluorofenoxi)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (3.8 mg, 7.81 µmol), 1,2,4-triazolilsodio (0.711 mg, 7.81 µmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (1.174 mg, 0.016 mmol) en dioxano (0.2 mL) se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se particionó entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 50 a 100% para dar el compuesto del título, 3-amino-6-(3-fluorofenoxi)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida (2.5 mg, 4.72 µmol, 60.4% de rendimiento).

Compuesto 285: *3-amino-6-(ciclopropilamino)-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida*

Una solución de 6-bromo-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0.082 mmol, Intermediario 28) en tetrahidrofurano (~1 mL) se trató con un exceso de ciclopropilamina (47.1 mg, 0.824 mmol), y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (~30 mL) y agua (15 mL). La fase en *tert*-butilmetiléter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 6-(ciclopropilamino)-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (34.9 mg, 0.076 mmol, 92% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.78 (s, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 0.98 – 0.92 (m, 2H), 0.62 – 0.57 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 462 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 460 $(M-H)^-$.

Una mezcla de 6-(ciclopropilamino)-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (34.9 mg, 0.076 mmol) y Pd/C 10% (12 mg, 0.011 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) bajo H_2 se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se calentó a 55 °C durante la noche. La mezcla se concentró con una corriente de N_2. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 10 a 30% dando 3-amino-6-(ciclopropilamino)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (7 mg, 0.016 mmol, 21.45% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.93 – 7.89 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.20 (br s, 1H), 5.28 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.88 – 2.82 (m, 1H), 0.81 – 0.75 (m, 2H), 0.40 – 0.36 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 432 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 430 $(M-H)^-$.

Una mezcla de 3-amino-6-(ciclopropilamino)-5-{[4-

(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (7 mg, 0.016 mmol), 1,2,4-triazolilsodio (1.477 mg, 0.016 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (2.438 mg, 0.032 mmol) en dioxano (0.2 mL) se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se particionó entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 50 a 100% para dar el compuesto del título, 3-amino-6-(ciclopropilamino)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida (6.5 mg, 0.014 mmol, 84% de rendimiento).

Compuesto 286: 3-amino-N'-(metoxiacetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carbohidrazida

A una solución de ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (0.3018 g, 0.833 mmol, Int 4) y 2-metoxiacetohidrazida (0.095 g, 0.916 mmol) en DMF (3.00 ml) y base de Hunig (0.291 ml, 1.666 mmol) se agregó EDCI (0.240 g, 1.250 mmol) y HOBt (0.191 g, 1.250 mmol) en una porción como sólidos puros. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se particionó entre *tert*-butilmetiléter y una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa usando una columna Fenomenex®

Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 75 mm) con un gradiente de acetonitrilo 5-100% (A) y acetato de amonio en agua 10 mM (B) a una velocidad de flujo de 1.5 mL/minuto (0-0.05 minuto A 5%, 0.05-1.2 minutos A 5-100%, 1.2-1.4 minutos A 100%, 1.4-1.5 minutos A 100-5%, 0.25 minutos de retraso post-corrida) para dar 180 mg del compuesto del título.

Compuesto 287: 3-amino-N'-(hidroxiacetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carbohidrazida

A una solución de ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 4, 0.050 g, 0.138 mmol) y 2-hidroxiacetohidrazida (0.016 g, 0.173 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0.5 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.048 mL, 0.276 mmol) se agregó clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0.040 g, 0.207 mmol) y hidroxibenzotriazol (0.032 g, 0.207 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa como se describe para el Compuesto 286 para dar el compuesto del título (0.0412 g, 68.7%).

Compuesto 288: *3-amino-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-6-(2-metoxietoxi)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida*

Una solución de 6-bromo-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (43 mg, 0.089 mmol, Intermediario 28) en 2-metoxietanol (1 mL, 12.68 mmol) se trató con un exceso de K_2CO_3 (40 mg), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se calentó a 60 °C durante 10 minutos,

y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (~30 mL) y HCl 1 M (~10 mL). La fase en *tert*-butilmetiléter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 25 a 100% para dar 6-(2-metoxietoxi)-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de 2-metoxietilo (23 mg, 0.044 mmol, 49.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.15 – 8.12 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.65 – 4.63 (m, 2H), 4.57 – 4.55 (m, 2H), 3.71 – 3.68 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 525 $(M+H)^+$.

Una suspensión de níquel Raney® en agua (aproximadamente 0.1 mL de suspensión) se transfirió a un vial de 4 mL y se lavó con tetrahidrofurano varias veces para eliminar el agua. El níquel Raney® se trató con una solución de 6-(2-metoxietoxi)-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de 2-metoxietilo (23 mg, 0.044 mmol) en tetrahidrofurano (~1 mL). La mezcla se agitó bajo H_2 (globo) hasta haberse completado la reacción. La atmósfera se intercambió con N_2, y la mezcla se decantó a partir del níquel Raney®. El níquel Raney® se trituró varias veces con acetato de etilo. El tetrahidrofurano y el acetato de etilo de la decantación y las trituraciones se combinaron y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 15 a 50% para dar 3-amino-6-(2-metoxietoxi)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato

de 2-metoxietilo (6.5 mg, 0.013 mmol, 30.0% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 – 8.09 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 5.55 (br s, 2H), 4.46 – 4.41 (m, 4H), 3.72 – 3.69 (m, 2H), 3.66 – 3.63 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 495 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 493 $(M-H)^-$.

Una mezcla de 3-amino-6-(2-metoxietoxi)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de 2-metoxietilo (6.2 mg, 0.013 mmol), 1,2,4-triazolilsodio (1.142 mg, 0.013 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (1.884 mg, 0.025 mmol) en dioxano (0.2 mL) se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se particionó entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 50 a 100% para dar el compuesto del título, 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-6-(2-metoxietoxi)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida (4 mg, 8.11 µmol, 64.6% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.84 (br s, 2H), 4.37 – 4.34 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 13.9, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (ddd, *J* = 13.6, 7.3, 5.7 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 494 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 492 $(M-H)^-$.

Compuesto 289: *3-amino-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-*

carboxamida

Una solución de *N*,*N*-dimetiletanolamina (10.58 µL, 0.105 mmol) en tetrahidrofurano (0.5 mL) se trató con tert-butóxido de potasio en *tert*-butanol 1 M (77 µL, 0.077 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se transfirió por goteo a una solución 6-bromo-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (34 mg, 0.070 mmol, Intermediario 28) en tetrahidrofurano (0.2 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (25 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL). Las fases se separaron, y la fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (~15 mL). Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [*tert*-butilmetiléter:metanol 9:1] en *tert*-butilmetiléter 50 a 100% para dar 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (21 mg, 0.043 mmol, 60.7% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 494 $(M+H)^+$.

Un vial que contenía 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (20 mg, 0.041 mmol) y Pd/C 10% (10 mg) se trató con ácido acético (0.5 mL),

y la mezcla se agitó bajo H_2 (1 atmósfera) durante 1 hora. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de tierra diatomea. El filtrado en metanol se concentró y luego se particionó entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [acetato de etilo:etanol 3:1] en heptanos 0 a 100% para dar 3-amino-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (15 mg, 0.032 mmol, 80% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14 – 8.10 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.60 (br s, 2H), 4.37 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 464 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 462 $(M-H)^-$.

Un vial que contenía 3-amino-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxilato de metilo (14.6 mg, 0.032 mmol), (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (14.20 mg, 0.189 mmol) y 1,2,4-triazolilsodio (2.87 mg, 0.032 mmol) en dioxano (0.3 mL) se calentó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se particionó entre *tert*-butilmetiléter (25 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (~15 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con *tert*-butilmetiléter (15 mL). Las fases en *tert*-butilmetiléter combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [(etanol: NH_4OH acuoso 37% 9:1):acetato de etilo 1:1] en acetato de etilo 20 a 100% para dar el

compuesto del título, 3-amino-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida (13 mg, 0.026 mmol, 81% de rendimiento).

Compuesto 290: *3-amino-6-ciclopropil-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida*

Una mezcla de ácido 4-(trifluorometoxi)tiofenol (376 mg, 1.937 mmol), 3-amino-6-ciclopropil-5-fluoro-piridin-2-carboxílico (Int 22, 190 mg, 0.969 mmol) y 1.8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (292 µL, 1.937 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se calentó a 140 °C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió y se particionó entre *tert*-butilmetiléter (30 mL) y HCl 1 M (10 mL). La fase en *tert*-butilmetiléter se lavó con HCl 0.1 M (10 mL) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 15 a 100% para dar ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfanil}piridin-2-carboxílico (205 mg, 0.554 mmol, 57.2% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.55 (br s, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 1.01 – 0.91 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 371 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 369 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfanil}piridin-2-carboxílico (203 mg, 0.548 mmol) en ácido trifluoroacético (2 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con peróxido de hidrógeno acuoso 30% (224 µL, 2.193 mmol), se agitó a 0 °C durante 4 horas y se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. La mezcla se trató con agua (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío con calentamiento (50 °C) durante 1 hora. EL sólido impuro se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de [acetato de etilo:ácido fórmico:agua 200:1:1] en heptano 25-100% para dar un producto enriquecido en ácido 6-ciclopropil-3-nitro-5-[4-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]piridin-2-carboxílico. This producto se colocó en CH_2Cl_2 (~3 mL) y precipitó un sólido. Este sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo vacío para dar ácido 6-ciclopropil-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxílico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.25 – 8.21 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.79 (tt, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 1.14 – 1.02 (m, 4H).

Una mezcla de ácido 6-ciclopropil-3-nitro-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxílico (35 mg, 0.081 mmol) y Pd/C 10% (11 mg, 10.34 µmol) se trató con ácido acético (~0.5 mL) y se agitó bajo H_2 durante 1 hora. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de tierra diatomea. El filtrado en metanol se concentró, y el residuo se particionó entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 50 a 100% para dar ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-

2-carboxílico (27 mg, 0.067 mmol, 83% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.58 (s, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 3H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 5.94 (br s, 2H), 2.59 (tt, *J* = 7.1, 5.9 Hz, 1H), 0.87 – 0.82 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 403 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 401 $(M-H)^-$.

Una solución de ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxílico (26.2 mg, 0.065 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (9.78 mg, 0.130 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0.5 mL) se trató con trietilamina (45.4 µL, 0.326 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano en *N*,*N*-dimetilformamida 50% (124 mg, 0.195 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó entre *tert*-butilmetiléter (~30 mL) y HCl 1 M (~10 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con *tert*-butilmetiléter (15 mL). Las fases en *tert*-butilmetiléter combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos 15 a 50% para dar el compuesto del título, 3-amino-6-ciclopropil-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida (21 mg, 0.046 mmol, 70.2% de rendimiento).

Compuesto 297 : *3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida*

Una solución de ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-carboxílico (Int 4, 140 mg, 0.386 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-

1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (294 mg, 0.773 mmol, HATU) en *N*,*N*-dimetilformamida (1.4 mL) se trató con trietilamina (108 µL, 0.773 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se trató con un exceso de solución acuosa de hidróxido de amonio 37% (407 µL, 3.86 mmol), y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se agitó durante 15 minutos. El sólido formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (129 mg, 0.357 mmol, 92% de rendimiento). MS (DCI+) *m/z* 362 [M+H]+, 379 $[M+NH_4]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.25 (br s, 2H).

Compuesto 298 : *3-amino-6-bromo-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-carboxamida*

A una solución de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-carboxamida (1.22 g, 4.14 mmol, Intermediario 31) en *N*,*N*-dimetilformamida (15 mL) se agregó N-bromosuccinimida (0.736 g, 4.14 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (19 horas). La mezcla de reacción se particionó entre diclorometano y salmuera. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un cartucho de sílice de 80 g eluyendo con *tert*-butilmetiléter/diclorometano 0-25%. Una segunda cromatografía flash usando las mismas condiciones dio el compuesto del título (0.486 g,

31.4%) como el primer isómero en eluir y luego eluyó 3-amino-4-bromo-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-carboxamida.

Tabla II. Lista de compuestos finales

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
1	3-amino-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	433	434	4	A1
2	3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	487	488	4	A1
3	3-amino-*N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	449	450	4	A1
4	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona	431	432	4	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
5	3-amino-*N*-[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	488	489	4	A1
6	3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	473	474	4	A1
7	3-amino-*N*-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	445	446	4	A1
8	3-amino-*N*-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	4	A1
9	3-amino-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	474	475	4	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
10	3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida	367	368	10	A1
11	3-amino-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	417	418	5	A1
12	3-amino-*N*-(1-hidroxibutan-2-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	433	434	4	A1
13	3-amino-*N*-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	447	448	4	A1
14	3-amino-*N*-(2-hidroxietil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	405	406	4	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
15	3-amino-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	431	432	4	A1
16	3-amino-*N*-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	4	A1
17	*rac*-3-amino-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	459	460	4	A1
18	3-amino-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	447	448	4	A1
19	3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida	421	422	10	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
20	3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	419	420	4	A1
21	3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	419	420	4	A1
22	3-amino-*N*-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil}-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	445	446	4	A1
23	3-amino-*N*-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]metil}-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	459	460	4	A1
24	3-amino-*N*-(3-hidroxi-2-metilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	433	434	4	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
25	3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	407	408	10; 19	A1
26	3-amino-*N*-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	473	474	4; 19	A1
27	3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	407	408	10	A1
28	3-amino-*N*-[(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	4	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
29	3-amino-*N*-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	475	476	4	A1
30	3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]piridin-2-carboxamida	365	366	10	A1
31	3-amino-*N*-[3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	489	490	4	A1
32	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona	417	418	4	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-media rio	Método
33	*rac*-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	4; 20	A1
34	3-amino-*N*-(4-hidroxi-2,2-dimetilbutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	4	A1
35	3-amino-*N*-[2-hidroxi-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	489	490	4	A1
36	3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	407	408	10; 19	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
37	3-amino-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	473	474	4; 19	A1
38	3-amino-*N*-[3-(2-etoxietoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	507	508	4	A1
39	3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida	367	368	2	A1, B1, C2
40	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona	437	438	4	A1
41	3-amino-*N*-[2-hidroxi-1-(4-metilfenil)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	495	496	4	A2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
42	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona	431	432	4	A1
43	3-amino-*N*-[1-(etilamino)-1-oxopropan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	460	461	4	A2
44	3-amino-*N*-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	435	436	4	A2
45	3-amino-*N*-(4-hidroxibutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	433	434	4	A2
46	3-amino-*N*-[(2*R*)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	4	A2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
47	3-amino-*N*-[(2*S*)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	488	489	4	A2
48	3-amino-*N*-[2-(etilamino)-2-oxoetil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	446	447	4	A2
49	3-amino-*N*-[(2*S*)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	460	461	4	A2
50	3-amino-*N*-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	435	436	4	A2
51	3-amino-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	447	448	4	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
52	3-amino-*N*-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	487	488	4	A1
53	3-amino-*N*-[(3*S*)-3-hidroxibutil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	433	434	4	A1
54	3-amino-*N*-(3-hidroxi-4-metoxibutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	463	464	4	A1
55	3-amino-*N*-(4-amino-4-oxobutan-2-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	446	447	4	A2
56	N^2-[(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)carbonil]-L-leucinamida	474	475	4	A2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
57	3-amino-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	460	461	4	A2
58	3-amino-*N*-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	458	459	4	A2
59	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-dimetilazetidin-1-il)metanona	429	430	4	A1
60	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(morfolin-4-il)azetidin-1-il]metanona	486	487	4	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-media rio	Método
61	1-[(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)carbonil]azetidin-3-carbonitrilo	426	427	4	A1
62	1-[(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)carbonil]-*N*,*N*-dimetilazetidin-3-carboxamida	472	473	4	A1
63	3-amino-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	457	458	5; 19	A1
64	3-amino-*N*-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	457	458	5	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
65	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(azetidin-1-il)metanona	401	402	4	A1
66	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]metanona	431	432	4	A1
67	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona	419	420	4	A1
68	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)metanona	443	444	4	A1
69	3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	449	450	4; 14	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
70	3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	433	434	5; 14	A1
71	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)piridin-2-carboxamida	467	468	6	A1
72	3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)piridin-2-carboxamida	421	422	10	A1
73	3-amino-*N*-[2-hidroxi-2-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	475	476	4	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-media rio	Método
74	*rac*-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	447	448	4	A1
75	3-amino-*N*-(2-hidroxietil)-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	405	406	11	A1
76	(3-amino-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona	417	418	11	A1
77	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona	435	436	6	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-media rio	Método
78	(3-amino-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona	437	438	11	A1
79	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona	485	486	4	A1
80	3-amino-*N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	449	450	11	A1
81	3-amino-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	473	474	11; 19	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
82	3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	419	420	11	A1
83	*rac*-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	11; 20	A1
84	3-amino-5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	432	433	9	D1
85	(3-amino-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona	485	486	11	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
86	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-ciclopropil-3-hidroxiazetidin-1-il)metanona	457	458	4	A1
87	3-amino-*N*-(2-hidroxi-4-metilpentil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	4	A1
88	3-amino-*N*-(3-etoxi-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	463	464	4	A1
89	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona	431	432	4	A1
90	3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	477	478	4	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
91	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona	415	416	5	A1
92	3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	5	A1
93	3-amino-*N*-[(2*S*)-1-amino-1-oxobutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	446	447	4	A2
94	3-amino-5-[ciclopropil(metil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	382	383	9	D1
95	3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida	464	465	9	D1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
96	3-amino-*N*-[2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	511	462	4	A2
97	3-amino-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	404	405	9	D1
98	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	421	422	7	A1
99	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]piridin-2-carboxamida	451	452	7; 14	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
100	3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	403	404	5	A1
101	3-amino-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	429	430	5	A1
102	3-amino-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	429	430	5	A1
103	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona	421	422	5	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
104	3-amino-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	444	445	5	A1
105	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona	469	470	5	A1
106	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida	447	448	7	A1
107	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	475	476	7; 19	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
108	3-amino-5-[ciclopropil(2-metoxietil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	426	427	9	D1
109	3-amino-5-(2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilsulfonil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	446	447	9	D1
110	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-dimetilazetidin-1-il)metanona	413	414	5	A1
111	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-dimetilazetidin-1-il)metanona	431	432	7	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
112	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona	487	488	7	A1
113	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]piridin-2-carboxamida	462	463	7	A1
114	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida	447	448	7	A1
115	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida	463	464	6	A1
116	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida	463	464	6	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-media rio	Método
117	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	491	492	6; 19	A1
118	3-amino-*N*-{[1-(etoximetil)ciclobutil]metil}-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	488	488	4	A2
119	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(2,2-difluoroetoxi)azetidin-1-il]metanona	481	482	4	A2
120	3-amino-*N*-(*trans*-3-metoxiciclobutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	445	446	4	A2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
121	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(6-oxa-2-azaespiro[3.5]non-2-il)metanona	471	472	4	A2
122	3-amino-*N*-(3,3-difluorociclobutil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	451	452	4	A2
123	3-amino-*N*-(3-metoxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	433	434	4	A2
124	3-amino-*N*-[2-(1-metilciclopropil)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	443	444	4	A2
125	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(6-oxa-2-azaespiro[3.4]oct-2-il)metanona	457	458	4	A2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
126	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-metilazetidin-1-il)metanona	415	416	4	A2
127	3-amino-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	431	432	4	A2
128	3-amino-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	431	432	4	A2
129	3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	459	460	4	A2
130	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-etil-3-fluoroazetidin-1-il)metanona	447	448	4	A2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
131	3-amino-*N*-[3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	473	474	5	A1
132	3-amino-*N*-[3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	491	492	7	A1
133	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]piridin-2-carboxamida	479	480	7	A1
134	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-dimetilazetidin-1-il)metanona	447	448	6	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
135	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]piridin-2-carboxamida	478	479	6	A1
136	3-amino-5-[(3,4-difluorobencil)(metil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	468	469	9	D1
137	3-amino-5-[(2,4-difluorobencil)(metil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	468	469	9	D1
138	3-amino-5-[(4-metoxibencil)(metil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	462	463	9	D1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
139	3-amino-5-(morfolin-4-ilsulfonil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	398	399	9	D1
140	3-amino-*N*-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	445	446	4	A2
141	3-amino-*N*-[2-(furan-2-il)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	455	456	4	A2
142	3-amino-*N*-[(2*S*)-1-hidroxibutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	433	434	4	A2
143	3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-ilmetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	459	460	4	A2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
144	3-amino-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	431	432	4	A2
145	3-amino-*N*-[(4*R*)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	493	494	4	A2
146	3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	445	446	4	A2
147	3-amino-*N*-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	4	A2
148	3-amino-*N*-[(2*S*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	447	448	4	A2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
149	3-amino-*N*-(1-oxaespiro[4.5]dec-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	500	500	4	A2
150	3-amino-*N*-(1-oxaespiro[4.4]non-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	485	486	4	A2
151	3-amino-*N*-(oxetan-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	417	418	4	A2
152	3-amino-*N*-(2-ciclopropiletil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	429	430	4	A2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
153	3-amino-*N*-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	465	466	4	A2
154	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(metoximetil)-3-metilazetidin-1-il]metanona	459	460	4	A2
155	3-amino-*N*-(ciclopropilmetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	415	416	4	A2
156	3-amino-*N*-[(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	473	474	4	A2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
157	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona	453	454	5	A1
158	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(difluorometoxi)azetidin-1-il]metanona	451	452	5	A1
159	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(propan-2-il)azetidin-1-il]metanona	443	444	5	A1
160	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona	471	472	7	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
161	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(difluorometoxi)azetidin-1-il]metanona	469	470	7	A1
162	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(propan-2-il)azetidin-1-il]metanona	461	462	7	A1
163	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-(2-hidroxi-4-metoxi-2-metilbutil)piridin-2-carboxamida	479	480	7	A1
164	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona	439	440	7	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
165	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(2-hidroxipropan-2-il)azetidin-1-il]metanona	443	444	5	A1
166	3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2-metilpropoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	475	476	5	A1
167	3-amino-*N*-(2-hidroxi-4-metoxi-2-metilbutil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	5	A1
168	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]piridin-2-carboxamida	495	496	6	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
169	3-amino-*N*-[3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	507	508	6	A1
170	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[2-hidroxi-3-(2-metilpropoxi)propil]piridin-2-carboxamida	493	494	7	A1
171	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[2-hidroxi-3-(2-metilpropoxi)propil]piridin-2-carboxamida	509	510	6	A1
172	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona	455	456	6	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
173	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona	503	504	6	A1
174	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(2-hidroxipropan-2-il)azetidin-1-il]metanona	477	478	6	A1
175	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(propan-2-il)azetidin-1-il]metanona	477	478	6	A1
176	{3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-il}[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona	419	420	10	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
177	3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	449	450	11; 14	A1
178	(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(2-hidroxipropan-2-il)azetidin-1-il]metanona	461	462	7	A1
179	3-amino-5-{[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	396	397	9	D1
180	3-amino-5-{[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	400	401	9	D1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
181	3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	396	397	9	D1
182	3-amino-5-[(3-metilpiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	410	411	9	D1
183	3-amino-5-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	432	433	9	D1
184	3-amino-5-[(4-metilpiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	410	411	9	D1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
185	3-amino-5-[(3,5-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	424	425	9	D1
186	3-amino-5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	418	419	9	D1
187	3-amino-5-[(4-fluorobencil)(metil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	450	451	9	D1
188	3-amino-*N*-(3-metilbutan-2-il)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	415	416	5	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
189	3-amino-*N*-(2-metilpropil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	401	402	5	A1
190	3-amino-*N*-[2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)etil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	473	474	5	A1
191	3-amino-*N*-(2,2-dimetilpropil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	415	416	5	A1
192	3-amino-*N*-[2-(propan-2-iloxi)etil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	431	432	5	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
193	3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[4-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]piridin-2-carboxamida	513	514	4	A2
194	3-amino-5-[(3-fluoropiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	414	415	9	D1
195	3-amino-5-[(4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	414	415	9	D1
196	3-amino-5-[(4-metoxipiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	426	427	9	D1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-media rio	Método
197	3-amino-5-[(4-*tert*-butilpiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	453	453	9	D1
198	3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)piperidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida	480	481	9	D1
199	3-amino-5-[(3,3-dimetilazetidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	396	397	9	D1
200	3-amino-5-{[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]sulfamoil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	412	413	9	D1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-media rio	Método
201	3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	501	502	5; 15	A1
202	3-amino-*N*-(2-metoxietil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	403	404	5	A1
203	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona	451	452	4	A2
204	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metanona	433	434	4	A2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
205	3-amino-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclopentil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	429	430	5	A1
206	(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metanona	433	434	4	A2
207	3-amino-*N*-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	444	445	4	A2
208	3-amino-*N*-[(3*R*)-1-metilpirrolidin-3-il]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	444	445	4	A2
209	3-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	427	428	5	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
210	3-amino-*N*-(1-metilazetidin-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	430	431	4	A2
211	3-amino-5-{metil[4-(trifluorometil)bencil]sulfamoil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	500	501	9	D1
212	3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2-carboxamida	441	442	5	A1
213	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]piridin-2-carboxamida	519	520	7	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
214	3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[3-(trifluorometil)oxetan-3-il]piridin-2-carboxamida	485	486	4	A2
215	3-amino-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	429	430	5	A1
216	*rac*-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	445	446	5; 20	A1
217	3-amino-*N*-(2-hidroxietil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	389	390	5	A1
218	*rac*-3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]piridin-2-carboxamida	463	464	7; 20	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
219	3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-(2-hidroxietil)piridin-2-carboxamida	407	408	7	A1
220	3-amino-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	419	420	8	B1, C1
221	3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2-metoxietoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil} piridin-2-carboxamida	477	478	5; 16	A1
222	3-amino-*N*-(3-metoxipropil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil} piridin-2-carboxamida	417	418	5	A1
223	3-amino-*N*-(ciclopropilmetil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil} piridin-2-carboxamida	399	400	5	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
224	3-amino-*N*-(3-*tert*-butoxi-2-hidroxipropil)-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil} piridin-2-carboxamida	493	494	7; 17	A1
225	3-amino-5-[metil(3,3,3-trifluoropropil)sulfamoil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	438	439	9	D1
226	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil} piridin-2-il)[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona	429	430	5	A1
227	3-amino-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil} piridin-2-carboxamida	417	418	5	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
228	3-amino-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	415	416	5	A1
229	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]metanona	431	432	5	A1
230	3-amino-*N*-[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	472	473	5	A1
231	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(2,2-difluoroetoxi)azetidin-1-il]metanona	465	466	5	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
232	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(metoximetil)-3-metilazetidin-1-il]metanona	443	444	5	A1
233	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona	429	430	5	A1
234	3-amino-*N*-[(2*S*)-1-hidroxibutan-2-il]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	417	418	5	A1
235	3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	445	446	5	A1, Separación quiral, primero en eluir

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
236	3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-{[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	473	474	8	B1, C1
237	3-amino-5-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	447	448	8	B1, C1
238	3-amino-5-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	397	398	8	B1, C1
239	3-amino-*N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	433	434	5	A1
240	3-amino-*N*-[2-(trifluorometoxi)etil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	457	458	5	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
241	3-amino-*N*-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil} piridin-2-carboxamida	439	440	5	A1
242	3-amino-*N*-[(2*S*)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil }piridin-2-carboxamida	489	490	4	A1, Separación quiral, primero en eluir
243	3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil} piridin-2-carboxamida	461	462	5	A1, Separación quiral, primero en eluir
244	3-amino-5-(fenilsulfonil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	389	390	8	B1, C1, E1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
245	3-amino-5-[(4-metilfenil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	403	404	8	B1, C1, E1
246	3-amino-5-{[4-(propan-2-il)fenil]sulfonil}-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	431	432	8	B1, C1, E1
247	3-amino-5-[(4-*tert*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida	445	446	8	B1, C1, E1
248	3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	501	502	5; 15	A1, Separación quiral, primero en eluir

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
249	3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	501	502	5;15	A1, Separación quiral, último en eluir
250	3-amino-6-bromo-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	486	488-490	Cpd 36	F1
251	3-amino-*N*-[(2*R*)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	489	490	4	A1, Separación quiral, último en eluir

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
252	3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	461	462	4	A1, Separación quiral, último en eluir
253	3-amino-5-(fenilsulfonil)-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	389	390	12; 19	A1
254	3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	407	408	18; 19	A1
255	[3-amino-5-(fenilsulfonil)piridin-2-il][3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona	401	402	12	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
256	{3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-il}[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona	419	420	18	A1
257	3-amino-*N*-[(3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	445	446	5	A1, Separación quiral, último en eluir
258	3-amino-6-ciclopropil-*N*-(2-hidroxietil)-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	429	430	22	B1, C1, A1
259	3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	501	502	21	G1, B1, C1, A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
260	3-amino-6-ciclopropil-*N*-(2-hidroxietil)-5-(fenilsulfonil)piridin-2-carboxamida	361	362	21	B1, G1, C1, A1
261	3-amino-5-(ciclopentilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	421	422		B1, H1, C2, A1
262	3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-[(2-hidroxietil)sulfonil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	397	398		B1, C2, H1, A1
263	3-amino-5-(etilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	381	382		B1, H1, C2, A1
264	3-amino-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-(propan-2-ilsulfonil)piridin-2-carboxamida	395	396		B1, H1, C2, A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-media rio	Método
265	3-amino-6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]piridin-2-carboxamida	411	412		B1, H1, C2, A1
266	3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida	342	343	23	D2
267	3-amino-5-[(4-fluorobencil)sulfamoil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	382	383	23	D2
268	3-amino-5-{[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	358	359	23	D2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
269	3-amino-5-[(4-fluorobencil)(metil)sulfamoil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	396	397	23	D2
270	3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]piridin-2-carboxamida	383	384	24	A4
271	1-[(3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-il)carbonil]azetidin-3-carboxamida	367	368	24	A4
272	(3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona	340	341	24	A4

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
273	3-amino-*N*-(3-fluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	437	438	4, 29	A1
274	3-amino-6-ciclopropil-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	393	394	27	B1, C2, A1
275	3-amino-6-ciclopropil-5-(etilsulfonil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	327	328	27	B1, H1, C2, A1
276	3-amino-*N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida	372	373	24	A4
277	3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-[(2-metoxietil)(metil)sulfamoil]piridin-2-carboxamida	346	347	23	D2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
278	3-amino-5-[ciclobutil(metil)sulfamoil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida	342	343	23	D2
279	3-amino-*N*-(3,3-difluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	455	456	1	A1
280	3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-6-metoxi-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	449	450	28	B2, A4
281	3-amino-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida	406	407	25	D2

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
282	3-amino-5-{[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]sulfonil}-*N*-[(6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)metil]piridin-2-carboxamida	392	393	Com-puesto 281	Ejemplo específico
283	3-amino-6-(dimetilamino)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	462	463	28	B3, A4
284	3-amino-6-(3-fluorofenoxi)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	529	530	28	B2, A4
285	3-amino-6-(ciclopropilamino)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	474	475	28	B3, A4

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
286	3-amino-*N*'-(metoxiacetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carbohidrazida	448	449	4	A3
287	3-amino-*N*'-(hidroxiacetil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carbohidrazida	434	435	4	A3
288	3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-6-(2-metoxietoxi)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	493	494	28	B2, A4
289	3-amino-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	506	507	28	B2, A4
290	3-amino-6-ciclopropil-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	459	460	22	B1, C1, A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
291	3-amino-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	427	428	4	A1
292	3-amino-*N*-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	415	416	5	A1
293	3-amino-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metoxiciclopentil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	443	444	5	A1
294	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)metanona	417	418	5	A1
295	(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(6-oxa-2-azaespiro[3.5]non-2-il)metanona	455	456	5	A1

Nro. de Comp.	Nombre	PM	Mes	Inter-mediario	Método
296	3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-(fenilsulfonil)piridin-2-carboxamida	365	366	12; 14	A1
297	3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida	361	362	4	A1
298	3-amino-6-bromo-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-carboxamida	372	373	31	F1

Tabla III Datos de RMN de Compuestos Representativos

Comp #	datos de ^{1}H RMN
1	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.74 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.27 (2 H, s br), 4.65 (1 H, s), 3.21 (2 H, d), 1.07 (6 H, s).
2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (1 H, t), 8.25 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.14 (2 H, m), 7.76 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (2 H, s br), 6.23 (1 H, s), 3.62 (1 H, dd), 3.43 (1 H, dd), 1.22 (3 H, s).
3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (1 H, m), 8.22 (1 H, J=2.0

	Hz, d), 8.12 (2 H, m), 7.73 (1 H, J=2 Hz, d), 7.65 (2 H, J=8 Hz, d), 7.27 (2 H, s), 5.03 (1 H, J=5.2 Hz, d), 3.74 (1 H, m), 3.39 (1 H, m), 3.24 (5 H, m), 3.19 (1 H, m).
4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (1 H, t), 8.12 (2 H, m), 7.65 (3 H, m), 6.39 (2 H, d, J = 20 Hz), 4.92 (1 H, dd), 4.26 (1 H, dd), 3.60 (3 H, m), 3.40 (1 H, m), 1.88 (1 H, m), 1.78 (1 H, m).
6	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.74 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.27 (2 H, s br), 6.44 (1 H, d), 4.20 (1 H, m), 3.57 (1 H, m), 3.38 (1 H, m).
10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (1 H, t), 8.23 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.51 (2 H, m), 7.26 (2 H, s br), 4.66 (1 H, s), 3.21 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 1.08 (6 H, s).
11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (1 H, t), 8.26 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.21 (2 H, m), 8.04 (2 H, m), 7.76 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.29 (2 H, s br), 4.66 (1 H, s), 3.21 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 1.08 (6 H, s).
13	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.74 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.27 (2 H, s br), 4.69 (1 H, t), 3.70 (1 H, m), 3.53 (1 H, m), 3.45 (1 H, m), 1.90 (1 H, m), 0.89 (3 H, d), 0.83 (3 H, d).
14	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (1 H, t), 8.21 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.72 (1 H, d), 7.66 (2 H, d), 7.27 (2 H, s br),

	4.75 (1 H, t), 3.49 (2 H, t), 3.31 (2 H, t).
18	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (1 H, t), 8.22 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.27 (2 H, s br), 4.72 (1 H, t), 3.15 (4 H, d, J = 6.4 Hz), 0.79 (6 H, s).
19	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (1 H, t), 8.24 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (2 H, m), 7.74 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.52 (2 H, m), 7.26 (2 H, s br), 6.24 (1 H, s), 3.62 (1 H, m), 3.43 (1 H, m), 1.22 (3 H, s).
20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (1H, t), 8.23 (1 H, d), 8.12 (2 H, d), 7.73 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.27 (2 H, s, br), 4.80 (1 H, d), 3.75 (1 H, m), 3.28 (1 H, m), 3.12 (1 H, m), 1.03 (1 H, d).
21	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.74 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.27 (2 H, s br), 3.75 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 3.13 (1 H, m), 1.03 (3 H, d).
25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (1 H, t), 8.21 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.52 (2 H, m), 7.26 (2 H, s br), 6.45 (1 H, s), 4.21 (1 H, m), 3.56 (1 H, m), 3.39 (1 H, m).
26	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (1 H, t), 8.23 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.75 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.27 (2 H, s br), 6.45 (1 H, d, J = 6.4 Hz), 4.21 (1 H, m), 3.56 (1 H, m), 3.39 (1 H, m).

28	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (1 H, m), 8.22 (1 H, J=2 Hz, d), 8.12 (2 H, m), 7.73 (1 H, J=2 Hz, d), 7.65 (2 H, J=8 Hz, d), 7.27 (2 H, s), 5.15 (1 H, s), 3.78 (1 H, m), 3.73 (1 H, m), 3.57 (1 H, J=9.2 Hz, d), 3.44 (3 H, m), 1.86 (1 H, m), 1.79 (1 H, m).
29	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (1 H, m), 8.22 (1 H, J=2 Hz, d), 8.12 (2 H, m), 7.73 (1 H, J=2.4 Hz, d), 7.65 (2 H, J=8.4 Hz, d), 7.27 (2 H, s), 4.74 (1 H, s), 3.56 (4 H, m), 3.28 (2 H, J=6.4 Hz, d), 1.47 (2 H, m), 1.38 (2 H, m).
31	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (1 H, t), 8.22 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (2 H, m), 7.28 (2 H, s br), 5.06 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 3.40 (1 H, m), 3.30 (2 H, m), 3.19 (3 H, m), 0.97 (1 H, m), 0.41 (2 H, m), 0.13 (2 H, m).
32	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.12 (2 H, m), 7.69 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 (2 H, s br), 5.65 (1 H, s br), 4.65 (1 H, m), 4.44 (1 H, m), 4.21 (2 H, m), 3.75 (1 H, dd).
34	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (1 H, m), 8.22 (1 H, J=2 Hz, d), 8.12 (2 H, m), 7.73 (1 H, J=2 Hz, d), 7.65 (2 H, J=8 Hz, d), 7.27 (2 H, s), 4.44 (1 H, m), 3.48 (2 H, m), 3.13 (2 H, J=6.8 Hz, d), 1.38 (2 H, m), 0.85 (6 H, s).
36	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (1 H, t), 8.21 (1 H, d), 8.07 (2 H, m), 7.73 (1 H, d), 7.50 (2 H, m), 7.26 (2 H, s, br), 6.45 (1 H, d), 4.21 (1 H, m), 3.56 (1 H, m), 3.38 (1 H, m).

39	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (1H, t), 8.26 (1H, d), 7.51 (2H, m), 7.75 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.26 (2H, s), 4.65 (1H, s), 3.21 (2H, d), 1.08 (6H, s).
40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.20 (2 H, s, br), 4.91 (2 H, t), 4.43 (2 H, t).
41	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.02 – 4.90 (m, 1H), 3.73 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).
42	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.11 (2 H, s br), 4.66 (1 H, m), 4.28 (1 H, m), 4.18 (2 H, m), 3.82 (1 H, m) , 3.21 (1 H, s).
43	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
44	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.01 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92 (p, J = 5.4 Hz, 1H), 3.56 (qd, J = 10.9, 5.3 Hz, 4H).
45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H),

	3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.64 – 1.39 (m, 4H).
46	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 4.00 (dq, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 3.60 – 3.38 (m, 2H), 1.60 (dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.43 (ddd, J = 8.7, 5.8, 3.2 Hz, 2H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
47	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 – 8.04 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 0.95 (s, 9H).
48	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 – 8.05 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
49	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.06 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 2.11 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 6H).
50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 3.52 – 3.34 (m, 3H).
52	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (1 H, t), 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.27 (2 H, s br), 6.23 (1 H, m), 3.98 (1 H, m), 3.42 (2 H,

	m), 1.85 (1 H, m) , 1.65 (1 H, m).
55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.27 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
56	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 3H), 0.94 – 0.85 (m, 6H).
57	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 – 8.12 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 3.84 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
58	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.05 (m, 2H), 7.79 – 7.67 (m, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.66 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 0.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.47 (d, J = 4.4 Hz, 2H).
60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.12 (2 H, s br), 4.51 (1 H, m), 4.28 (1 H, m), 4.02 (1 H, m), 3.83 (1 H, m), 3.57 (4 H, m), 3.07 (1 H, m), 2.29 (4 H, m).
62	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.12 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (2 H, m), 7.15 (2 H, s br), 4.68 (1 H, t), 4.53 (1 H, m), 4.17 (1 H, m), 4.08 (1 H, m), 3.70 (1 H, m), 2.84 (6 H, m).

66	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.67 (3 H, m), 7.13 (2 H, s br), 4.79 (1 H, t), 4.50 (1 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.00 (1 H, m), 3.73 (1 H, m), 3.51 (2 H, m), 2.66 (1 H, m).
68	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.69 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (2 H, m), 7.13 (2 H, s br), 4.66 (6 H, s), 4.18 (2 H, s).
69	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (1 H, t), 8.23 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (2 H, m), 7.28 (2 H, s br), 5.06 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 3.73 (1 H, m), 3.37 (1 H, m), 3.26 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 3.24 (3 H, s), 3.17 (1 H, m).
70	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.20 (2 H, d).8.04 (2 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.28 (2 H, s br), 5.03 (1 H, d), 3.74 (1 H, m), 3.40 (1 H, m), 3.25 (2 H, d), 3.24 (3 H,s).
71	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (1 H, t), 8.21 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1 H, m), 7.77 (1 H, m), 7.72 (1 H, m), 7.55 (1 H, m), 7.33 (2 H, s br), 5.05 (1 H, m), 3.74 (1 H, m), 3.38 (1 H, m), 3.26 (2 H, d, J = 5.6 Hz), 3.24 (3 H, s), 3.18 (1 H, m).
72	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (1 H, t), 8.18 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.50 (2 H, m), 7.24 (2 H, s br), 6.21 (1 H, d, J = 6.8 Hz), 3.98 (1 H, m), 3.40 (2 H, m), 1.85 (1 H, m) , 1.65 (1 H, m).

75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (1 H, t), 8.24 (1 H, m), 8.11 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (1 H, m), 7.70 (2 H, m), 7.59 (1 H, m), 7.30 (2 H, s br), 4.76 (1 H, m), 3.49 (2 H, m), 3.30 (2 H, m).
76	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (1 H, m), 8.08 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.91 (1 H, m), 7.72 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1 H, m), 7.11 (2 H, s br), 5.66 (1 H, m), 4.64 (1 H, m), 4.44 (1 H, m), 4.22 (2 H, m), 3.75 (1 H, m).
77	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (1 H, t), 8.15 (1 H, d), 7.72 (3 H, m), 7.55 (1 H, d), 7.14 (2 H, s, br), 5.66 (1 H, d), 4.66 (1 H, m), 4.44 (1 H, m), 4.23 (2 H, m), 3.75 (1 H, m).
78	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (1 H, d), 8.07 (1 H, d), 7.92 (1 H, t), 7.72 (2 H, m), 7.61 (1 H, d), 7.23 (2 H, s, br), 4.90 (2 H, t), 4.44 (2 H, t).
79	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.74 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.39 (1 H, s), 7.18 (2 H, s br), 4.75 (1 H, m), 4.50 (1 H, m), 4.24 (1 H, m), 4.00 (1 H, m).
81	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (1 H, t), 8.25 (1 H, m), 8.12 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1 H, m), 7.72 (2 H, m), 7.60 (1 H, m), 7.30 (2 H, s br), 6.44 (1 H, s br), 4.22 (1 H, m), 3.57 (1 H, m), 3.39 (1 H, m).
82	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (1 H, t), 8.24 (1 H, m), 8.11 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1 H, m), 7.71 (2 H, m), 7.60

	(1 H, m), 7.30 (2 H, s br), 3.76 (1 H, m), 3.27 (2 H, m), 3.14 (1 H, m), 1.04 (1 H, d, J = 6.4 Hz).
83	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (2 H, m), 8.11 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.92 (1 H, m), 7.72 (2 H, m), 7.59 (1 H, m), 7.32 (2 H, s br), 3.93 (2 H, m), 3.65 (1 H, m), 3.51 (4 H, m), 1.77 (1 H, m), 1.64 (1 H, m).
84	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (1 H, t), 8.04 (1 H, d), 7.58 (1 H, d), 7.24 (2 H, s), 6.47 (1 H, d), 4.23 (1 H, m), 3.60 (1 H, m), 3.39 (1 H, m), 3.17 (4 H, m), 2.09 (4 H, m).
85	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (1 H, d), 8.09 (1 H, d), 7.92 (1 H, t), 7.72 (2 H, m), 7.60 (1 H, d), 7.21 (2 H, s, br), 4.73 (1 H, d), 4.49 (1 H, d), 4.25 (1 H, d), 4.01 (1 H, d).
86	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.11 (2 H, s br), 5.56 (1 H, s), 4.26 (2 H, m), 3.80 (2 H, m), 1.15 (1 H, m), 0.39 (2 H, m), 0.31 (2 H, m).
87	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (1 H, t), 8.23 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (2 H, m), 7.27 (2 H, s br), 4.72 (1 H, s), 3.63 (1 H, m), 3.33 (1 H, m), 3.10 (1 H, m), 1.73 (1 H, m), 1.26 (1 H, m), 1.13 (1 H, m), 0.84 (6 H, m).
89	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.12 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.11 (2 H, s br), 5.60 (1 H, s), 4.32 (2 H, m), 3.85 (2 H, m), 1.35 (3 H,

	s).
90	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (1 H, t), 8.21 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.14 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.64 (1 H, m), 7.27 (2 H, s br), 4.99 (1 H, s), 3.69 (1 H, m), 3.52 (1 H, m), 3.60 (4 H, m br), 1.06 (6 H, dd).
91	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (1 H, d), 8.20 (2 H, d), 8.05 (2 H, d), 7.71 (1 H, d), 7.13 (2 H, s br), 5.22 (1 H, s br), 4.32 (2 H, m), 3.87 (2 H, m), 1.35 (3 H, s).
92	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (1 H, t), 8.23 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.20 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.28 (2 H, s br), 4.99 (1 H, s), 3.68 (1 H, m), 3.52 (1 H, m), 3.60 (4 H, m br), 1.06 (6 H, dd).
93	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 7.3, 5.5 Hz, 1H), 1.92 – 1.67 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
96	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 – 8.00 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 – 7.19 (m, 2H), 6.93 – 6.79 (m, 2H), 4.94 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 5.7 Hz, 5H).
98	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (1 H, t), 8.30 (1 H, t), 8.19 (1 H, d), 8.04 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.79 (1 H, d), 7.32 (2 H, s br), 4.79 (1 H, d), 3.76 (1 H, m), 3.28 (1 H, m), 3.12 (1

	H, m), 1.03 (3 H, d).
99	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.28 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.20-8.18 (m, 1 H), 8.01 (dd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.80-7.78 (m, 1 H), 7.33 (br s, 2 H), 5.03 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.43-3.36 (m, 1 H), 3.27-3.24 (m, 3 H), 3.22-3.14 (m, 1 H).
100	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.20 (2 H, d).8.04 (2 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.28 (2 H, s br), 4.79 (1 H, d), 3.76 (1 H, m), 3.28 (1 H, m), 3.11 (1 H, m), 1.03 (3 H, d).
101	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.27 (br s, 2 H), 3.96-3.92 (m, 1 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.63-3.31 (m, 1 H), 3.40-3.31 (m, 2 H), 1.90-1.75 (m, 3 H), 1.58-1.50 (m, 1 H).
103	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22-8.20 (m, 3 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.20 (br s, 2 H), 4.91 (t, J = 12.4 Hz, 2 H), 4.44 (t, J = 12.4 Hz, 2 H).
104	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.18 (br s, 2 H), 3.91-3.80 (m, 3 H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).
105	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d,

	J = 8 Hz, 2 H), 8.05 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.76 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.18 (br s, 2 H), 4.75 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 11.6 Hz, 1 H).
106	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.28 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.80-7.79 (m, 1 H), 3.98-3.92 (m, 1 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.63-3.57 (m, 1 H), 3.36-3.24 (m, 2 H), 1.91-1.74 (m, 3 H), 1.59-1.51 (m, 1 H).
107	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.29 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 8.03 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.33 (br s, 1 H), 6.45 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.29-4.15 (m, 1 H), 3.61-3.54 (m, 1 H), 3.-43-3.36 (m, 1 H).
110	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.12 (s, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 1.21 (s, 6 H).
111	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.17 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 1.22 (s, 6 H).
112	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.22 (s, 2 H),

	4.75 (dd, J = 11.6, 1.2 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.25 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 1 H), 4.01 (dd, J = 12, 3.2 Hz, 1 H).
113	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.29 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.81-7.80 (m, 1 H), 7.31 (br s, 1 H), 7.04 (br s, 2 H), 3.89-3.77 (m, 3 H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).
116	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.72-7.69 (m, 1 H), 7.56-7.54 (m, 1 H), 7.33 (br s, 1 H), 3.99-3.92 (m, 1 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.64-3.58 (m, 1 H), 3.36-3.24 (m, 2 H), 1.91-1.72 (m, 3 H), 1.59-1.51 (m, 1 H).
117	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.19-8.17 (m, 1 H), 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.70 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 1 H), 6.46 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.25-4.15 (m, 1 H), 3.61-3.54 (m, 1 H), 3.-43-3.36 (m, 1 H).
118	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 4H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
119	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 – 7.97 (m, 2H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz,

	2H), 6.07 (tt, J = 54.8, 3.6 Hz, 1H), 4.57 – 4.12 (m, 4H), 3.71 (td, J = 15.3, 3.5 Hz, 2H).
120	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 – 8.01 (m, 2H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 7.9, 5.6 Hz, 1H), 4.02 (p, J = 5.3 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.29 (dd, J = 7.2, 5.3 Hz, 4H).
121	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.30 – 4.07 (m, 2H), 3.71 (q, J = 10.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.51 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.50 (q, J = 5.3 Hz, 2H).
122	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.84 – 2.71 (m, 2H).
123	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.78 (p, J = 6.6 Hz, 2H).
124	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 0.07 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 0.00 (d, J = 4.0 Hz, 2H).
125	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.63 –

	7.52 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H).
126	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.10 (d, J = 47.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.84 – 2.62 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
127	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.01 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (dq, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 8.7, 6.4 Hz, 2H), 3.72 (td, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 2.19 (dq, J = 12.6, 7.6 Hz, 1H), 2.03 – 1.76 (m, 1H).
128	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.01 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 2H), 3.72 (td, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 2.28 – 2.07 (m, 1H), 1.90 (ddt, J = 12.7, 7.7, 5.2 Hz, 1H).
129	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 – 8.00 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 2H), 3.92 – 3.68 (m, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 2H), 1.81 (m, J = 10.9, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 1.56 (ddd, J = 13.3, 4.1, 2.1 Hz, 2H), 1.22 (m, J = 13.4, 11.5, 4.5 Hz, 2H).
130	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 – 8.00 (m, 2H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 1.98 – 1.75 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

131	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.28 (br s, 2 H), 5.04 (d, J =5.6 Hz, 1 H), 3.77-3.70 (m, 1 H), 3.44-3.16 (m, 7 H), 1.01-0.91 (m, 1 H), 0.44-0.39 (m, 2 H), 0.15-0.11 (m, 2 H).
132	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.29 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.80-7.79 (m, 1 H), 7.33 (br s, 2 H), 5.03 (d, J = 6 Hz, 1 H), 3.78-3.70 (m, 1 H), 3.45-3.29 (m, 3 H), 3.26-3.14 (m, 3 H), 1.02-0.92 (m, 1 H), 0.44-0.39 (m, 2 H), 0.16-0.12 (m, 2 H).
133	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.28 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.18-8.17 (m, 1 H), 8.03 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.79-7.78 (m, 1 H), 7.33 (br s, 2 H), 4.98 (br s, 1 H), 3.72-3.66 (m, 1 H), 3.57-3.16 (m, 5 H), 1.07 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 6 H).
134	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (br s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 1.22 (s, 6 H).
135	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.22 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.20-8.18 (m, 1 H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.71 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.57-7.54 (m, 1 H), 7.31 (br s, 2 H), 3.89-3.81 (m, 3 H), 1.04 (d, J= 6.4 Hz, 6 H).

138	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (1 H, m), 8.09 (1 H, s), 7.64 (1 H, s), 7.23 (4 H, J=8.8 Hz, d), 6.92 (2 H, J=8.4 Hz, d), 6.49 (1 H, J=6.4 Hz, d), 4.24 (1 H, m), 4.11 (2 H, s), 3.74 (3 H, s), 3.60 (1 H, m), 3.42 (1 H, m), 2.57 (3 H, s).
139	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (1 H, m), 8.00 (1 H, J=1.6 Hz, d), 7.55 (1 H, J=2 Hz, d), 7.25 (2 H, s), 6.47 (1 H, J=6.4 Hz, d), 4.23 (1 H, m), 3.64 (4 H, m), 3.59 (1 H, m), 3.41 (1 H, m), 2.96 (4 H, m)..
140	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 – 8.08 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 – 3.82 (m, 1H), 3.66 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.49 – 3.35 (m, 1H), 3.32 (dd, J = 10.9, 8.0 Hz, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.68 (dd, J = 12.4, 8.3 Hz, 2H), 1.54 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H).
141	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.1 Hz, 2H).
142	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 2H), 3.81 (tq, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.55 – 3.34 (m, 2H), 1.61 (ddd, J = 13.4, 7.7, 5.8 Hz, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
143	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.22

	(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.05 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 3.29 (td, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.12 (tdd, J = 11.4, 9.7, 6.0 Hz, 3H), 1.91 – 1.62 (m, 2H), 1.57 (dt, J = 13.3, 3.6 Hz, 1H), 1.48 – 1.33 (m, 1H), 1.32 – 1.09 (m, 1H).
144	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 4.42 (ddt, J = 8.4, 6.0, 4.4 Hz, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.26 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.76 (m, 1H).
145	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 – 8.09 (m, 3H), 7.81 – 7.50 (m, 3H), 7.30 – 7.06 (m, 2H), 6.92 – 6.74 (m, 2H), 5.20 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 2H), 2.20 – 1.94 (m, 2H).
146	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 4.03 – 3.89 (m, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 3.38 (td, J = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 1.76 – 1.53 (m, 4H).
147	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 – 8.08 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 4H), 3.43 – 3.31 (m, 2H), 1.84 (td, J = 7.0, 4.5 Hz, 2H).
148	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 – 8.21 (m, 2H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz,

	2H), 3.55 (dd, J = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 1.90 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
149	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 12.8, 6.1 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 1.47 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.33 (s, 4H).
150	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (ddd, J = 13.3, 7.4, 5.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 12.8, 7.9 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 1.83 – 1.65 (m, 3H), 1.65 – 1.40 (m, 6H).
151	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 – 8.19 (m, 1H), 8.19 – 8.04 (m, 2H), 7.69 – 7.54 (m, 3H), 3.53 – 3.35 (m, 2H), 3.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H).
152	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 – 8.11 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 3.39 – 3.25 (m, 2H), 1.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.76 – 0.58 (m, 1H), 0.50 – 0.22 (m, 2H).
153	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H),

	3.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.33 (dtd, J = 19.8, 9.6, 5.2 Hz, 3H).
154	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 – 8.08 (m, 2H), 7.74 – 7.53 (m, 3H), 4.41 – 4.22 (m, 1H), 4.12 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).
155	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.33 – 8.09 (m, 3H), 7.77 – 7.61 (m, 3H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 1.09 – 0.93 (m, 1H), 0.48 – 0.35 (m, 2H), 0.30 – 0.16 (m, 2H).
156	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 3.41 (dt, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 3.26 (td, J = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 3.12 – 2.92 (m, 2H), 1.55 (dq, J = 13.2, 2.5 Hz, 1H), 1.49 – 1.29 (m, 2H), 1.28 – 1.08 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
157	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (br s, 2 H), 4.78-4.72 (m, 1 H), 4.55-4.50 (m, 1 H), 4.28-4.23 (m, 1 H), 4.01-3.96 (m, 1 H), 3.69-3.54 (m, 1 H).
158	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.16 (br s, 2 H), 6.75 (t, J = 74.8 Hz, 1 H), 5.00-4.94 (m, 1 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 4.48-4.43 (m, 1 H), 4.39-4.33 (m, 1 H), 3.98-3.94 (m, 1 H).

159	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.11 (br s, 2 H), 5.46 (s, 1 H), 4.38 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1 H), 4.21 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 3 H), 3.73 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 3 H), 1.84-1.76 (m, 1 H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).
160	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (1 H, t), 8.17 (1 H, d), 8.04 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.79 (1 H, d), 7.23 (2 H, s br), 4.76 (1 H, m), 4.54 (1 H, m), 4.27 (1 H, m), 4.00 (1 H, m), 3.61 (1 H, m).
161	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.17-8.16 (m, 1 H), 8.04 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.21 (br s, 2 H), 6.76 (t, J = 74.8 Hz, 1 H), 5.00-4.94 (m, 1 H), 4.85-4.79 (m, 1 H), 4.49-4.44 (m, 1 H), 4.39-4.34 (m, 1 H), 3.99-3.95 (m, 1 H).
162	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (1 H, t), 8.17 (1 H, d), 8.04 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.76 (1 H, d), 7.16 (2 H, s br), 5.45 (1 H, s br), 4.41 (1 H, d), 4.22 (1 H, d), 3.94 (1 H, d), 3.73 (1 H, d), 1.80 (1 H, m), 0.83 (6 H, m).
164	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (1 H, t), 8.16 (1 H, d), 8.05 (1 H, d), 7.93 (1 H, d), 7.82 (1 H, d), 7.25 (2 H, s br), 4.92 (2 H, m), 4.45 (2 H, m).
165	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (1 H, d), 8.22 (2 H, d), 8.06 (2 H, d), 7.70 (1 H, d), 7.13 (2 H, s br), 4.51 (1 H, s

	br), 4.38 (2 H, m), 3.90 (2 H, m), 2.54 (1 H, m), 1.02 (3 H, s), 1.00 (3 H, s).
166	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.04 (d, J= 8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 2hz, 1 H), 7.31 (br s, 2 H), 3.77-3.70 (m, 1 H), 3.45-3.09 (m, 6 H), 1.81-1.71 (m, 1 H), 0.82 (d, J = 7.6 Hz, 6 H).
167	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (t, J= 6.4 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.29 (br s, 2 H), 3.45-3.36 (m, 2 H).3.23 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 1.62 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.05 (s, 3 H).
168	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.16-8.15 (m, 1 H), 7.77-7.76 (m, 1 H), 7.69 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 8.8, 1 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 2 H), 3.72-3.66 (m, 1 H), 3.57-3.47 (m, 1 H), 3.44-3.32 (m, 2 H), 3.29-3.18 (m, 2 H), 1.08-1.06 (m, 6 H).
169	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.21 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 2 H), 3.77-3.16 (m, 7 H), 1.02-0.93 (m, 1 H), 0.77-0.39 (m, 2 H), 0.16-0.12 (m, 2 H).
170	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.28 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8.18-8.16 (m, 1 H), 8.03 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.79-7.78 (m, 1 H), 7.32 (br s, 2 H),

	5.01 (br s, 1 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.45-3.11 (m, 6 H), 1.82-1.72 (m, 1 H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).
171	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 2 H), 5.01 (br s, 1 H), 3.77-3.70 (m, 1 H), 3.45-3.11 (m, 6 H), 1.82-1.71 (m, 1 H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).
172	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.24 (br s, 2 H).4.92 (t, J = 12.4 Hz, 2 H), 4.44 (t, J = 12.4 Hz, 2 H).
173	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 10.8, 2 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.22 (br s, 2 H), 4.76 (dd, J = 11.6, 1.2 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 11.6 Hz, 1 H).
174	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.73-7.72 (m, 1 H), 7.70 (d, J = 10.8, 1 H), 7.56-7.53 (m, 1 H), 7.16 (br s, 2 H), 4.45-4.35 (m, 2 H), 3.96-3.88 (m, 2 H), 2.59-2.52 (m, 1 H), 1.01 (d, J = 6 Hz, 6 H).
175	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 1 H), 8.20 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1

	H), 7.16 (br s, 2 H), 4.41 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1 H), 4.22 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1 H), 3.95 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 1.84-1.77 (m, 1 H), 0.84 (d, J= 6.8 Hz, 3 H), 0.83 (d, J= 6.8 Hz, 3 H).
176	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.06 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.51 (2 H, m), 7.44 (1 H, s), 7.16 (2 H, s br), 4.75 (1 H, m), 4.50 (1 H, m), 4.24 (1 H, m), 4.00 (1 H, m).
177	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (1 H, t), 8.24 (1 H, m), 8.11 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1 H, m), 7.70 (2 H, m), 7.60 (1 H, m), 7.32 (2 H, s br), 5.07 (1 H, s), 3.75 (1 H, m), 3.41 (1 H, m), 3.26 (2 H, m), 3.24 (3 H, s), 3.17 (1 H, m).
178	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (1 H, t), 8.17 (1 H, d), 8.04 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.17 (2 H, s br), 4.49 (1 H, s br), 4.39 (2 H, m), 3.92 (2 H, m), 2.54 (1 H, m), 1.03 (3 H, s), 1.01 (3 H, s).
188	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.26 (br s, 2 H), 3.79-3.72 (m, 1 H), 1.80-1.71 (m, 1 H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).
189	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.27 (br s, 2 H), 3.06 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.86-1.79 (m, 1 H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

190	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.28 (br s, 2 H), 3.92-3.85 (m, 1 H), 3.72-3.66 (m, 1 H), 3.60-3.32 (m, 7 H), 1.88-1.68 (m, 3 H), 1.53-1.44 (m, 1 H).
191	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (1 H, t), 8.26 (1 H, s), 8.21 (2 H, d), 8.04 (2 H, d), 7.75 (1 H, s), 7.29 (2 H, s), 3.08 (2 H, d), 0.86 (9 H, s).
192	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.23 (br s, 2 H), 3.58-3.31 (m, 5 H), 1.06 (g, J = 6 Hz, 6 H)
193	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 2H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 12.3, 4.4 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.59 (dd, J = 13.6, 2.1 Hz, 2H), 1.88 (td, J = 13.1, 4.7 Hz, 2H).
196	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (1 H, t), 8.00 (1 H, d), 7.55 (1 H, d), 7.25 (2 H, s, br), 6.52 (1 H, s), 4.23 (1 H, m), 3.59 (1 H, m), 3.41 (1 H, m), 3.26 (1 H, m), 3.16 (1 H, s), 3.11 (1 H, m), 2.87 (2 H, m), 1.83 (2 H, m), 1.53 (2 H, m).
198	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (1 H, t), 8.01 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.56 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.26 (2 H, s br), 6.49 (1 H, d, J = 6.0 Hz), 4.57 (1 H, m), 4.23 (1 H, m), 3.59 (1 H, m), 3.42 (2 H, m), 3.28 (1 H, m), 2.90 (2 H, m), 2.00 (2 H,

	m), 1.75 (2 H, m).
201	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (1 H, t), 8.23 (1 H, d), 8.20 (2 H, d), 8.04 (2 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.28 (2 H, s br), 4.06 (2 H, m), 3.77 (1 H, m), 3.52 (2 H, m), 3.39 (1 H, m), 3.21 (1 H, m).
202	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.27 (br s, 2H), 3.44-3.34 (m, 4H), 3.23 (s, 3H).
203	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 – 8.00 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 2H), 2.42 (dt, J = 14.2, 6.9 Hz, 2H).
204	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 – 8.05 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 51.3 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 35.1 Hz, 4H), 2.22 – 2.05 (m, 2H).
205	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.30 (br s, 2H), 5.05 (br s, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 1.96-1.48 (m, 6H).
206	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 3.79 (t, J = 19.4 Hz, 4H), 2.24 – 2.08 (m, 2H).

207	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.09 (s, 1H).
208	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 29.4 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.45 – 3.16 (m, 1H), 3.07 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 1H).
209	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.92 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.27 (br s, 2 H), 4.09-3.97 (s, 2 H)
210	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 – 8.16 (m, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.78 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).
211	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (1 H, m), 8.13 (1 H, s), 7.75 (2 H, J=8.0 Hz, d), 7.66 (1 H, J=2.0 Hz, d), 7.56 (2 H, J=8.0 Hz, d), 7.25 (2 H, s), 6.50 (1 H, J=5.6 Hz, d), 4.32 (2 H, s), 4.24 (1 H, m), 3.62 (1 H, m), 3.42 (1 H, m), 2.65 (3 H, s).
212	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.25 (br s, 2 H), 3.52-3.46

	(m, 2 H), 2.59-2.50 (m, 2 H).
213	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (1 H, t), 8.298 (1 H, t), 8.18 (1 H, s), 8.03 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.79 (1 H, s), 7.32 (2 H, s), 4.07 (2 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.54 (2 H, m), 3.40 (2 H, m).
214	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.03 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.57 (m, 2H), 4.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H).
215	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 5 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.28 (br s, 2 H), 4.77 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.99-3.88 (m, 2 H), 2.00-1.90 (m, 1 H), 1.87-1.77 (m, 1 H), 1.67-1.57 (m, 2 H), 1.50-1.39 (m, 2 H).
216	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.27 (1 H, d), 8.21 (3 H, m), 8.04 (2 H, d), 7.76 (1 H, d), 7.30 (2 H, s), 5.26 (1 H, d), 3.91 (2 H, m), 3.65 (1 H, m), 3.50 (3 H, m), 1.75(1 H, m), 1.61(1 H, m).
217	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.20 (2 H, d).8.04 (2 H, d), 7.75) (1 H, d), 7.28 (2 H, s br), 4.77 (1 H, t), 3.48 (2 H, m), 3.31 (2 H, m).
218	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.27 (2 H, m), 8.20 (1 H, d), 8.04(1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.81 (1 H, m), 7.35 (2 H, s), 5.26 (1 H, d), 3.91 (2 H, m), 3.65 (1 H, m), 3.50 (3 H, m), 1.75(1 H, m), 1.61(1 H, m).

219	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (1 H, t), 8.28 (1 H, t), 8.18 (1 H, m), 8.05 (1 H, m), 7.92 (1 H, m), 7.78 (1 H, m), 7.33 (2 H, s br), 4.77 (1 H, t), 3.48 (2 H, m), 3.31 (2 H, m).
220	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (1 H, t), 8.19 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (2 H, m), 7.67 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.23 (2 H, s br), 7.18 (2 H, m), 6.45 (1 H, s br), 4.20 (1 H, m), 3.81 (3 H, s), 3.54 (1 H, m).
221	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (1 H, t), 8.24 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.20 (2 H, m), 8.04 (2 H, m), 7.75 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.29 (2 H, s br), 5.06 (1 H, d, J = 4.8 Hz), 3.72 (1 H, m), 3.49 (2 H, m), 3.41 (4 H, m), 3.32 (1 H, m), 3.19 (3 H, s), 3.17 (1 H, m).
222	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.74-1.69 (m, 2H).
223	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (br s, 2H), 3.10 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.06-0.96 (m, 1H) , 0.41-0.36 (m, 2H), 0.23-0.19 (m, 2H).
224	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (1 H, t), 8.29 (1 H, t), 8.16 (1 H, m), 8.05 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.79 (1 H, m), 7.34 (2 H, s br), 4.98 (1 H, d), 3.64 (1 H, m), 3.40 (1 H, m), 3.31 (1 H, m), 3.21 (2 H, m), 1.12 (9 H, s).

225	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (1 H, t), 8.05 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.61 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 7.24 (2 H, s br), 6.50 (1 H, d, J = 6.4 Hz), 4.23 (1 H, m), 3.59 (1 H, m), 3.41 (1 H, m), 3.26 (2 H, m), 2.76 (3 H, s), 2.62 (2 H, m).
227	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.28 (br s, 2 H), 5.11 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.39 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 1.29 (s, 6 H).
228	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.29 (br s, 2 H), 5.50 (s, 1 H), 3.36 (d, J = 6 Hz, 2 H), 0.57-0.49 (m, 4 H).
231	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22-8.19 (m, 3 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.14 (br s, 2 H), 6.16 (tt, J = 54.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.71-4.65 (m, 1 H), 4.44-4.38 (m, 1 H), 4.34-4.30 (m, 1 H), 4.25-4.20 (m, 1 H), 3.87-3.82 (m, 1 H), 3.75 (td, J = 15.6, 1.2, 2 H).
232	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (1 H, d), 8.19 (2 H, d), 8.05 (2 H, d), 7.70 (1 H, d), 7.15 (2 H, s br), 4.31 (1 H, d), 4.10 (1 H, d), 3.82 (1 H, d), 3.60 (1 H, d), 3.31 (2 H, s), 3.28 (3 H, s), 1.20 (3 H, s).
234	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (1 H, d), 8.24 (1 H, d), 8.20 (2 H, d), 8.05 (2 H, d), 7.74 (1 H, d), 7.29 (2 H, s br), 4.78 (1 H, t), 3.78 (1 H, m), 3.44 (2 H, m), 1.62 (1 H, m), 1.45 (1 H, m), 0.82 (3 H, t).

236	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (1 H, t), 8.27 (1 H, d), 8.04 (1 H, m), 7.99 (1 H, s), 7.83 (2 H, m), 7.77 (1 H, d), 7.28 (2 H, br s), 6.47 (1 H, d), 4.21 (1 H, m), 3.55 (1 H, m), 3.39 (1 H, m).
244	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (1 H, t), 8.20 (1 H, d), 7.98 (2 H, m), 7.76 (1 H, m), 7.73 (1 H, d), 7.68 (2 H, m), 7.25 (2 H, br s) 6.45 (1 H, br s), 4.21 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.38 (1 H, m).
250	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (1 H, t), 8.17 (1 H, s), 8.03 (2 H, m), 7.51 (2 H, t), 7.42 (2 H, s, br), 6.47 (1 H, s), 4.21 (1 H, m), 3.54 (1 H, m), 3.37 (1 H, m).
253	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.00-7.97 (m, 2 H), 7.78-7.63 (m, 3 H), 7.27 (br s, 2 H), 6.46 (d, J = 6 Hz, 1 H), 4.36-4.65 (m, 1 H), 3.59-3.52 (m, 1 H), 3.41-3.27.
254	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (1 H, m), 8.25 (1 H, J=2.0 Hz, d), 7.85 (2 H, m), 7.75 (2 H, m), 7.64 (1 H, m), 7.26 (2 H, s), 6.45 (1 H, J=6.4 Hz, d), 4.20 (1 H, m), 3.57 (1 H, m), 3.38 (1 H, m).
255	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19 (1 H, d), 7.99 (1 H, m), 7.97 (1 H, m), 7.76 (1 H, m), 7.72 (1 H, d), 7.67 (1 H, m), 7.39 (1 H, s), 7.16 (2 H, s), 4.75 (1 H, dd), 4.49 (1 H, d), 4.23 (1 H, dd), 3.99 (1 H, d).
256	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (1H, d), 7.51 (2H, m), 7.75

	(2H, m), 7.63 (1H, m), 7.16 (2H,s), 4.75 (1H, d), 4.49 (1H, d), 4.24 (1H, d), 4.00 (1H, d).
260	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.65 (2 H, m), 0.81 (2 H, m), 2.41 (1 H, m), 3.29 (2 H, m), 3.46 (2 H, m), 4.75 (1 H, m), 7.07 (2 H, br s), 7.99 (1 H, s), 8.02 (2 H, d), 8.12 (2 H, m), 8.25 (1 H, m).
261	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.26 (br s, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.54 (ddd, *J* = 14.0, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 3.32 (ddd, *J* = 13.9, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 2.87 (tt, *J* = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.50 – 1.44 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
262	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.32 (br s, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.80 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.54 (ddd, *J* = 14.0, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 3.32 (ddd, *J* = 13.8, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 2.93 – 2.90 (m, 2H), 2.49 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.24 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
263	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.29 (br s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.54 (ddd, *J* = 14.1, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 13.8, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.49 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

264	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.03 (ddq, *J* = 10.3, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 3.54 (ddd, *J* = 14.1, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 13.8, 7.3, 6.1 Hz, 1H), 2.60 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
265	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 6.27 (br s, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.53 (td, *J* = 6.6, 5.9, 2.7 Hz, 3H), 3.33 (ddd, *J* = 13.8, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
266	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.51 - 1.69 (m, 2H), 1.73 - 1.95 (m, 2H), 2.55 - 2.60 (m, 1H), 3.18 (ddd, J = 10.1, 7.6, 6.8 Hz, 1H), 3.34 (ddd, J = 13.7, 7.5, 5.8 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 10.1, 7.0, 4.8 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 14.0, 6.6, 3.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.80 (m, 1H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 6.23 (br s, 2H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.35 - 8.44 (m, 1H).
267	(400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 3.27 - 3.36 (m, 1H), 3.53 (ddd, J = 13.9, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 1H), 4.16 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.20 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.96 - 7.03 (m, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 - 8.40 (m, 1H).
268	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.54 -

	1.61 (m, 1H), 1.74 - 1.92 (m, 3H), 3.25 - 3.39 (m, 2H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.55 - 3.76 (m, 4H), 4.01 - 4.09 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H).
269	(400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.34 (ddd, J = 13.9, 7.5, 5.9 Hz, 1H), 3.55 (ddd, J = 13.9, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.97 - 4.07 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.51 (br s, 2H), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 - 8.45 (m, 1H).
270	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.44 - 1.57 (m, 2H), 1.66 - 1.87 (m, 2H), 3.10 - 3.18 (m, 1H), 3.34 - 3.41 (m, 1H), 3.63 - 3.71 (m, 1H), 3.81 - 3.91 (m, 3H), 7.19 (br s, 2H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H).
271	(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.51 - 1.64 (m, 2H), 1.73 - 1.95 (m, 2H), 3.22 (dddd, J = 10.5, 7.2, 6.9, 3.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 2H), 3.68 - 3.79 (m, 1H), 4.20 - 4.32 (m, 2H), 4.74 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
272	(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.51 - 1.64 (m, 2H), 1.73 - 1.95 (m, 2H), 3.19 - 3.26 (m, 1H), 3.44 (ddd, J = 10.2, 6.8, 5.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.78 (m, 1H), 3.92 (ddd, J = 11.1, 4.2, 1.7 Hz, 1H), 4.37 (ddd, J = 11.1, 6.8,

	1.7 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 11.4, 4.2, 1.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.62 (m, 1H), 4.86 (ddd, J = 11.4, 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
273	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 4.53 – 4.45 (m, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.68 (dddd, *J* = 14.2, 6.4, 3.7, 1.2 Hz, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).
274	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.02 (br s, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.54 (ddd, *J* = 13.9, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 13.9, 7.4, 5.7 Hz, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.85 – 0.76 (m, 4H).
275	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.99 (br s, 2H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 13.8, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 3.36 – 3.28 (m, 3H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 4H).
276	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.51 1.69 (m, 2H), 1.73 - 1.95 (m, 2H), 3.07 (br s, 1H), 3.15 - 3.22 (m, 1H), 3.39 - 3.52 (m, 7H), 3.67 (ddd, J = 14.1, 6.6, 3.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.80 (m, 1H), 3.97 - 4.04 (m, 1H), 6.23 (br s, 2H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.41

	(dd, 1H).
277	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.29 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.32 - 3.39 (m, 1H), 3.52 - 3.61 (m, 3H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 6.25 (br s, 2H), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.40 (dd, 1H).
278	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.54 - 1.72 (m, 2H), 1.98 - 2.17 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 3.35 (ddd, J = 13.9, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 3.57 (ddd, J = 13.9, 6.6, 3.3 Hz, 1H), 4.00 - 4.16 (m, 2H), 6.26 (br s, 2H), 7.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 - 8.43 (m, 1H).
279	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.23 (br s, 2H), 5.75 (td, *J* = 55.5, 4.2 Hz, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 14.5, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).
280	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.99 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.85 (br s, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (ddd, *J* = 14.0, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 5.8 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
281	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.53 - 1.71 (m, 2H), 1.75 - 1.98 (m, 2H), 3.22 (ddd, J = 10.1, 7.4, 7.2 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 10.1, 7.0, 4.8 Hz, 1H), 3.74 -

	3.83 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.30 (br s, 2H), 6.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 9.09 9.16 (m, 1H).
282	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 1.25 (m, 3H), 1.44 1.57 (m, 2H), 1.66 1.86 (m, 2H), 3.10 3.18 (m, 1H), 3.34 3.42 (m, 1H), 3.63 3.72 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 10.54 (br s, 1H), 12.55 (br s, 1H).
283	(501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.04 (br s, 2H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.54 (ddd, *J* = 14.0, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 13.7, 7.5, 5.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
284	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 – 8.05 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.63 – 6.59 (m, 2H), 6.03 (br s, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 13.5, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 13.2, 6.9, 5.6 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
285	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.33 (br s, 1H), 5.52 (br s, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.57 (ddd, *J* = 13.9, 6.7, 3.3 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 13.9, 7.3, 5.6 Hz, 1H),

	2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.25 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.80 – 0.75 (m, 2H), 0.43 – 0.38 (m, 2H).
286	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.33 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.59 7.69 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 8.16 (m, 2H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).
287	(501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.64 (dq, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09-8.16 (m, 2H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).
288	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.84 (br s, 2H), 4.37 – 4.34 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 13.9, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (ddd, *J* = 13.6, 7.3, 5.7 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
289	(501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 – 8.07 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 2H), 5.85 (br s, 2H), 4.34 (qt, *J* = 11.0, 6.3 Hz, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.56 (ddd, *J* = 13.9, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 13.9, 7.6, 5.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
290	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.04 (br s, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.54 (ddd, *J* = 13.9, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 13.8, 7.4, 5.7 Hz, 1H), 2.60 – 2.53

	(m, 1H), 2.37 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.86 – 0.73 (m, 4H).
297	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.25 (br s, 2H).
298	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.37 (s, 2H), 7.43 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.96 8.03 (m, 2H), 8.10 (s, 1H).

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Listado de abreviaturas usadas en la sección de ejemplos biológicos: cAMP para adenosina monofosfato cíclica; DMSO para sulfóxido de dimetilo; FBS para suero fetal bovino; HEPES para ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico; LCMS para cromatografía líquida-espectrometría de masas; LC-MS/MS para cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem; NADP+ para nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; PEG para polietilenglicol; y PBS para solución amortiguadora salina de fosfato.

ENSAYOS IN VITRO

Ensayo de influjo de haluro-YFP para la mutación CFTR-ΔF508

El ensayo de influjo de haluro-YFP se empleó para medir la funcionalidad del regulador de la conductancia transmembrana de los canales de la fibrosis quística (CFTR) en la línea celular CFBE41o- del epitelio bronquial con fibrosis quística. El ensayo se usó para evaluar la capacidad de los compuestos para incrementar la

probabilidad de apertura de los canales CFTR existentes en la membrana. Se basa en la observación que la fluorescencia de la variante YFP H148Q, I152L, F47L de la proteína fluorescente amarilla (YFP) es fraguada sustancialmente por iones haluro como Cl^- y I^- (Galietta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. *Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities*, *FEBS Lett.*, 499, 220-224. doi: 10.1016/S0014-5793(01)02561-3; Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. *A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications*. *Nat. Biotechnol*. 20, 87-90. doi: 10.1038/nbt0102-87).

Para tal fin, se sembraron células CFBE41o en placas de 384 pocillos (3000 células CFBE/pocillo). Un día después de la siembra, las células CFBE se transdujeron con vectores adenovirales que dirigen la expresión del mutante CFTR ΔF508 y del informante YFP. Las células se incubaron a 27 °C, 5% de CO_2 durante 24 horas para permitir el plegamiento apropiado y la migración a la membrana del canal CFTR o se tratan con un modulador del CFTR durante 24 horas a 37 °C.

Al día siguiente, se activaron los canales CFTR mediante tratamiento con el inductor de AMPc forskolina (10,67 µM) y el compuesto de prueba en 1x D-PBS en un volumen total de 30 µl (de Gibco, N° cat. 14090-041) durante 10 minutos antes de la adición de 30 µl de la siguiente solución de ioduro (375 mM de NaI, 7.5 mM de KI, 1.76 mM de KH_2PO_4, 10.1 mM de Na_2HPO_4, 13.75 mM de

glucosa). La neutralización inducida por I de la fluorescencia se registró inmediatamente después de la inyección de ioduro durante 2 minutos con un equipo FDSS/µCell (Hamamatsu). La capacidad de un compuesto para incrementar la apertura de canales se correlacionó directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresó como (1- (fluorescencia después de 36 segundos (F)/fluorescencia antes de la inyección (F0))) y se derivó un valor de EC_{50} a partir de un gráfico de (1-F/F0) versus concentración del compuesto.

Tabla IV: Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTR-ΔF508 de los compuestos de la invención.

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)	N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
1	97.9	31.4	150	116.0	355.0
2	104.5	4.3	151	16.9	>1000
3	109.7	17.7	152	93.3	119.0
4	92.1	206.0	153	105.0	75.4
5	14.8	>2000	154	98.1	66.3
6	114.0	3.4	155	108.0	81.2
7	103.5	69.1	156	94.0	238.0
8	109.5	72.1	157	101.2	33.7
9	97.5	160.5	158	114.3	31.6
10	106.4	148.2	159	111.1	4.4
11	113.5	21.7	160	113.9	23.6

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)	N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
12	114.5	36.1	161	97.3	21.5
13	101.0	39.9	162	101.8	2.7
14	108.1	23.7	163	97.0	22.6
15	109.0	2.6	164	102.0	8.2
16	106.5	15.7	165	115.2	10.9
17	113.0	8.8	166	111.7	17.5
18	109.1	43.1	167	98.3	41.7
19	113.3	16.4	168	103.5	9.6
20	98.5	29.7	169	95.5	13.8
21	109.0	14.9	170	108.6	6.6
22	102.2	54.1	171	103.7	8.7
23	103.9	78.2	172	95.9	13.4
24	106.6	21.4	173	98.3	2.6
25	108.3	8.1	174	118.3	5.9
26	105.3	2.2	175	103.0	6.3
27	101.0	10.1	176	93.4	1.0
28	97.2	50.4	177	102.1	3.6
29	94.1	54.6	178	109.7	5.6
30	94.6	53.7	179	100.4	27.7
31	106.2	18.6	180	97.0	107.1
32	96.1	14.5	181	90.6	19.8
33	98.6	42.8	182	112.7	4.7

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)	N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
34	99.0	91.1	183	103.7	20.8
35	110.4	84.7	184	111.0	6.9
36	111.0	8.5	185	111.3	2.9
37	106.4	2.3	186	108.2	29.9
38	103.0	61.6	187	99.1	2.8
39	42.5	155.0	188	88.8	378.4
40	105.5	22.9	189	99.9	112.0
41	101.0	184.0	190	96.6	135.4
42	105.5	37.1	191	99.7	157.1
43	92.6	236.0	192	101.5	38.8
44	73.9	323.0	193	26.7	>2000
45	93.6	83.7	194	95.7	32.7
46	41.4	1155.0	195	98.7	26.2
47	84.8	503.0	196	105.4	25.7
48	103.0	21.1	197	106.7	3.9
49	132.0	125.0	198	107.0	7.8
50	90.8	57.5	199	114.1	21.6
51	96.8	30.2	200	116.7	42.9
52	96.6	8.0	201	104.0	14.7
53	95.6	41.4	202	97.6	45.5
54	89.2	72.9	203	92.6	47.3
55	37.6	>2000	204	92.5	177.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)	N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
56	99.4	369.0	205	96.5	59.9
57	93.1	7.1	206	103.0	74.8
58	92.2	20.6	207	78.0	>667
59	111.0	34.3	208	70.5	290.0
60	105.0	67.2	209	93.8	36.2
61	101.0	60.9	210	44.6	>667
62	91.8	140.0	211	98.4	24.7
63	102.0	3.1	212	96.7	47.1
64	107.0	1.3	213	115.3	6.0
65	119.0	41.4	214	60.5	>667
66	106.0	12.5	215	109.8	8.9
67	110.0	25.8	216	98.6	47.1
68	92.0	130.0	217	103.4	36.0
69	102.0	5.7	218	105.8	44.4
70	111.6	16.9	219	99.8	19.2
71	108.0	19.1	220	102.0	16.9
72	89.3	21.8	221	101.7	54.5
73	102.0	81.4	222	108.7	40.8
74	110.0	17.2	223	96.4	49.0
75	121.0	7.6	224	106.0	8.1
76	112.0	4.3	225	106.7	30.9
77	98.8	15.3	226	11.9	>2000

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)	N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
78	123.0	2.2	227	81.0	>667
79	99.5	3.3	228	123.3	8.5
80	102.0	3.2	229	24.0	>2000
81	104.0	0.5	230	12.4	>2000
82	106.0	2.7	231	103.3	52.3
83	98.3	6.3	232	94.5	68.4
84	101.0	10.5	233	44.9	1387.0
85	110.5	1.0	234	102.4	39.3
86	122.0	3.1	235	58.5	>667
87	102.0	11.9	236	115.5	3.6
88	96.0	12.4	237	106.5	9.9
89	99.6	6.9	238	53.7	538.0
90	101.0	4.0	239	95.8	29.5
91	97.2	11.5	240	98.1	137.0
92	118.5	7.2	241	117.0	11.6
93	96.5	95.5	242	103.0	25.4
94	102.0	22.2	243	111.5	8.3
95	104.0	5.7	244	102.5	8.5
96	105.0	245.0	245	114.0	5.6
97	92.9	102.0	246	118.0	3.9
98	95.6	7.4	247	114.5	4.3
99	109.5	7.6	248	105.0	12.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)	N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
100	96.6	12.9	249	96.2	3.0
101	106.5	64.2	250	111.5	1.0
102	119.0	28.2	251	110.0	16.3
103	110.0	26.2	252	102.0	2.5
104	100.8	18.9	253	102.6	6.0
105	103.5	2.0	254	106.0	5.0
106	99.0	19.5	255	104.2	1.3
107	103.0	1.5	256	107.4	0.66
108	110.0	18.2	257	122.0	26.9
109	104.0	3.6	258	119.0	9.9
110	116.0	33.5	259	102.5	4.3
111	103.2	22.6	260	85.2	42.5
112	100.6	2.6	261	87.3	162.0
113	101.9	10.4	262	8.9	>1000
114	109.3	19.1	263	97.2	141.7
115	102.3	34.9	264	76.0	213.3
116	101.1	27.7	265	92.4	141.2
117	107.9	1.7	266	105.0	180.0
118	93.2	208.0	267	59.3	>667.0
119	101.0	34.1	268	37.1	>667.0
120	96.5	76.8	269	107.0	7.8
121	102	113.0	270	100.0	143.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)	N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
122	83.2	35.3	271	20.4	>2000
123	98.5	86.2	272	82.0	>334
124	104.0	100.0	273	112.0	10.3
125	114.0	65.6	274	111.0	6.9
126	92.9	64.9	275	68.5	>667
127	107.0	82.9	276	108.0	109.2
128	95.0	85.2	277	65.5	>667
129	74.9	180.0	278	105.0	44.1
130	93.9	102.0	279	113.0	1.7
131	110.2	12.8	280	111.0	2.9
132	103.5	5.1	281	89.4	166.8
133	105.9	3.7	282	47.0	>667
134	101.6	43.5	283	93.3	5.1
135	108.7	8.5	284	95.1	6.3
136	113.7	2.9	285	86.7	4.2
137	110.7	3.7	286	79.7	88.1
138	94.5	17.9	287	83.4	256.0
139	96.6	61.2	288	109.0	8.7
140	97.7	51.0	289	97.1	245.0
141	100.6	109.1	290	88.2	3.0
142	97.9	11.9	291	98.2	5.5
143	91.4	136.3	292	72.4	263.2

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)	N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
144	92.6	76.1	293	87.8	135.2
145	98.8	205.0	294	97.5	9.6
146	88.4	91.4	295	102.3	51.3
147	105.5	40.9	296	82.1	40.0
148	88.8	42.5	297	109	53.0
149	91.2	179.0			

Ensayo de influjo de haluro-YFP para la mutación CFTR-G551D

El ensayo de influjo de haluro-YFP permitió medir la funcionalidad del regulador de la conductancia transmembrana de los canales de la fibrosis quística (CFTR). El ensayo se usó para evaluar la capacidad de los compuestos para incrementar la apertura de los canales CFTR mutantes existentes en la membrana. Se basa en la observación que la fluorescencia de la variante YFP H148Q, I152L, F47L de la proteína fluorescente amarilla (YFP) es fraguada sustancialmente por iones haluro como Cl^- y I^- (Galietta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. *Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities*, *FEBS Lett.*, 499, 220-224. doi: 10.1016/S0014-5793(01)02561-3).

Para tal fin, se sembraron células HEK293 en placas de 96 pocillos. Durante la siembra, las células se transfectaron de manera reversa con vectores plasmídicos que dirigen la expresión del mutante CFTR G551D y del informante YFP. Las células se

incubaron a 37 °C, 5% de CO_2 durante 24 horas para permitir una expresión suficiente de la proteína CFTR.

Al día siguiente, se activaron los canales CFTR mediante tratamiento con el inductor de AMPc forskolina (10.67 µM) y el compuesto de prueba en D-PBS (Gibco) durante 10 minutos antes de la adición de una solución de I^- (137 mM de NaI, 2.7 mM de KI, 1.76 mM de KH_2PO_4, 10.1 mM de Na_2HPO_4, 5 mM de glucosa). La neutralización inducida por I^- de la fluorescencia se registró inmediatamente después de la inyección de I^- durante 7 segundos. La capacidad de un compuesto para incrementar la apertura de canales se correlacionó directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresó como (1- (fluorescencia después de 7 segundos (F)/fluorescencia antes de la inyección (F0))) y se derivó un valor de EC_{50} a partir de un gráfico de (1-F/F0) versus concentración del compuesto.

Se desarrollaron ensayos YHA similares con otros mutantes de CFTR defectuosos para la regulación de canales o defectuosos para la conductancia de canales para determinar el efecto del compuesto sobre la actividad del canal. Los ejemplos de mutantes son G178R, G1349D, S549N, R117H, R334W. Este ensayo también se usa para mutantes CFTR de clase I adicionales, incluyendo G542X, W1282X; para mutantes de clase II incluyendo N1303K, y para los mutantes de clase III incluyendo S1251N; o el CFTC de tipo salvaje.

Tabla V: Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTC-G551D de los compuestos de la

invención.

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)	N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
1	47.1	699.8	154	81.9	881.0
2	62.5	739.0	155	80.2	987.0
3	73.9	1980.8	156	63.5	1390.0
4	43.6	5770.6	157	28.8	>10000
5	1 .7	>10000	158	29.2	>10000
6	82.5	350.0	159	46.6	238.5
7	73.5	722.8	160	52.7	566.4
8	67.5	1200.0	161	45.8	680.6
9	59.5	>3330	162	68.0	255.0
10	52.2	>3330	163	71.9	2295.7
11	75.7	835	164	71.5	683.0
12	43.8	692.0	165	55.0	287.4
13	21.3	>10000	166	69.3	661.0
14	71.6	1328.2	167	71.5	1550.0
15	69.3	361.0	168	82.4	538.8
16	96.2	1672.6	169	81.3	1120.0
17	82.7	1640.0	170	82.5	251.0
18	79.2	>3330	171	86.4	991.0
19	63.2	1076.4	172	62.4	863.5
20	64.8	893.3	173	47.6	181.0
21	85.1	1195.5	174	50.3	370.5
22	53.2	778.0	175	44.0	>3330

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
23	57.4	2147.5
24	52.2	423.0
25	67.2	976.2
26	80.8	315.2
27	55.0	1240.6
28	51.9	2330.0
29	58.7	1500.0
30	36.4	5770.6
31	71.7	424.6
32	65.8	1941.2
33	62.3	1391.2
34	70.2	1485.0
35	78.7	2385.8
36	58.4	667.1
37	83.7	271.2
38	86.0	1106.3
39	5.0	>10000
40	70.2	655.9
42	64.3	>3330
46	3.5	>10000
50	23.5	>10000
51	51.2	1131.0
52	48.8	458.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
176	46.0	69.4
177	91.4	430.0
178	75.8	322.3
179	52.6	1350.0
180	30.2	>10000
181	61.4	1330.0
182	51.3	645.0
183	42.0	1130.0
184	66.4	392.0
185	69.4	1120.0
186	49.9	>3330
187	71.8	705.0
188	13.4	>10000
189	30.7	>10000
190	67.4	1880.0
191	11.7	>10000
192	58.4	868.1
194	62.3	1780.0
195	61.8	1245.4
196	65.4	1816.6
197	76.4	337.5
198	75.2	756.3
199	65.0	1430.9

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
53	54.0	1823.4
54	62.6	1655.0
57	51.8	385.0
58	42.3	1070.0
59	84.6	1629.4
60	71.1	3120.0
61	70.0	2730.0
62	49.3	1390.0
63	60.8	262.2
64	72.5	160.1
65	67.8	1160.0
66	60.8	1550.0
67	73.6	1586.8
68	54.0	1820.0
69	85.0	1083.0
70	75.3	864.4
71	70.2	1258.0
72	44.2	>3330
73	61.0	>3330
74	65.0	839.0
75	68.5	1505.5
76	54.3	>3330
77	41.0	>3330

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
200	59.5	2340.0
201	59.8	522.5
202	45.1	1595.7
203	57.3	1270.0
204	73.9	>3330
205	37.6	10000
206	90.3	3150.0
207	15.0	>10000
208	20.0	>10000
209	39.3	>10000
210	5.8	>10000
211	24.0	10000
212	33.0	10000
213	71.0	414.0
214	39.1	>10000
215	57.6	389.3
216	47.8	1140.0
217	51.8	3030.0
218	43.8	1520.0
219	44.7	1050.0
220	71.6	791.0
221	55.6	1840.0
222	48.4	816.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
78	55.9	609.0
79	48.9	256.0
80	95.1	946.0
81	108.0	239.0
82	89.9	795.0
83	90.4	1195.8
84	64.4	1944.2
85	51.7	28.9
86	69.3	332.0
87	67.5	996.6
88	82.0	762.2
89	53.6	>3330
90	86.8	216.0
91	56.1	810.1
92	79.0	209.8
94	43.4	1140.0
95	54.2	299.5
97	23.8	>10000
98	60.2	685.2
99	91.7	795.5
100	59.1	1135.9
101	71.2	1584.7
102	73.6	1359.8

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
223	19.0	>10000
224	80.6	276.2
225	44.2	2210.0
226	1.4	>10000
227	28.1	>10000
228	62.6	1042.4
229	1.0	>10000
230	1.5	>10000
231	59.2	449.8
232	66.0	1490.0
233	5.4	>10000
234	46.1	1090.0
235	14.4	10000
236	77.2	364.0
237	69.5	546.0
238	4.8	>10000
239	76.5	1050.0
240	50.6	949.0
241	65.9	675.0
242	71.5	841.0
243	99.0	639.0
244	65.9	564.0
245	80.8	395.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
103	52.6	368.2
104	26.1	>10000
105	50.4	128.4
106	42.4	>3330
107	81.7	164.0
108	56.8	1697.9
109	62.6	296.0
110	83.6	1138.3
111	99.2	850.9
112	74.1	157.5
113	41.1	296.6
114	37.9	>10000
115	40.6	900.0
116	50.0	1402.9
117	79.8	218.4
118	49.5	419.0
119	64.6	554.0
120	54.0	1110.0
121	88.6	1330.0
122	50.9	425.0
123	60.5	880.0
124	57.0	824.0
125	84.1	2210.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
246	106.0	391.0
247	98.7	219.0
248	91.1	385.0
249	83.7	172.0
250	90.4	453.0
251	93.3	919.0
252	99.7	215.0
253	51.2	1069.8
254	56.0	1447.3
255	41.8	5770.6
256	45.6	>3330
257	50.4	760.0
258	108.0	517.0
259	92.6	1118.5
261	16.6	>1000
262	5.5	>1000
263	5.99	2000
264	6.51	2000
265	11.24	2000
266	21.9	>10000
267	0.9	>10000
268	0.3	10000
269	44.8	1311.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
126	62.2	1470.0
127	61.2	1880.0
128	41.7	>10000
129	25.9	>10000
130	78.3	674.0
131	68.6	816.7
132	79.2	395.0
133	84.2	252.8
134	76.8	1128.1
135	43.5	5770.6
136	53.4	>3330
137	69.6	420.5
138	49.6	683.9
139	40.6	5770.6
140	39.9	>10000
141	60.4	795.0
142	44.7	399.0
143	80.6	2300.0
144	50.6	1120.0
145	53.9	836.0
146	58.4	3110.0
147	69.0	1280.0
148	60.2	510.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
270	23.8	>10000
271	2.5	>10000
272	2.8	>5000
273	39.5	1010.0
274	69.5	>3330
275	4.2	>10000
276	13.7	>10000
277	0.8	>10000
278	21.3	>10000
279	57.2	662.0
280	57.6	1160.0
281	50.0	>3330
282	1.8	>10000
283	96.5	2620.0
284	67.0	1619.6
285	52.5	775.9
286	26.8	10000
287	24.3	10000
288	78.3	>3330
289	31.0	10000
290	73.2	473.0
291	44.7	242.3
292	28.5	>10000

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
149	42.7	>1670
150	49.7	1070.0
151	3.0	>5000
152	60.2	1130.0
153	47.6	760.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
293	40.8	>3330
294	104.0	967.0
295	92.7	1970.0
297	85	518.0

Tabla VI. Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTC-G178R de los compuestos de la invención.

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
1	82.7	302.0
2	71.8	494.0
3	98.2	392.0
6	93.1	80.7
11	95.3	442.0
14	70.7	741.3
16	102.0	1010.0
19	89.9	561.0
21	86.1	284.0
25	76.8	211.0
31	84.3	348.0
32	78.0	522.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
78	73	58.12
79	74.5	31.3
80	95.08	81.08
81	104.8	12.62
82	106.7	84.7
85	77.69	3.295
86	78.08	32.54
92	104.9	145.4
95	80.8	225.8
100	78.7	546.0
176	79.1	12.7
177	104.0	77.8

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
33	81.8	514.0
36	79.3	229.7
40	81.76	391.6
70	96.0	424.6
74	84.3	348.0
75	94.3	323.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
217	63.9	933.0
231	98.4	305.0
241	84.5	502.0
259	97.2	149.0
291	79.3	109.0

Tabla VII. Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTR-G1349D de los compuestos de la invención.

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
1	69.6	265.0
2	69.4	567.0
3	83.2	291.0
6	87.4	158.0
7	63.0	549.0
11	90.4	1600.0
14	66.7	815.9
16	99.6	698.0
19	84.3	659.0
21	88.9	498.0
25	82.6	412.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
79	83.08	61.38
81	96.01	9.539
82	92.74	102
85	90.89	2.734
86	85.79	55.31
91	76.6	738.0
92	91.24	30.57
95	71.97	75.38
100	75.5	532.6
103	67.7	448.0
118	99.5	770.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
31	86.8	511.0
32	88.0	536.0
33	92.9	543.0
36	82.7	311.8
40	84.31	440.2
57	59.6	457.0
63	82.8	256.0
70	89.6	378.4
74	86.8	511.0
75	98.7	284.0
78	85.36	52.28
80	98.43	118.8

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
119	84.8	320.0
130	55.4	703.0
154	97.6	637.0
165	87.6	214.0
176	72.8	29.5
177	96.0	97.9
217	62.9	1350.0
231	83.9	129.0
241	71.0	1110.0
259	91.0	173.0
291	79.8	149.0

Tabla VIII: Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTR-S549N de los compuestos de la invención.

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
1	72.7	580.0
2	70.3	331.0
3	91.8	839.0
6	87.1	390.0
11	84.1	945.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
75	107.2	251.4
78	80.37	115.6
79	88.09	44.34
80	108.5	143.6
81	107	11.05

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
14	68.9	1099.2
16	114.0	>3330
19	79.6	1610.0
21	86.4	748.0
25	82.5	292.0
31	91.4	567.0
32	91.7	711.0
33	82.2	735.0
36	92.9	294.0
40	84.51	1197
70	104.7	526.1
74	91.4	567.0
75	107.0	251.0

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
82	106.9	121.6
85	104.8	3.292
86	98.52	138.7
92	98.96	130.7
95	65.61	86.37
100	103.0	648.0
176	92.0	25.7
177	104.0	80.4
217	55.9	401.0
231	88.2	256.0
241	90.7	691.0
259	105.0	74.4
291	75.6	92.1

Tabla IX. Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTR-R117H de los compuestos de la invención.

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
1	98.5	598.0
2	76.0	231.0
3	102.0	451.0
6	95.7	63.9

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
80	111.5	408.1
81	113.2	21.84
82	128.3	1054
85	103	3.829

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
7	82.7	479.0
11	90.4	296.0
14	89.7	942.7
16	112.0	431.0
19	90.8	186.0
21	93.3	289.0
25	91.3	318.0
31	100.0	866.0
32	91.3	460.0
33	87.1	628.0
36	100.8	147.9
40	86.71	290.9
57	72.8	356.0
63	89.3	152.0
70	98.8	539.7
74	100.0	866.0
75	98.4	472.0
78	89.74	59.55
79	103.1	22.16

N° compuesto	% de activación	EC_{50} (nM)
86	89.91	59.45
91	89.6	326.0
92	94.77	97.7
95	88.62	137.6
100	97.3	505.0
103	87.8	351.0
118	90.7	621.0
119	89.9	307.0
130	77.6	580.0
154	107.0	499.0
165	94.2	92.8
176	111.0	22.7
177	103.7	253.1
217	92.1	765.0
231	91.3	442.0
241	103.0	608.0
259	126.0	225.0
291	74.2	155.0

ENSAYOS CELULARES

Las mediciones electrofisiológicas en cultivos de células epiteliales bronquiales humanas primarias constituyen un sustituto preclínico útil de la eficacia clínica (Rowe, S.M., Verkman, A.S.,

2013. *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators*, *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 3, a009761. doi: 10.1101/cshperspect.a009761), por lo cual se evalúan los compuestos en una cámara de Ussing y/o un ensayo TECC que son ensayos de mediciones electrofisológicas.

ENSAYO EN CÁMARAS DE USSING

Protocolo

En el ensayo en las cámaras de Ussing se mide la funcionalidad del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) por medición de la corriente de cortocircuito (*I*sc) generada por encima de la membrana basolateral y apical de células epiteliales de pulmón.

Con el fin de medir la *I*sc, el epitelio se pone en cortocircuito por inyección de una corriente que se ajusta con un amplificador de retroalimentación para mantener el potencial transepitelial (*Vt*) en 0 mV. La cantidad de corriente requerida se ajusta con un circuito de retroalimentación y se mide de manera continua. El voltaje se corta de manera intermitente en valores diferentes de 0 mV lo cual permite estimar la resistencia transepitelial (*Rt*).

Para tal fin, se plaquean células del epitelio bronquial aislado de pacientes con FQ homocigotas para la mutación CFTR ÄF508 (hAEC-FQ, Epithelix) o heterocigota para las mutaciones CFTR G551D y ÄF508 (Universidad de Chapel Hill, Carolina del Norte) sobre soportes Snapwel™l recubiertos con colágeno tipo IV (Corning-Costar). Los epitelios de las vías respiratorias humanas se

generan por provisión de una interfase de aire-líquido durante 21 días para formar cultivos polarizados bien diferenciados que asemejan el epitelio ciliado pseudoestratificado *in vivo* (Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. *Well-differentiated human airway epithelial cell cultures*, *Methods Mol. Med*. 107, 183-206). En el caso de las muestras homocigotas CFTR ÄF508, las células diferenciadas son tratadas con 3 µM de VX809 (2626 South Bucle West, Suite 225, Houston, TX 77054 EE.UU., N° cat. S1565) para permitir una expresión suficiente de la proteína CFTR apropiadamente plegada sobre la membrana (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de los registros electrofisiológicos. Para los heterocigotas G551D/ ÄF508, se usan células diferenciadas como tales para los registros.

Para el registro electrofisiológico, los epitelios respiratorios humanos se montan en cámaras Ussing para medir la corriente de cortocircuito (*I*sc). Los epitelios se bañan en una solución de NaCl-Ringer (120 mM de NaCl, 25 mM de $NaHCO_3$, 1.2 mM de $CaCl_2$, 1.2 mM de $MgCl_2$, 0.8 mM de KH_2PO_4, 0.8 mM de K_2HPO_4, pH 7.4, 5 mM de glucosa) sobre el lado basolateral y con una solución de glutamato-Ringer (120 mM de glutamato de sodio, 25 mM de $NaHCO_3$, 1.2 mM de $CaCl_2$, 1.2 mM de $MgCl_2$, 0.8 mM de KH_2PO_4, 0.8 mM de K_2HPO_4, pH 7.4, 5 mM de glucosa) sobre el lado apical para generar un gradiente de Cl^-. Ambas cámaras son gasificadas con 95% de O_2, 5% de CO_2, y se mantienen a 27 °C. Se usa amilorida

apical para inhibir las corrientes ENaC endógenas, en tanto se aplica forskolina sobre ambos lados apical y basolateral para estimular el CFTR. Después de la excitación con forskolina, se agregan los compuestos sobre ambos lados para evaluar su potencial para aumentar la regulación del CFTR. El aumento en la *I*sc se usa como una medida para la mayor actividad del CFTR, los valores de EC_{50} se pueden generar por medición del impacto de diferentes concentraciones del compuesto sobre la corriente de cortocircuito en las células primarias, para lo cual se usa el mismo Snapwell™ para la adición de cantidades crecientes del compuesto y el aumento en la señal I_{sc} en cada paso es transformado luego en una curva de dosis-respuesta.. Se usa Inh-172, un inhibidor específico del CFTR, para evaluar la especificidad de los compuestos evaluados.

ENSAYO TECC

Protocolo para células primarias del epitelio bronquial

En el ensayo TECC (circuito de pinza transepitelial, diseño EP) se mide la funcionalidad del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) por medición de la corriente de cortocircuito (*I*sc) generada por encima de la membrana basolateral y apical de células epiteliales de pulmón.. En el TECC, se mide el potencial transepitelial PD y la resistencia transepitelial (*Rt*) en un circuito abierto y se transforma en *I*sc usando la ley de Ohm. Se pueden medir 24 pocillos simultáneamente, permitiendo un mayor rendimiento en comparación con las cámaras Ussing.

Para tal fin, se plaquean células del epitelio bronquial aislado

de pacientes con FQ homocigotas para la Mutación CFTR ΔF508 (hAEC-FQ, Epithelix) sobre soportes Transwell® recubiertos con colágeno tipo IV (Costar). Los epitelios de las vías respiratorias humanas se generan por provisión de una interfase de aire-líquido durante 21 días para formar cultivos polarizados bien diferenciados que asemejan el epitelio ciliado pseudoestratificado *in vivo* (Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. *Well-differentiated human airway epithelial cell cultures*, *Methods Mol. Med*. 107, 183-206). En el caso de las muestras homocigotas CFTR ΔF508, las células diferenciadas son tratadas con 3 μM de VX809 (2626 South Bucle West, Suite 225, Houston, TX 77054 EE.UU., N° cat. S1565) para permitir una expresión suficiente de la proteína CFTR apropiadamente plegada sobre la membrana (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de los registros electrofisiológicos. Para los heterocigotas G551D/ ÄF508, se usan células diferenciadas como tales para los registros.

La información sobre los compuestos se puede recuperar sobre las muestras homocigotas ΔF508 CFTR observando una mayor actividad CFTR cuando los compuestos se agregan en una modalidad aguda o en una modalidad crónica. En el caso de las muestras heterocigotas G551D/ ΔF508 CFTR, los compuestos se agregan según una modalidad aguda a las células diferenciadas.

En la modalidad aguda, para el registro electrofisiológico, los epitelios respiratorios humanos se montan en la placa de

calentamiento TECC para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37 °C. Los epitelios se bañan en una solución de NaCl-Ringer (120 mM de NaCl, 25 mM de $NaHCO_3$,1.2 mM de $CaCl_2$, 1.2 mM de $MgCl_2$, 0.8 mM de KH_2PO_4, 0.8 mM de K_2HPO_4, pH 7.4, 5 mM de glucosa) sobre ambos lados basolateral y apical. Se usa amilorida apical para inhibir las corrientes ENaC endógenas, en tanto se aplica forskolina sobre ambos lados apical y basolateral para estimular el CFTR. Después de la excitación con forskolina, se agregan los compuestos sobre ambos lados para evaluar su potencial para aumentar la regulación del CFTR. Las mediciones se efectúan durante un marco de tiempo de 20 minutos, con registros cada 2 minutos. El aumento en la *I*sc se usa como una medida para la mayor actividad del CFTR, se pueden generar valores de EC_{50} por medición del impacto de diferentes concentraciones de compuesto sobre la *I*sc en células primarias, para lo cual cada Transwell es tratada con una concentración diferente del compuesto. Se usa Inh-172, un inhibidor específico del CFTR, para evaluar la especificidad de los compuestos evaluados.

En la modalidad crónica, las células diferenciadas son tratadas con 3 μM de VX809 (2626 South Bucle West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, N° cat. S1565) y compuestos potenciadores a diferente concentraciones (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de efectuar los registros electrofisiológicos. Para el registro electrofisiológico, los epitelios respiratorios humanos se montan en la placa de calentamiento TECC

para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37 °C. Los epitelios se bañan en una solución de NaCl-Ringer (120 mM de NaCl, 25 mM de $NaHCO_3$,1.2 mM de $CaCl_2$, 1.2 mM de $MgCl_2$, 0.8 mM de KH_2PO_4, 0.8 mM de K_2HPO_4, pH 7.4, 5 mM de glucosa) sobre ambos lados basolateral y apical. Se usa amilorida apical para inhibir las corrientes ENaC endógenas, en tanto se aplica forskolina sobre ambos lados apical y basolateral para estimular el CFTR. Las mediciones se efectúan durante un marco de tiempo de 20 minutos, con registros cada 2 minutos. El aumento en la *I*sc se usa como una medida para la mayor actividad del CFTR, se pueden generar valores de EC_{50} por medición del impacto de diferentes concentraciones de compuesto sobre la *I*sc en células primarias, para lo cual cada Transwell es tratada con una concentración diferente del compuesto. Se usa Inh-172, un inhibidor específico del CFTR, para evaluar la especificidad de los compuestos evaluados.

Se realizan registros TECC similares usando células primarias con otros mutantes de CFTR defectuosos para la regulación de canales o defectuosos para la conductancia de canales para determinar el efecto del compuesto sobre la actividad del canal. Los ejemplos de mutantes incluyen R117H, G178R. De manera similar, se pueden utilizar las células primarias que contienen mutantes CFTR de clase I, incluyendo G542X, W1282X; y mutantes de clase II adicionales, incluyendo N1303K, para los registros electrofisiológicos.

Resultados

Cuando se empleaba este protocolo, se obtuvieron los siguientes valores. La diferencia entre ΔIsc medida como DMSO (nivel basal), y la ΔIsc medida con el compuesto evaluado.

MEDICIONES DE EC_{50} CON EL ENSAYO TECC CFTR ΔF508

Tabla X. Valores de EC_{50} en el ensayo TECC con CFTR ΔF508 para los compuestos ilustrativos de la invención.

N° compuesto	EC_{50} (nM)
1	95.9
2	47.06
6	63.175
21	35.55
25	38.64
26	23.99
31	48.44
32	72.865
36	63

N° compuesto	EC_{50} (nM)
37	13.2415
38	91.28
40	62.18
52	38.29
59	50.4
70	38.7525
71	111.7
81	9.487

MEDICIONES DE EC_{50} CON EL ENSAYO TECC CFTR G551D/ΔF508

Tabla XI: Valores de EC_{50} en el ensayo TECC con CFTR G551D/ΔF508 para los compuestos ilustrativos de la invención.

N° compuesto	EC_{50} (nM)
7	7716

N° compuesto	EC_{50} (nM)
70	3522.667

N° compuesto	EC_{50} (nM)
14	5302
21	846.9
31	632
36	1013
37	232
40	443
52	461

N° compuesto	EC_{50} (nM)
85	9.5
92	144
95	487
99	358
100	2376
252	62.23
253	1439

FRT: PROTOCOLO CON CFTR G551D

Para los registros de G551D, se plaquean células de tiroides de ratas Fisher (FRT) transfectadas de manera estable con G551D CFTR (una línea celular de baja expresión de CFTR-G551D y una línea celular de gran expresión de CFTR-G551D de Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, Illinois) sobre soportes Transwell (Costar, 6.5 mm de diámetro, 0.4 µM de tamaño de poro). Las células se cultivan durante 8-10 días bajo condiciones de interfase líquido-líquido antes de efectuar las lecturas electrofisiológicas. Para el registro electrofisiológico, las células FRT-G551D se montan en la placa de calentamiento TECC para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37 °C. Los epitelios se bañan en medio de cultivo amortiguado con HEPES sin FBS sobre ambos lados basolateral y apical. Se usa amilorida apical para inhibir las corrientes ENaC endógenas, en tanto se aplica forskolina

sobre ambos lados apical y basolateral para estimular el CFTR. Después de la excitación con forskolina, se agregan los compuestos sobre ambos lados para evaluar su potencial para aumentar la regulación del CFTR. Las mediciones se efectúan durante un marco de tiempo de 10 minutos, con registros cada 2 minutos. El aumento en la *I*sc se usa como una medida para la mayor actividad del CFTR, se pueden generar valores de EC_{50} por medición del impacto de diferentes concentraciones de compuesto sobre la *I*sc en las células, para lo cual cada Transwell es tratada con una concentración diferente del compuesto. Se usa Inh-172, un inhibidor específico del CFTR, para evaluar la especificidad de los compuestos evaluados.

MEDICIONES DE EC_{50} CON EL ENSAYO TECC CFTR G551D

Cuando se empleaba este protocolo, se midieron los siguientes valores de EC_{50}.

Tabla XII: EC_{50} en el ensayo TECC con CFTR G551D para compuestos ilustrativos de la invención en células de gran expresión.

N° compuesto	EC_{50} (nM)	N° compuesto	EC_{50} (nM)
1	645	21	1635
3	1978	24	2826
6	443	25	1201
11	1351	26	1231
14	11690	31	823.7
15	668.8	36	735.2

N° compuesto	EC_{50} (nM)
17	1127
18	1428
19	5475
20	3700

N° compuesto	EC_{50} (nM)
70	622
100	1188
165	116

FRT: PROTOCOLO CON CFTR ΔF508

Para los registros de ΔF508, se plaquean células de tiroides de ratas Fischer (FRT) transfectadas de manera estable con □F508 CFTR (línea celular de Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, Illinois) sobre soportes Transwell® (Costar 6.5 mm de diámetro, 0.4 µm de tamaño de poro, N° Cat 3378). Las células se cultivan durante 8-10 días bajo condiciones de interfase líquido-líquido antes de efectuar las lecturas electrofisiológicas. Las células diferenciadas son tratadas con 3 µM de VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 EE.UU., N° cat. S1565) para permitir una expresión suficiente de la proteína CFTR apropiadamente plegada sobre la membrana (24 horas de tratamiento basolateral), antes de los registros electrofisiológicos. Para el registro electrofisiológico, las células FRT-□F508 se montan en la placa de calentamiento TECC para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37 °C. Los epitelios se bañan en medio de cultivo amortiguado con HEPES sin FBS sobre ambos lados basolateral y apical. Se usa amilorida apical para inhibir las

corrientes ENaC endógenas, en tanto se aplica forskolina sobre ambos lados apical y basolateral para estimular el CFTR. Después de la excitación con forskolina, se agregan los compuestos sobre ambos lados para evaluar su potencial para aumentar la regulación del CFTR. Las mediciones se efectúan durante un marco de tiempo de 10 minutos, con registros cada 2 minutos. El aumento de la conductancia transepitelial (Gt) se usa como una medida para la mayor actividad del CFTR, se pueden generar valores de EC_{50} por medición del impacto de diferentes concentraciones de compuesto sobre la Gt en las células, para lo cual cada Transwell es tratada con una concentración diferente del compuesto. Se usa Inh-172, un inhibidor específico del CFTR, para evaluar la especificidad de los compuestos evaluados.

MEDICIONES DE EC_{50} CON EL ENSAYO TECC CFTR ΔF508

Cuando se empleaba este protocolo, se midieron los siguientes valores de EC_{50}.

Tabla XIII. EC_{50} en el ensayo TECC con CFTR ΔF508 para compuestos ilustrativos de la invención y compuestos comparativos en células de gran expresión.

N° compuesto	EC_{50} (nM)	N° compuesto	EC_{50} (nM)
1	179.7	36	63.24
2	70.05	37	10.45

Los datos provistos en la presente solicitud demuestran que los compuestos de la invención presentan actividad *in vitro*, y que

pueden ser de utilidad *in vivo* en el tratamiento de fibrosis quística.

A partir de la lectura de la presente solicitud los especialistas en el arte podrán prever otros beneficios de la invención de los solicitantes.

Se comprenderá que la descripción detallada precedente y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos, y que no se deben considerar como limitaciones del alcance de la invención, que se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones de las formas de realización resultarán evidentes para los especialistas en el arte. Dichos cambios y modificaciones incluyen, en un sentido no taxativo, los que se relacionan con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermediarios, síntesis, formulaciones o métodos, o cualquier combinación de dichos cambios y modificaciones del uso de la invención, se pueden efectuar sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.