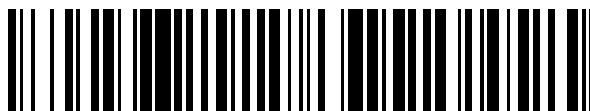


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 630**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 211/62</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/81</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)
<b>C07D 233/90</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/28</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 261/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 271/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 239/557</b>	(2006.01)		
<b>C07D 207/277</b>	(2006.01)		
<b>C07D 237/24</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/165</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2010** **E 10711628 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013** **EP 2401256**

54 Título: **Compuestos en calidad de antagonistas de bradiquinina B1**

30 Prioridad:

**26.02.2009 EP 09153778**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.09.2013**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**HAUEL, NORBERT;  
CECI, ANGELO;  
DOODS, HENRI;  
KONETZKI, INGO;  
MACK, JUERGEN;  
PRIEPKE, HENNING;  
SCHULER-METZ, ANNETTE;  
WALTER, RAINER y  
WIEDENMAYER, DIETER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

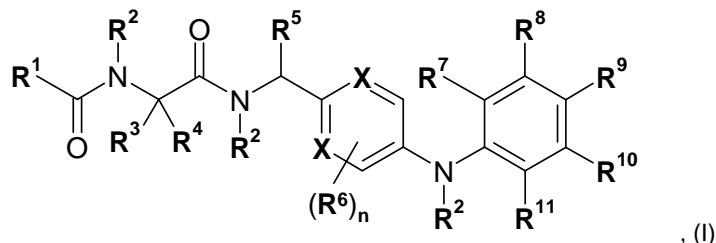
**ES 2 421 630 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos en calidad de antagonistas de bradiquinina B1

Objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula general I



- 5 en la que  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $X$  se definen como se describe posteriormente, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas, que presentan valiosas propiedades, su preparación, los medicamentos que contienen los compuestos farmacológicamente eficaces, su preparación y su uso.

- 10 Similares antagonistas de bradiquinina B1 sin el radical bi(hetero)arilo se dan a conocer en los documentos WO-A-2005/085198, WO-A-03/066577, WO-A-2004/019868 y WO 2005/016886.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la fórmula general I anterior, significan en una forma de realización 1

- $n$  uno de los números 0, 1 ó 2 y
- $R^1$
- 15 (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,
- (b) un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- (c) un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.2}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un grupo  $-C(O)$ ,
- (d) un grupo aril-alquilenos  $C_{0-2}$ , eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,
- 20 (e) un radical heteroaril-alquilenos  $C_{0-2}$  de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.4}$ , que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N y que además puede estar condensado con benzo,
- (f) un radical heteroaril-alquilenos  $C_{0-2}$  de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N y que, adicionalmente, puede estar condensado con benzo,
- 25 (g) un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,
- (h) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un grupo  $-C(O)$ ,
- (i)  $-O-R^{1.1.1}$ ,
- 30 (j)  $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$  o
- (k)  $-C(=NR^{1.5})-CN$ ,
- $R^{1.1}$  halógeno,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-OR^{1.1.1}$ ,  $-SR^{1.1.1}$ ,  $-C(O)R^{1.1.1}$ ,  $-S(O)_2-R^{1.1.2}$ ,  $-O-S(O)_2-R^{1.1.1}$ ,  $-CO_2R^{1.1.1}$ ,  $-O-C(O)-R^{1.1.1}$ ,  $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$ ,  $-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$ ,  $-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$ ,  $-NR^{1.1.3}-CO_2-R^{1.1.1}$  o  $-C(O)-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$ ,
- $R^{1.1.1}$
- 35 (a) H,
- (b) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (c) un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- (d) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.1.1.1}$ ,

- (e) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o
- (f) un grupo piridilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.1.1.2}$ ,
- $R^{1.1.1.1}$ , de modo independiente entre sí,
- (a) halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OH, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o
- 5 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- $R^{1.1.1.2}$ , de modo independiente entre sí, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,
- $R^{1.1.2}$  (a) alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 10 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- (c) -O-alquilo C<sub>1-4</sub> o
- (d) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.1.1.1}$ ,
- $R^{1.1.3}$ ,
- $R^{1.1.4}$ , de modo independiente entre sí,
- 15 (a) H,
- (b) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.1.4.1}$ ,
- (c) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.1.1.1}$ ,
- (d) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o
- $R^{1.1.3}$  y  $R^{1.1.4}$ , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede contener adicionalmente otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, o
- 20  $R^{1.1.3}$  y  $R^{1.1.4}$ , junto con el átomo de N al que están unidos, forman una imida cíclica,
- $R^{1.1.4.1}$ , de modo independiente entre sí, halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> o -SO<sub>2</sub>- $R^{1.1.2}$ ,
- $R^{1.2}$  halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, OH, -O-CH<sub>3</sub> o fenilo,
- $R^{1.3}$  (a) halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1.1.1</sup>, -SR<sup>1.1.1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1.1.1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> o
- 25 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- $R^{1.4}$ , de modo independiente entre sí,
- (a) halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1.1.1</sup>, -SR<sup>1.1.1</sup>, -S(O)-R<sup>1.1.2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1.1.2</sup>, -NR<sup>1.1.3</sup>R<sup>1.1.4</sup>, -N(R<sup>1.4.1</sup>)-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 30 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, o
- (c) un grupo oxo,
- $R^{1.4.1}$  H o alquilo C<sub>1-4</sub>,
- $R^{1.5}$  -OH u-O-alquilo C<sub>1-3</sub>,
- 35  $R^2$  (a) H,
- (b) alquilo C<sub>1-4</sub>,
- (c) alquil C<sub>1-4</sub>-C(O)-,
- $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical  $R^{3.1}$ , en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un heteroátomo O, N, S o por un grupo CO, SO o SO<sub>2</sub>,
- 40

- R<sup>3.1</sup>** H, -OH,
- R<sup>5</sup>** (a) H,  
 (b) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (c) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- 5 **R<sup>6</sup>,** independientemente uno de otro,  
 (a) H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o  
 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- 10 **R<sup>7</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,  
 (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
 (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 (e) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (f) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 (g) -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,  
 (h) -C(O)-R<sup>7.1</sup>,  
 (i) -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>7.2</sup>,  
 (j) un grupo heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo o  
 (k) un grupo heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo,
- 15 **R<sup>7.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 20 **R<sup>7.2</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo o *N*-morfolinilo y
- 25 **R<sup>8</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 30 **R<sup>9</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,  
 (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
 (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 (e) alquinilo C<sub>2-4</sub>,  
 (f) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (g) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 (h) -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,  
 (i) -C(O)-R<sup>9.1</sup>,  
 (j) -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 35 **R<sup>9.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-R<sup>9.1</sup>,  
 (j) -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 40 **R<sup>9.2</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-R<sup>9.2</sup>,  
 (j) -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>,

**R<sup>9.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

**R<sup>10</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,

**R<sup>11</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,

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

(c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

(d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

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

10 (f) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

(g) -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,

(h) -C(O)-**R<sup>11.1</sup>**,

(i) -S-alquilo C<sub>1-3</sub>, -SO<sub>2</sub>-**R<sup>11.2</sup>**,

15 (j) un grupo heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo o

(k) un grupo heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo,

20 **R<sup>11.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

**R<sup>11.2</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo o *N*-morfolinilo y

**X**, independientemente uno de otro, C-**R<sup>6</sup>** o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

25 Una forma de realización **2** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **I**, en los que **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>**, **R<sup>6</sup>**, **R<sup>7</sup>**, **R<sup>8</sup>**, **R<sup>9</sup>**, **R<sup>10</sup>**, **R<sup>11</sup>**, **n** y **X** se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización **1** y significan

**R<sup>1</sup>** (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>1.1</sup>**,

30 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

(c) un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>1.2</sup>**, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un grupo -C(O),

(d) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.3</sup>**,

35 (e) un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.4</sup>**, que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N,

(f) un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1.4</sup>**, que contiene uno, dos o tres átomos de N,

40 (g) un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1.4</sup>**, que contiene uno, dos o tres átomos de N,

(h) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1.4</sup>**, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un grupo -C(O),

(i) -O-**R<sup>1.1.1</sup>** o

(j) -**NR<sup>1.1.3</sup>R<sup>1.1.4</sup>**,

- $R^{1.1}$  -CN, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -OR<sup>1.1.1</sup>, -NR<sup>1.1.3</sup>R<sup>1.1.4</sup>,
- $R^{1.1.1}$  (a) H,  
(b) alquilo  $C_{1-4}$ ,  
(c) un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- 5  $R^{1.1.3}$ ,  
 $R^{1.1.4}$ , de modo independiente entre sí,  
(a) H,  
(b) alquilo  $C_{1-4}$ ,  
10 (c) cicloalquilo  $C_{3-6}$  o
- $R^{1.1.3}$  y  $R^{1.1.4}$ , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede contener adicionalmente otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, o
- $R^{1.2}$  halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OH, -O-CH<sub>3</sub> o fenilo,  
 $R^{1.3}$ , de modo independiente entre sí,  
15 (a) halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1.1.1</sup>, alquilo  $C_{1-6}$  o  
(b) un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- $R^{1.4}$ , de modo independiente entre sí,  
(a) halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1.1.1</sup>, -NR<sup>1.1.3</sup>R<sup>1.1.4</sup>, -N(R<sup>1.4.1</sup>)-C(O)-alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , o  
20 (b) un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y
- $R^{1.4.1}$  H o alquilo  $C_{1-4}$ ,  
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.
- 25 Una forma de realización **3** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general I, en los que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , n y X se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización **1** y significan
- $R^1$  (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,  
(b) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,  
30 (c) un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.4}$ , que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N,  
(d) un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,  
35 (e) un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,  
(f) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un grupo -C(O),
- $R^{1.1}$  -CN, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,
- 40  $R^{1.3}$ , de modo independiente entre sí,  
(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, alquilo  $C_{1-6}$  o

- (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

**R<sup>1,4</sup>**, de modo independiente entre sí,

- (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHalquilo C<sub>2-3</sub>, -N(alquilo C<sub>2-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o

- (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

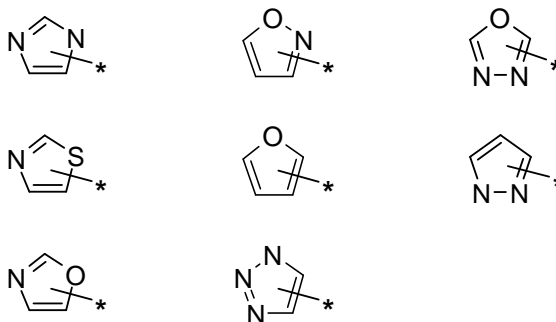
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

- 10 Una forma de realización **4** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **I**, en los que **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>**, **R<sup>6</sup>**, **R<sup>7</sup>**, **R<sup>8</sup>**, **R<sup>9</sup>**, **R<sup>10</sup>**, **R<sup>11</sup>**, **n** y **X** se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización **1** y significan

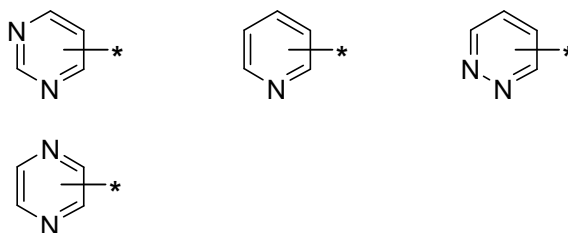
**R<sup>1</sup>** (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>1,1</sup>**,

(b) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1,3</sup>**,

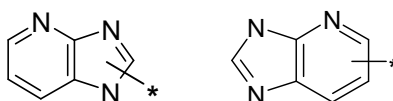
- 15 (c) un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1,4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en



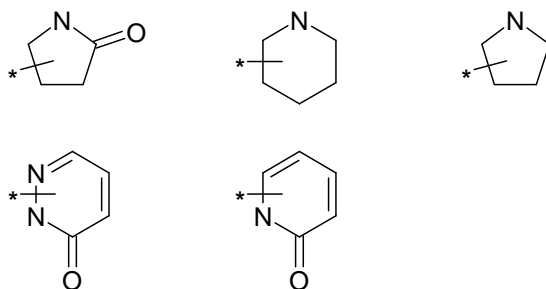
- (d) un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1,4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en



- 20 (e) un radical heteroarilo de nueve miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1,4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en



- 25 (f) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1,4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en



**R<sup>1.1</sup>** -CN, ciclopropilo, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

**R<sup>1.3</sup>**, de modo independiente entre sí,

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o

5 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

**R<sup>1.4</sup>**, de modo independiente entre sí,

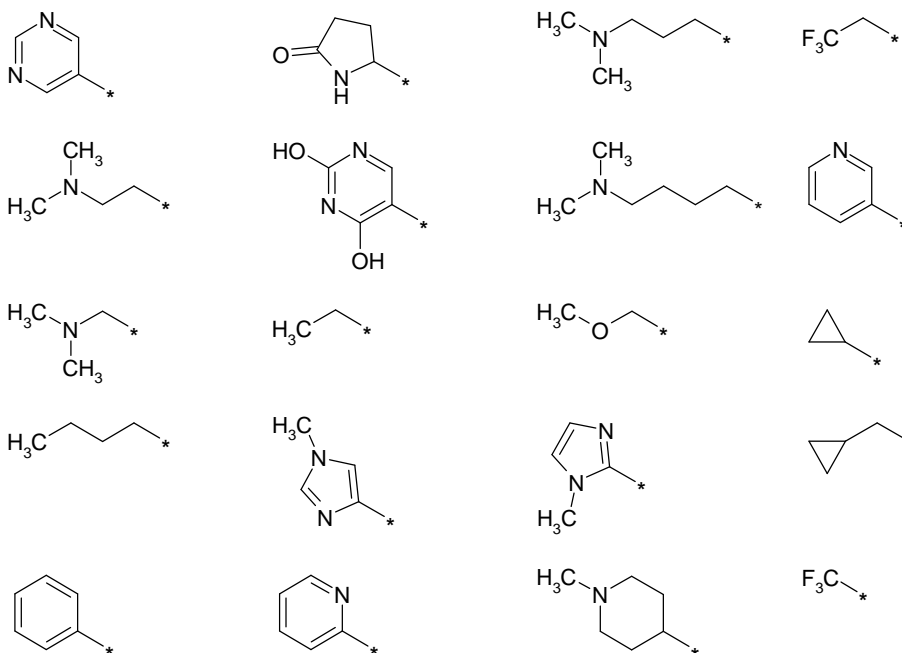
(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o

10 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

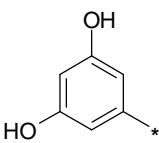
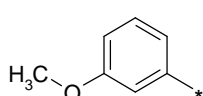
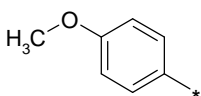
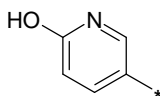
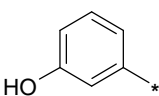
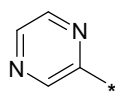
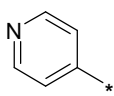
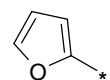
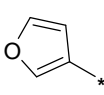
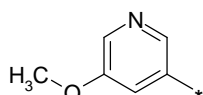
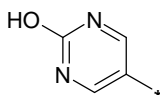
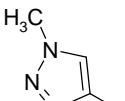
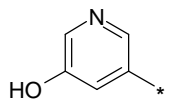
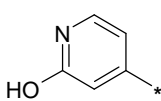
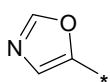
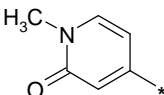
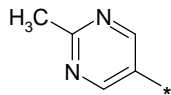
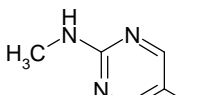
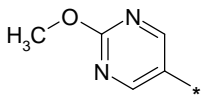
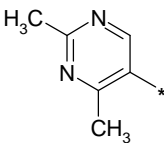
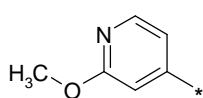
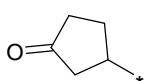
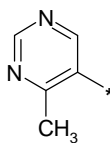
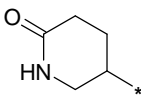
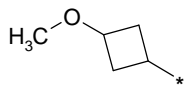
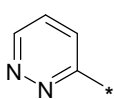
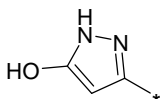
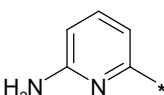
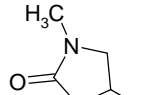
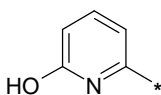
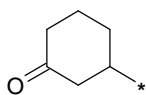
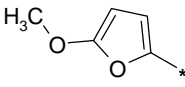
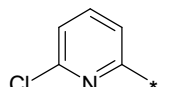
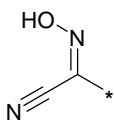
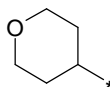
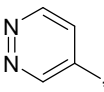
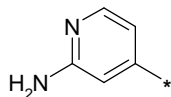
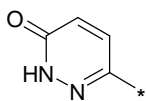
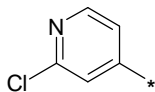
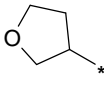
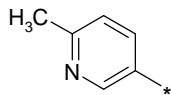
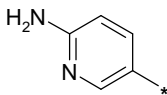
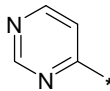
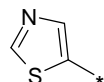
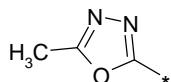
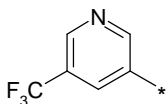
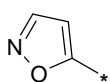
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

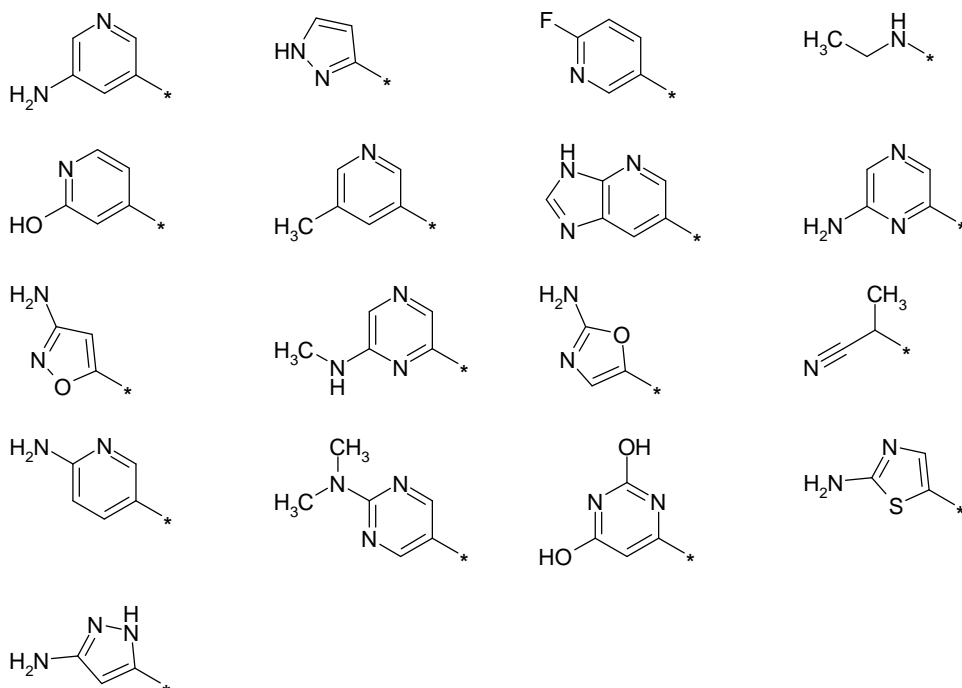
15 Una forma de realización **5** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **I**, en los que **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>**, **R<sup>6</sup>**, **R<sup>7</sup>**, **R<sup>8</sup>**, **R<sup>9</sup>**, **R<sup>10</sup>**, **R<sup>11</sup>**, **n** y **X** se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización **1** y

**R<sup>1</sup>** se selecciona del grupo constituido por





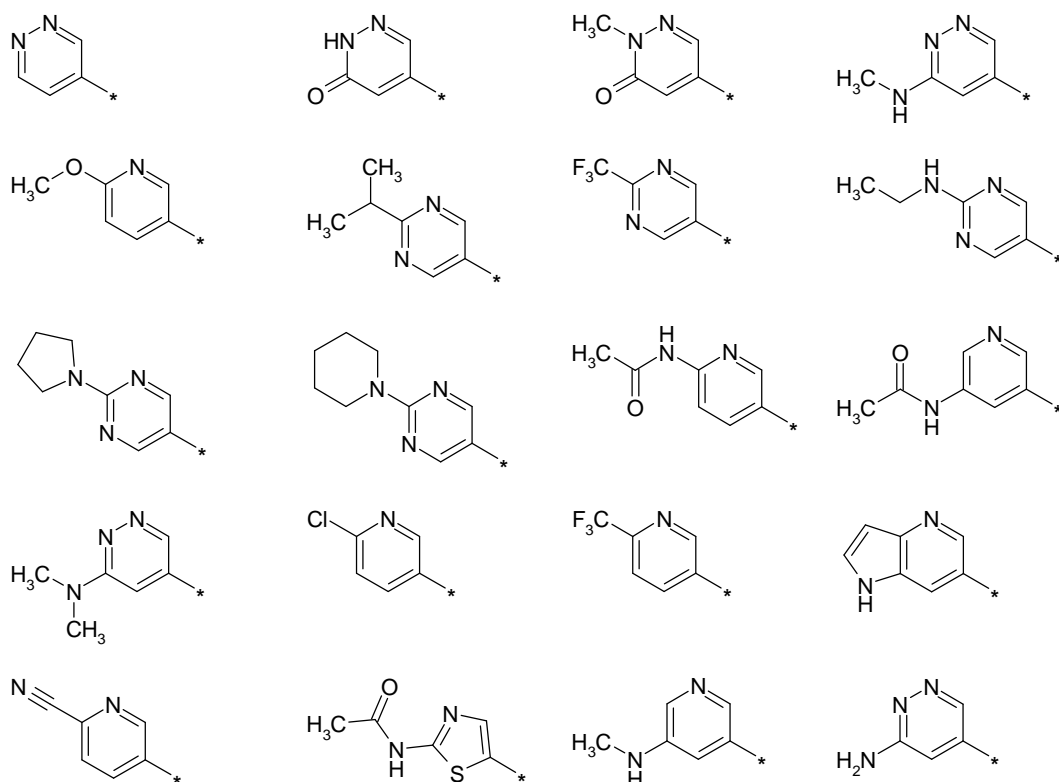


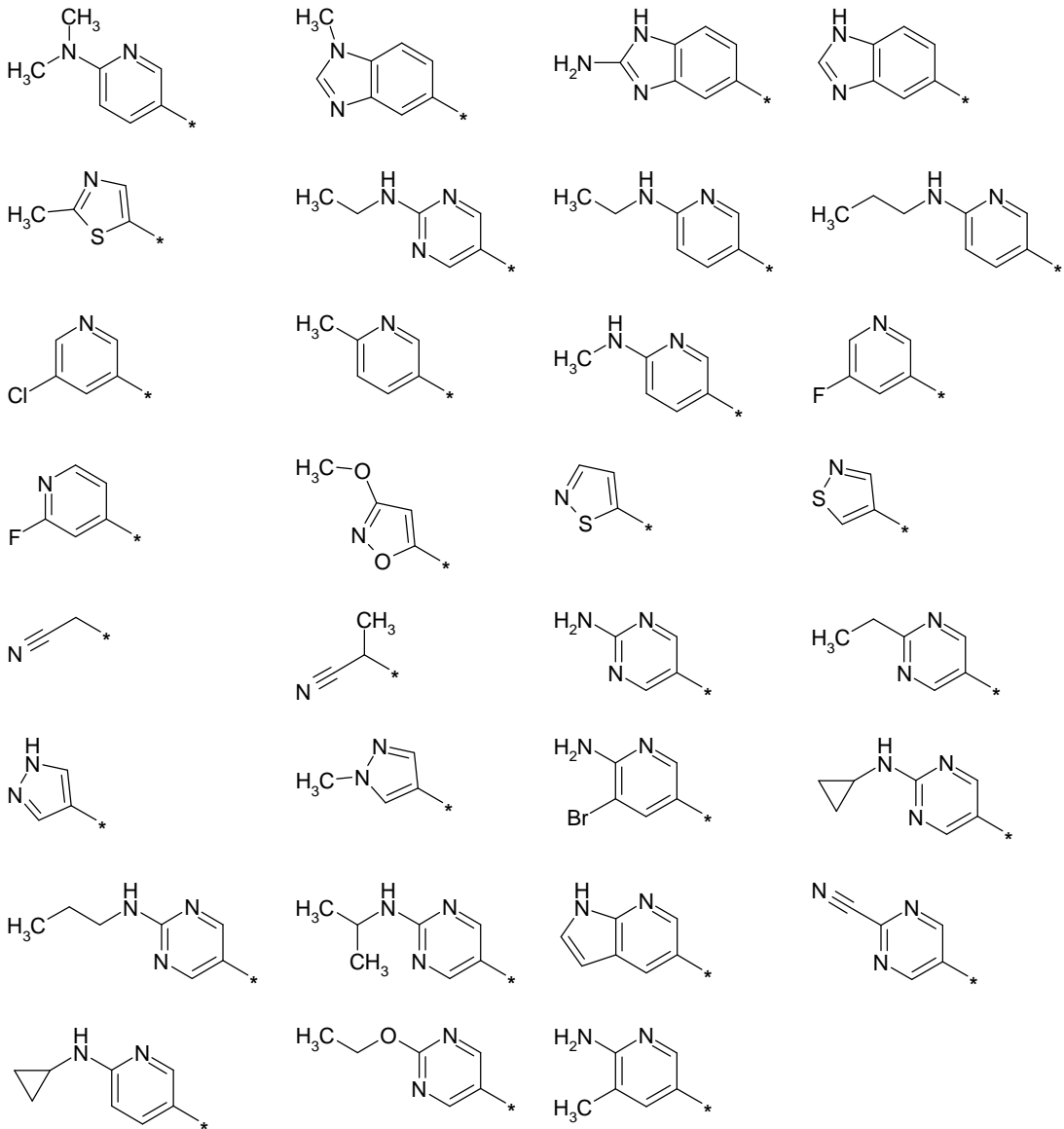


sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

5 Una forma de realización **6** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **I**, en los que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $n$  y  $X$  se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización **1** y

$R^1$  se selecciona del grupo constituido por





sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

5 Una forma de realización **7** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **I** anterior, en los que  $R^1$  está definido como se menciona precedentemente en la forma de realización **1**, **2**, **3**, **4**, **5** ó **6** y significan

$n$  uno de los números 0, 1 ó 2,

$R^2$  (a) H,

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

10  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo  $C_{3-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{3.1}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un heteroátomo O, N, S o por un grupo CO, SO o  $SO_2$ ,

$R^{3.1}$  H, -OH,

$R^5$  (a) H,

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

- (c) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- R<sup>6</sup>**, independientemente uno de otro,
- 5 (a) H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o
- (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- R<sup>7</sup>**
- 10 (a) H, halógeno, -CN, -OH,
- (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- (e) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (f) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 15 (g) -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,
- (h) -C(O)-R<sup>7.1</sup>,
- (i) -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>7.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub>,
- R<sup>8</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 20 **R<sup>9</sup>**
- (a) H, halógeno, -CN, -OH,
- (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 25 (e) alquino C<sub>2-4</sub>,
- (f) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (g) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- (h) -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,
- (i) -C(O)-R<sup>9.1</sup>,
- 30 (j) -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>9.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub>,
- R<sup>10</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>11</sup>**
- 35 (a) H, halógeno, -CN, -OH,
- (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- (e) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (f) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

(g)  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_2$ ,

(h)  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11.1}$ ,

(i)  $-\text{S}-\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$ ,

$\text{R}^{11.1}$   $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$ , y

5 **X**, independientemente uno de otro,  $\text{C}-\text{R}^6$  o **N**,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización **8** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **I**, en los que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ , **n** y **X** se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** ó **7**, y

$\text{R}^2$  significa H o  $\text{CH}_3$ ,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización **9** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **I**, en los que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ , **n** y **X** se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** ó **7**, y

$\text{R}^2$  significa H,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

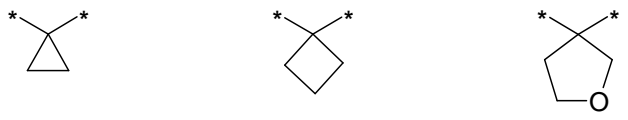
20 Una forma de realización **10** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **I**, en los que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ , **n** y **X** se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** ó **9**, y

$\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, significan un grupo cicloalquileo  $\text{C}_{3-6}$ , en el que una unidad  $-\text{CH}_2$  puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

25 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización **11** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **I**, en los que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ , **n** y **X** se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** ó **9**, y

30  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, significan un grupo seleccionado de



sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

35 Una forma de realización **12** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **I**, en los que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ , **n** y **X** se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10** u **11**, y

$\text{R}^5$  significa H o  $\text{CH}_3$ ,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

40 Una forma de realización **13** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **I**, en los que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ , **n** y **X** se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11** ó **12**, y

$R^6$  significa H, F, Cl o metilo,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización 14 de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general I, en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , n y X se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13, y significan

$R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

$R^8$  H,

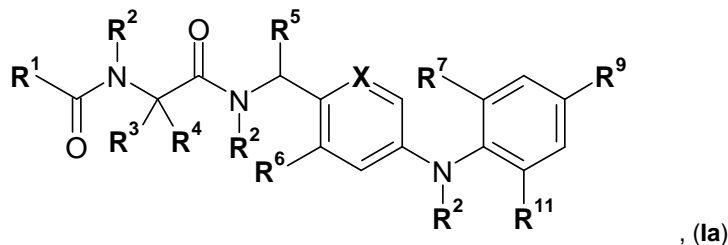
$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -S-alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^{10}$  H y

$R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización 15 de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general Ia,



en la cual significan

$R^1$  (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,

(b) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,

(c) un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.4}$ , que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N,

(d) un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,

(e) un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,

(f) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un grupo  $-C(O)$ ,

$R^{1.1}$  -CN, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

$R^{1.3}$ , de modo independiente entre sí,

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, alquilo  $C_{1-6}$  o

(b) un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

$R^{1.4}$ , de modo independiente entre sí,

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , o

(b) un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

$R^2$  H o CH<sub>3</sub>,

$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo  $C_{3-6}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

$R^5$  H o alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^6$  H, F, Cl, Br o alquilo  $C_{1-4}$ ,

5  $R^7$  H, F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^{11}$  F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

X CH o N,

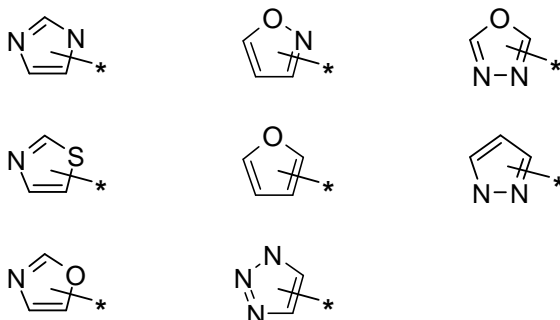
10 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

Una forma de realización **16** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **1a**, en los que significan

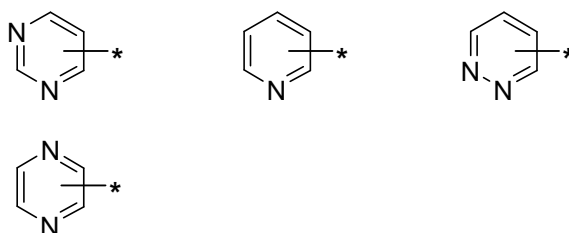
$R^1$  (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,

(b) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,

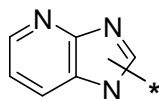
15 (c) un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



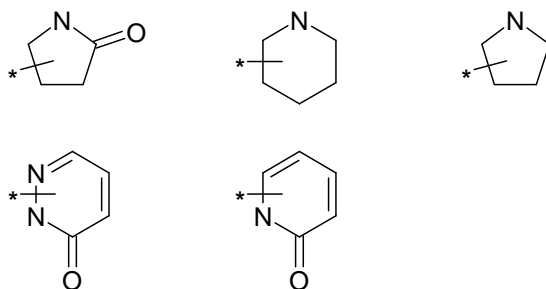
(d) un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



20 (e) un radical heteroarilo de nueve miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



(f) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



**R<sup>1.1</sup>** -CN, ciclopropilo, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

**R<sup>1.3</sup>**, de modo independiente entre sí,

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o

5 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

**R<sup>1.4</sup>**, de modo independiente entre sí,

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o

10 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

**R<sup>2</sup>** H o CH<sub>3</sub>,

**R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>**, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub>, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

15 **R<sup>5</sup>** H o CH<sub>3</sub>,

**R<sup>6</sup>** H, F, Cl o metilo,

**R<sup>7</sup>** H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,

**R<sup>9</sup>** F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,

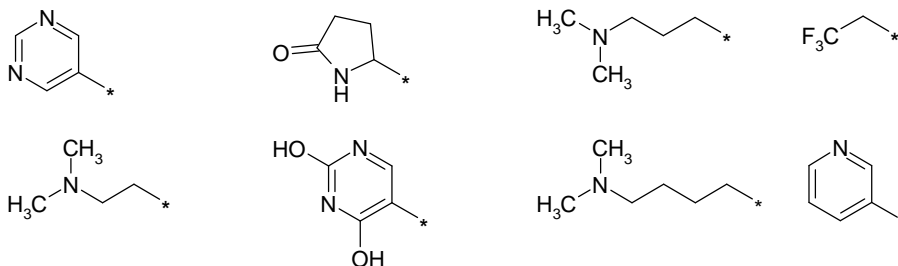
**R<sup>11</sup>** F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y

20 **X** CH o N,

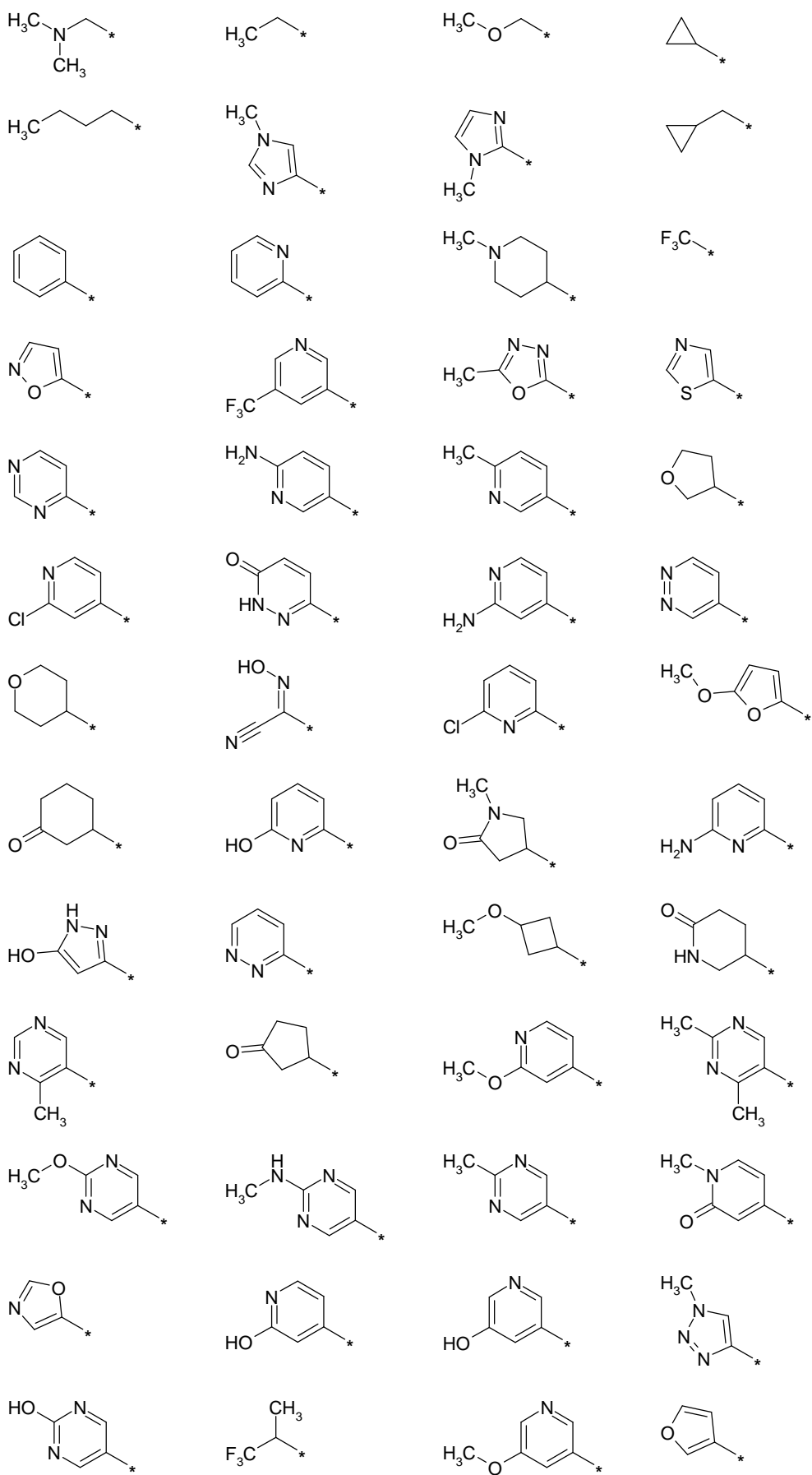
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

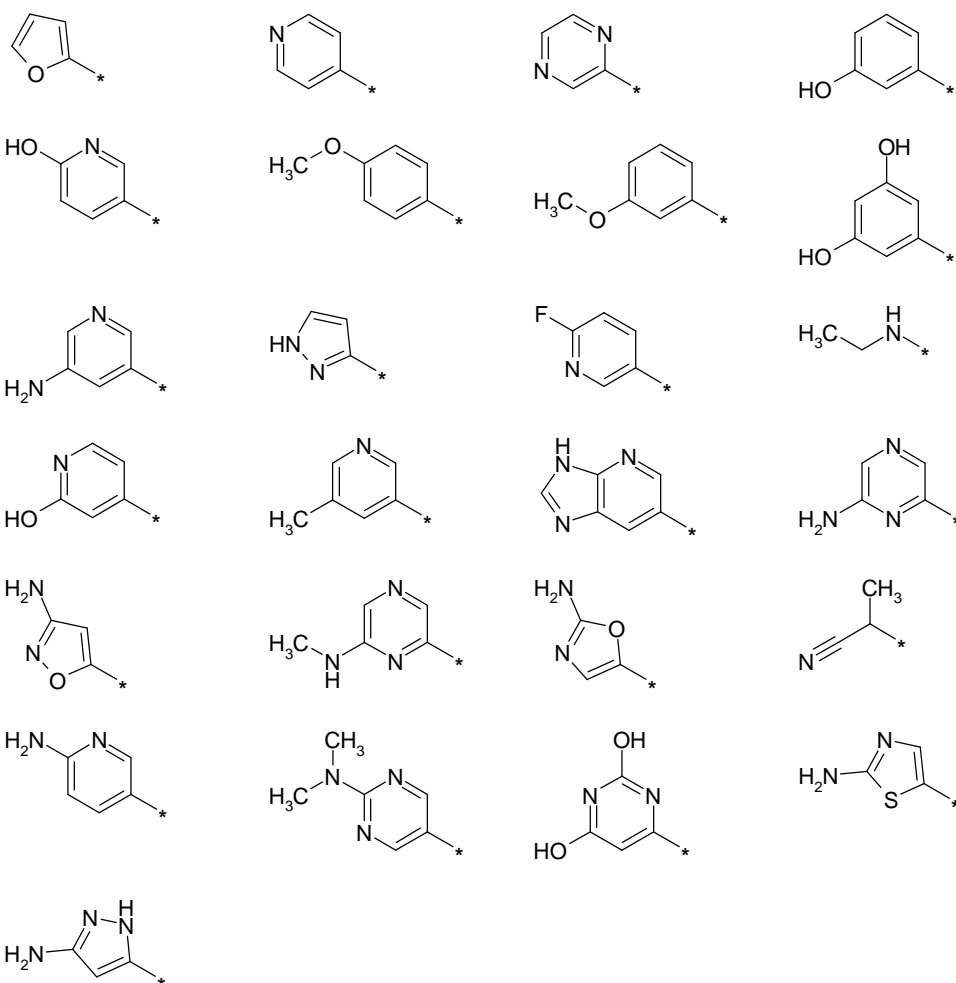
Una forma de realización **17** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **1a**, en los que significan

25 **R<sup>1</sup>** un grupo seleccionado de









$R^2$  H o  $CH_3$ ,

$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileno  $C_{3-6}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

5  $R^5$  H o  $CH_3$ ,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

$R^7$  H, F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,

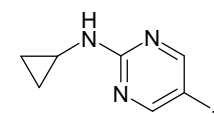
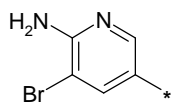
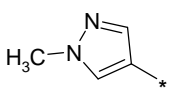
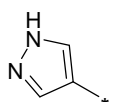
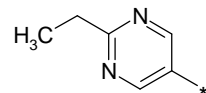
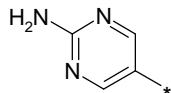
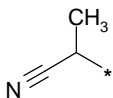
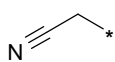
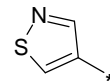
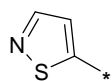
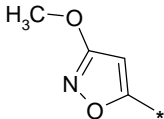
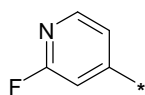
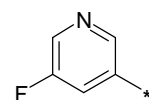
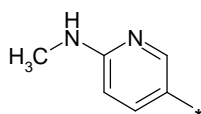
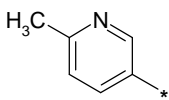
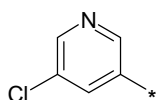
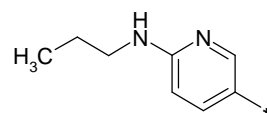
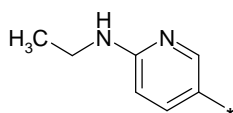
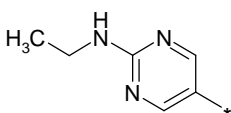
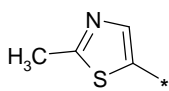
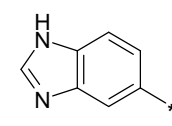
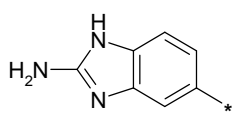
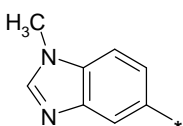
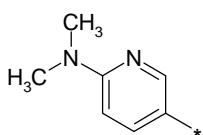
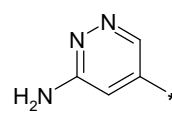
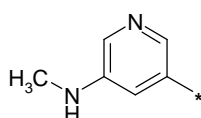
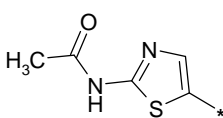
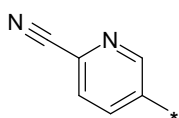
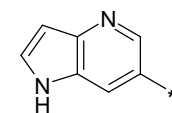
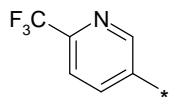
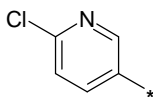
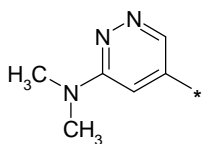
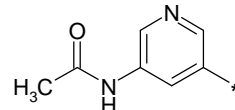
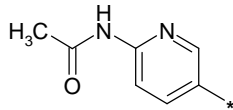
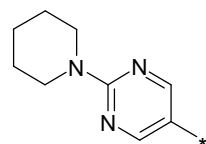
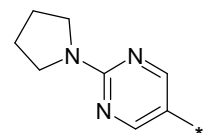
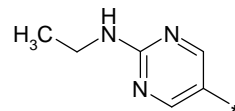
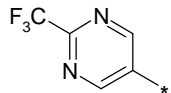
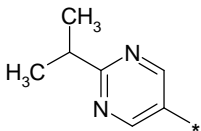
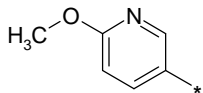
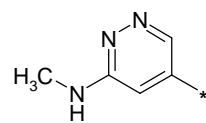
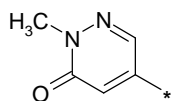
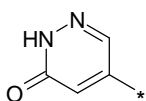
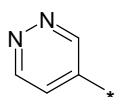
$R^{11}$  F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

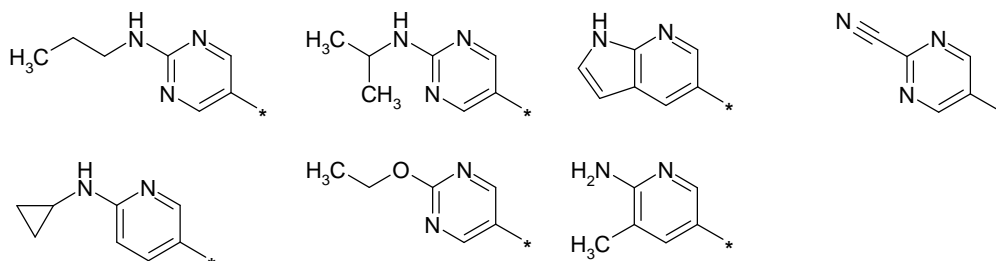
10  $X$   $CH$  o  $N$ ,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización **18** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **1a**, en los que significan

15  $R^1$  un grupo seleccionado de





$R^2$  H o  $CH_3$ ,

$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo  $C_{3-6}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

5  $R^5$  H o  $CH_3$ ,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

$R^7$  H, F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

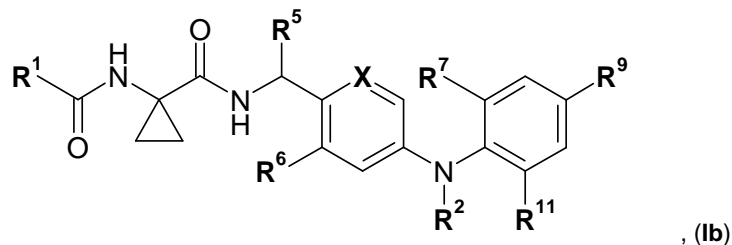
$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^{11}$  F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

10  $X$  CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización **19** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **1b**,



15 en la cual significan

$R^1$  (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,

(b) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,

20 (c) un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.4}$ , que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N,

(d) un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,

(e) un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,

25 (f) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un grupo  $-C(O)$ ,

$R^{1.1}$   $-CN$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,

$R^{1.3}$ , de modo independiente entre sí,

(a) F, Cl, Br,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , alquilo  $C_{1-6}$  o

(b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

**R<sup>1.4</sup>**, de modo independiente entre sí,

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o

5 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

**R<sup>2</sup>** H o CH<sub>3</sub>,

**R<sup>5</sup>** H o alquilo C<sub>1-4</sub>,

**R<sup>6</sup>** H, F, Cl, Br o alquilo C<sub>1-4</sub>,

10 **R<sup>7</sup>** H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,

**R<sup>9</sup>** F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,

**R<sup>11</sup>** F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y

**X** CH o N,

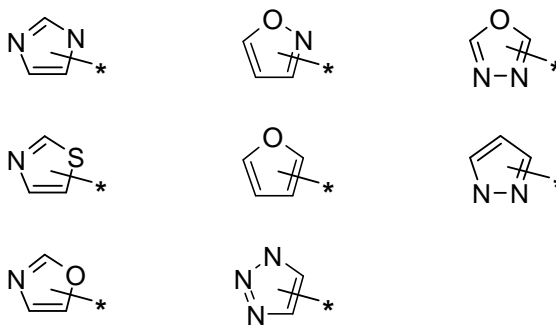
15 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

Una forma de realización **20** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **Ib**, en los que significan

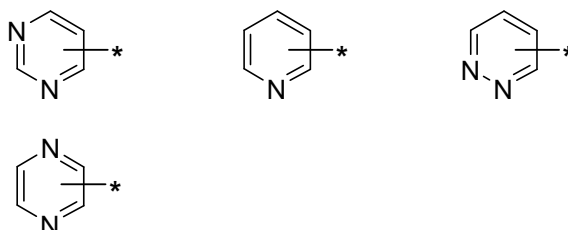
**R<sup>1</sup>** (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>1.1</sup>**,

(b) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.3</sup>**,

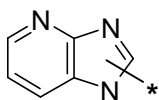
20 (c) un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en



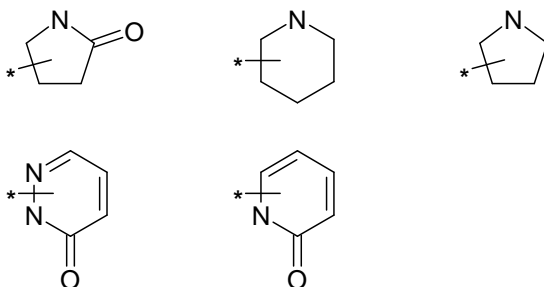
(d) un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1.4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en



25 (e) un radical heteroarilo de nueve miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1.4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en



- (f) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1,4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en

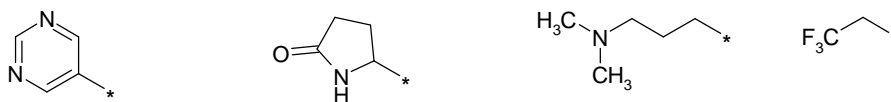


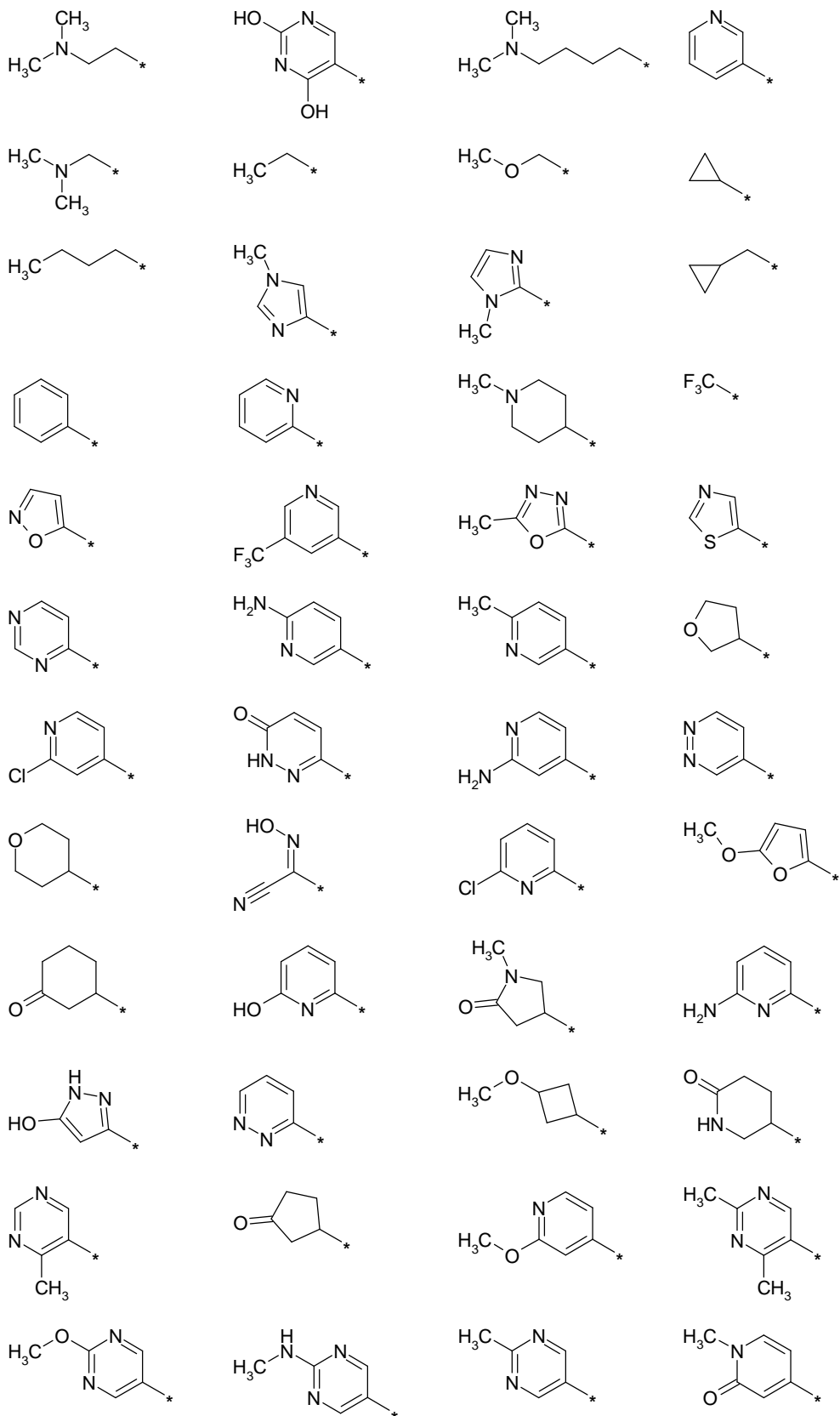
- 5  $R^{1,1}$  -CN, ciclopropilo, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 $R^{1,3}$ , de modo independiente entre sí,  
 (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y
- 10  $R^{1,4}$ , de modo independiente entre sí,  
 (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- 15  $R^2$  H o CH<sub>3</sub>,  
 $R^5$  H o CH<sub>3</sub>,  
 $R^6$  H, F, Cl o metilo,  
 $R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,  
 $R^9$  F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 20  $R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y  
 $X$  CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

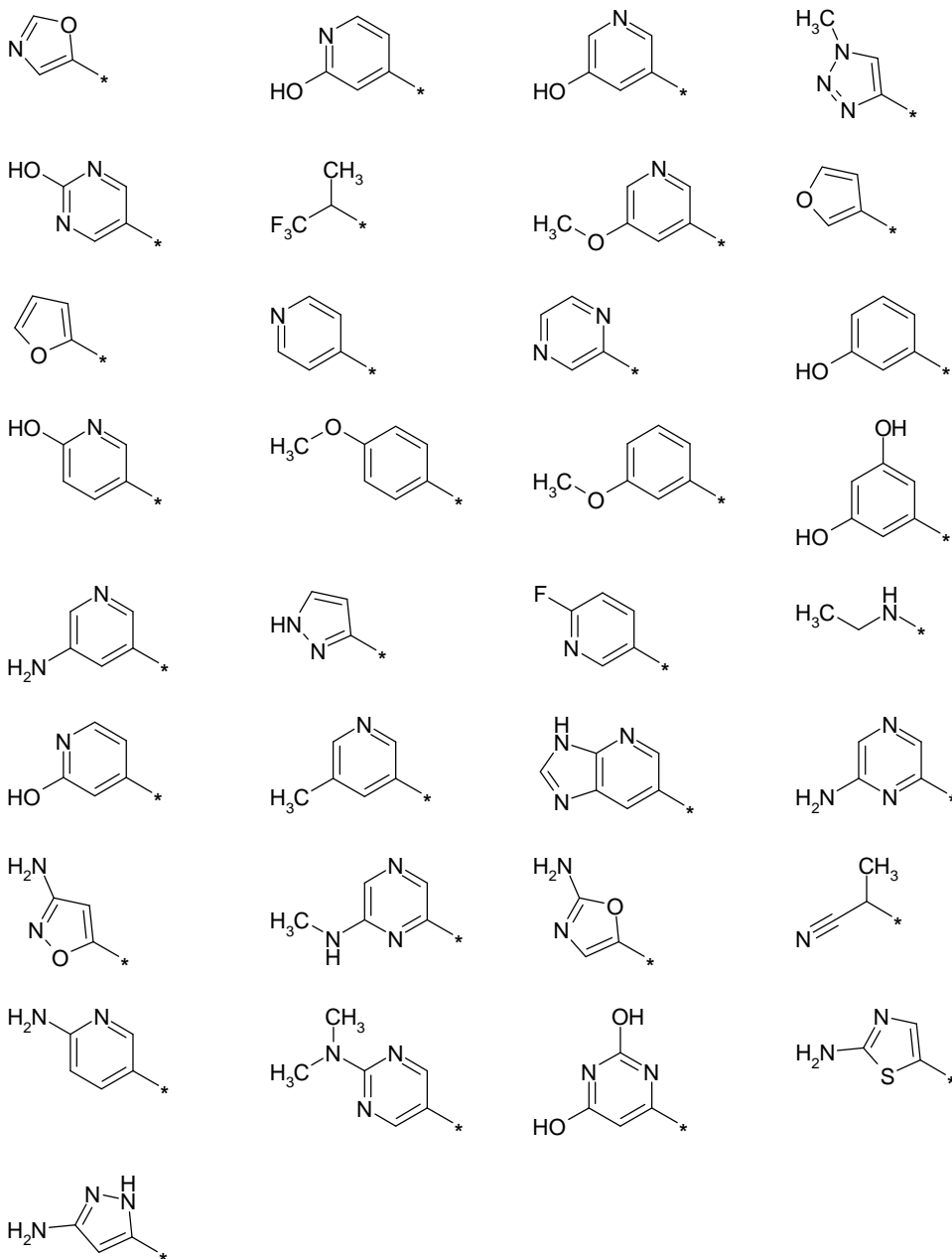
- 25 Una forma de realización **21** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **1b**, en los que significan

$R^1$  un grupo seleccionado de





ES 2 421 630 T3



**R<sup>2</sup>** H o CH<sub>3</sub>,

**R<sup>5</sup>** H o CH<sub>3</sub>,

**R<sup>6</sup>** H, F, Cl o metilo,

5 **R<sup>7</sup>** H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,

**R<sup>9</sup>** F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,

**R<sup>11</sup>** F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y

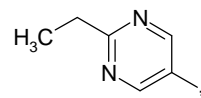
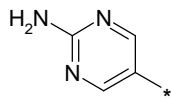
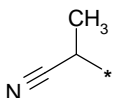
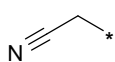
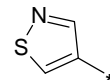
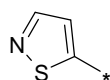
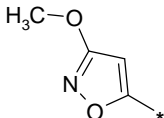
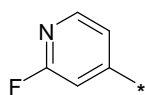
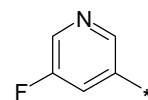
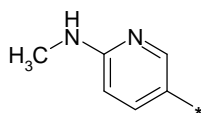
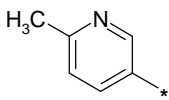
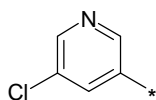
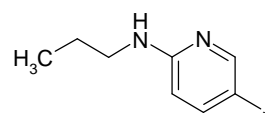
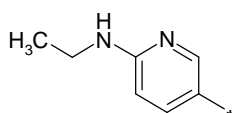
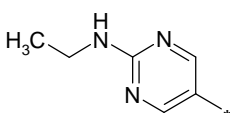
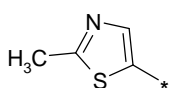
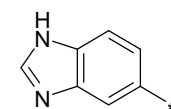
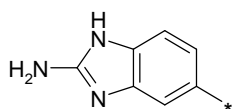
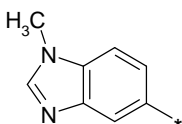
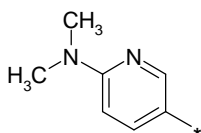
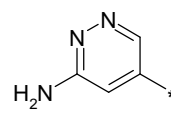
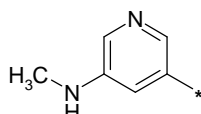
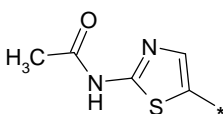
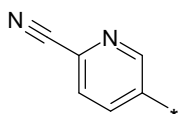
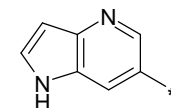
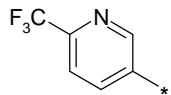
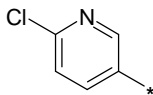
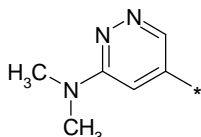
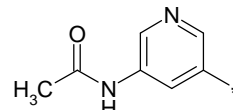
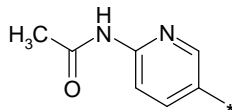
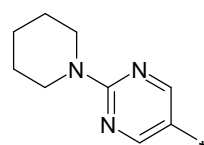
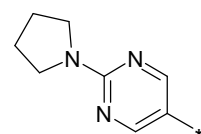
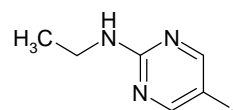
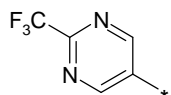
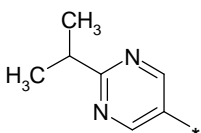
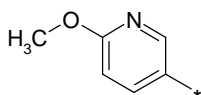
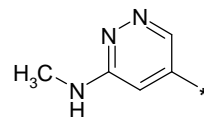
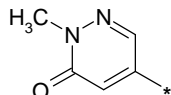
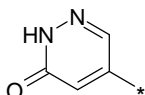
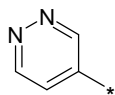
**X** CH o N,

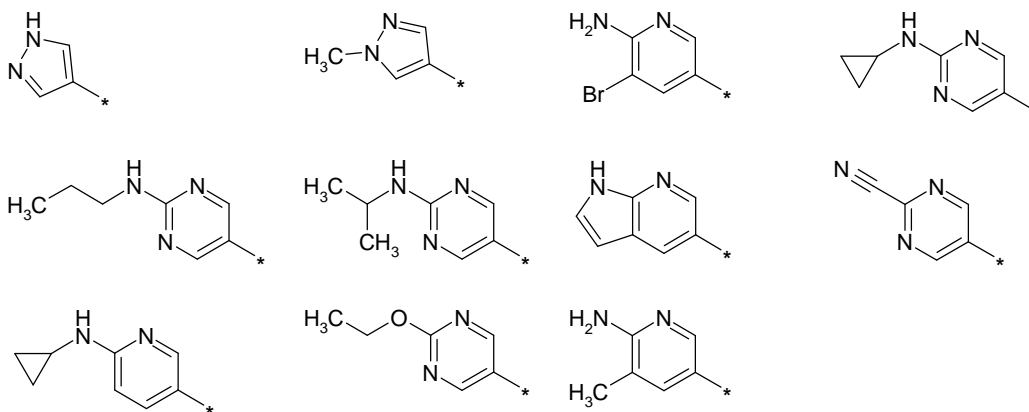
10 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.



Una forma de realización **22** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **Ib**, en los que significan

**R<sup>1</sup>** un grupo seleccionado de

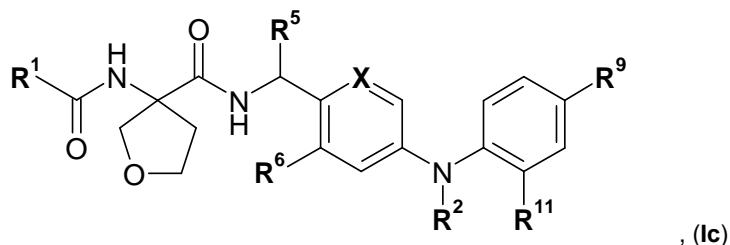




- $R^2$  H,  
 $R^5$  H o  $CH_3$ ,  
 $R^6$  H, F, Cl o metilo,  
5  $R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  
 $R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -S-alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 $R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y  
X CH o N,

10 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

Una forma de realización **23** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **1c**,



en la cual significan

- $R^1$  (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,  
15 (b) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,  
(c) un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.4}$ , que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N,  
20 (d) un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,  
(e) un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,  
(f) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un grupo  $-C(O)$ ,  
25  $R^{1.1}$  -CN, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 $R^{1.3}$ , de modo independiente entre sí,

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o

(b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

**R<sup>1,4</sup>**, de modo independiente entre sí,

5 (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o

(b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

**R<sup>2</sup>** H o CH<sub>3</sub>,

**R<sup>5</sup>** H o alquilo C<sub>1-4</sub>,

10 **R<sup>6</sup>** H, F, Cl, Br o alquilo C<sub>1-4</sub>,

**R<sup>7</sup>** H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,

**R<sup>9</sup>** F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,

**R<sup>11</sup>** F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y

**X** CH o N,

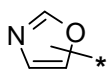
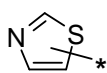
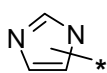
15 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización **24** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **Ic**, en los que significan

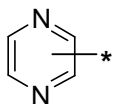
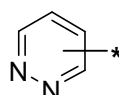
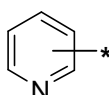
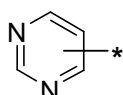
**R<sup>1</sup>** (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>1,1</sup>**,

20 (b) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1,3</sup>**,

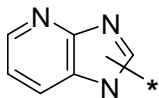
(c) un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1,4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en



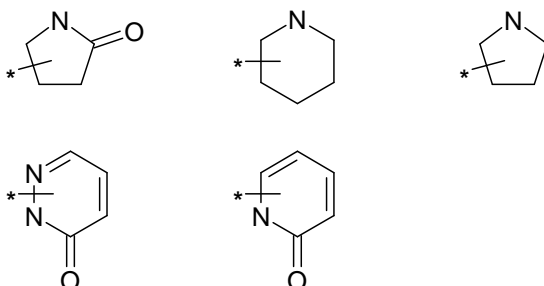
25 (d) un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1,4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en



- (e) un radical heteroarilo de nueve miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



- 5 (f) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



$R^{1.1}$  -CN, ciclopropilo, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

$R^{1.3}$ , de modo independiente entre sí,

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o

- 10 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

$R^{1.4}$ , de modo independiente entre sí,

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o

- 15 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

$R^2$  H o CH<sub>3</sub>,

$R^5$  H o CH<sub>3</sub>,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

- 20  $R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,

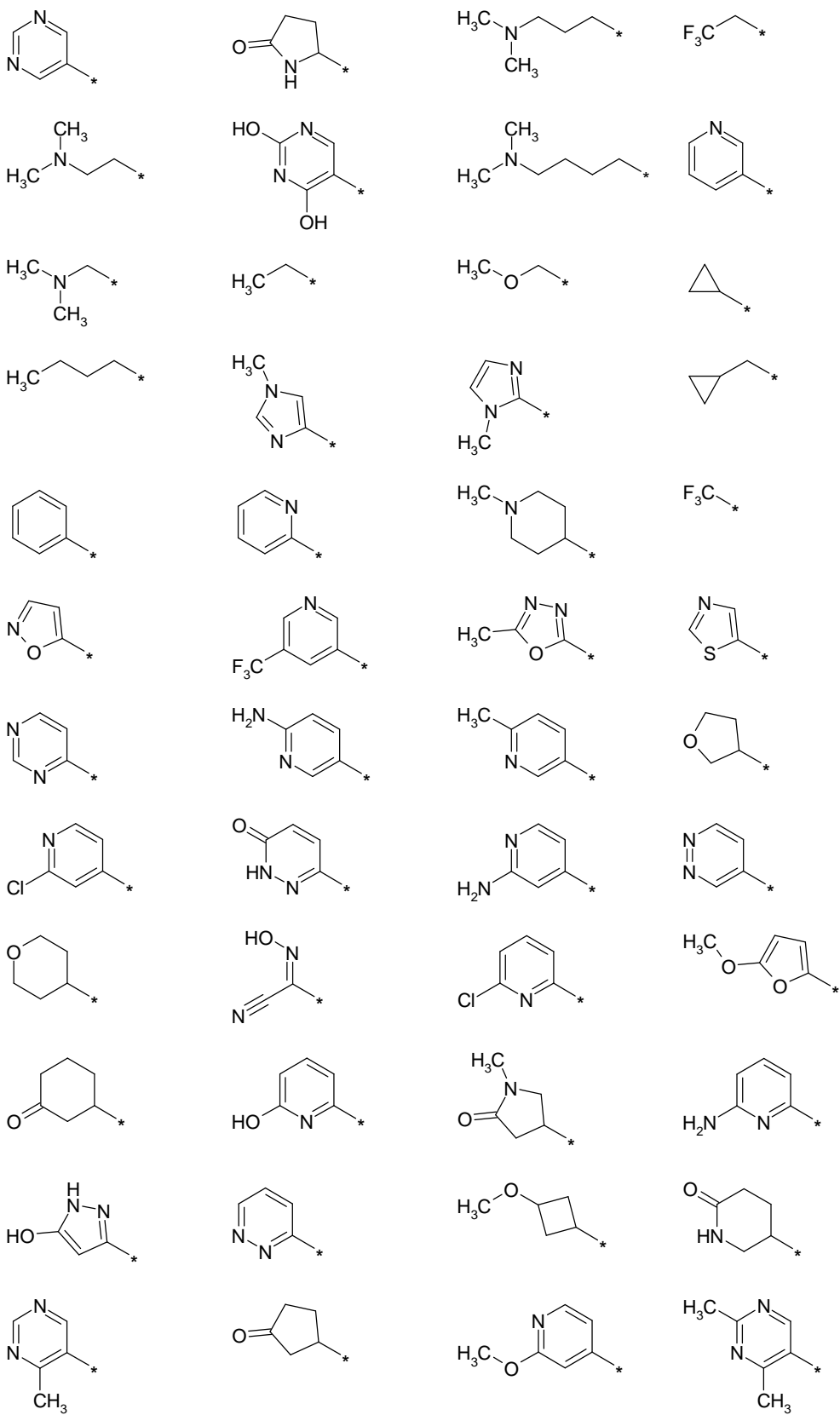
$R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y

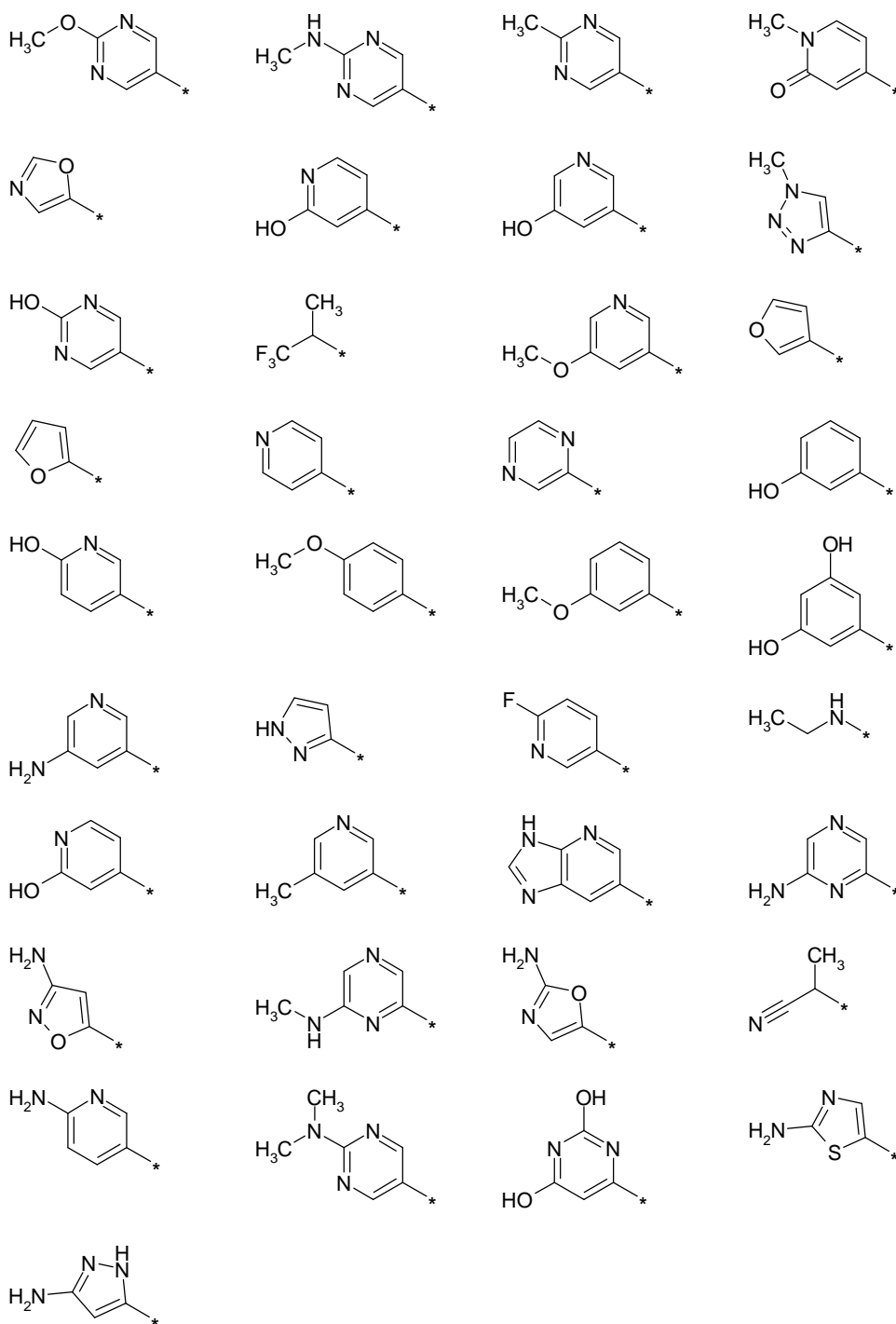
X CH o N,

- 25 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización 25 de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **1c**, en los que significan

$R^1$  un grupo seleccionado de





**R<sup>2</sup>** H o CH<sub>3</sub>,

**R<sup>5</sup>** H o CH<sub>3</sub>,

**R<sup>6</sup>** H, F, Cl o metilo,

5 **R<sup>7</sup>** H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,

**R<sup>9</sup>** F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,

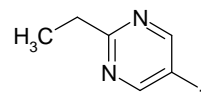
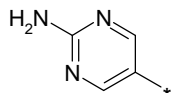
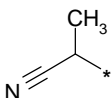
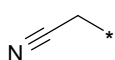
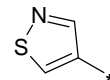
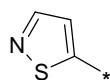
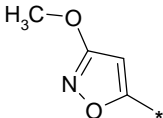
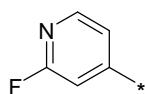
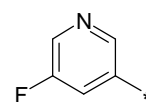
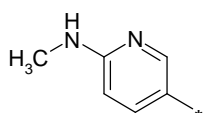
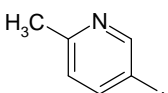
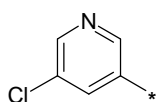
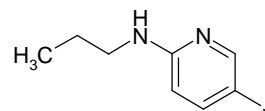
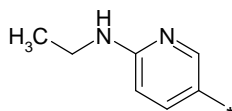
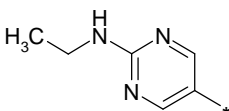
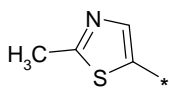
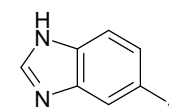
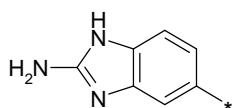
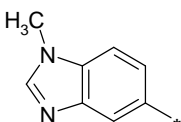
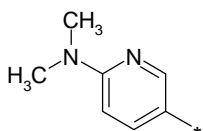
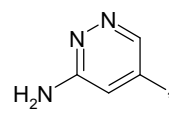
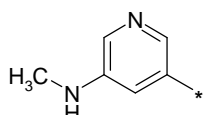
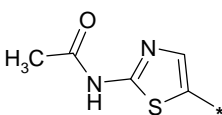
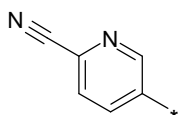
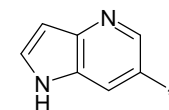
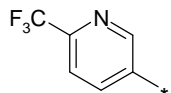
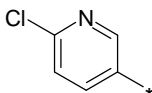
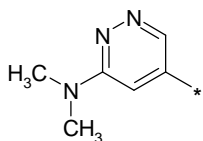
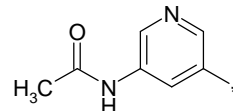
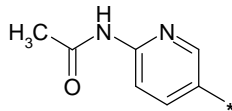
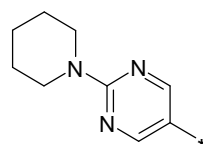
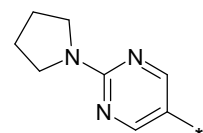
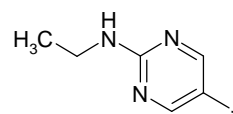
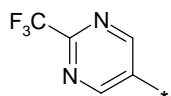
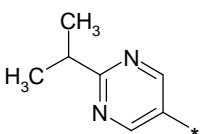
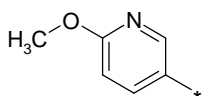
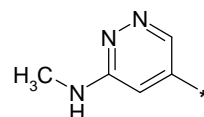
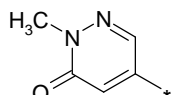
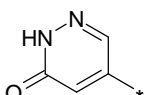
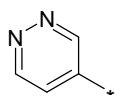
**R<sup>11</sup>** F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y

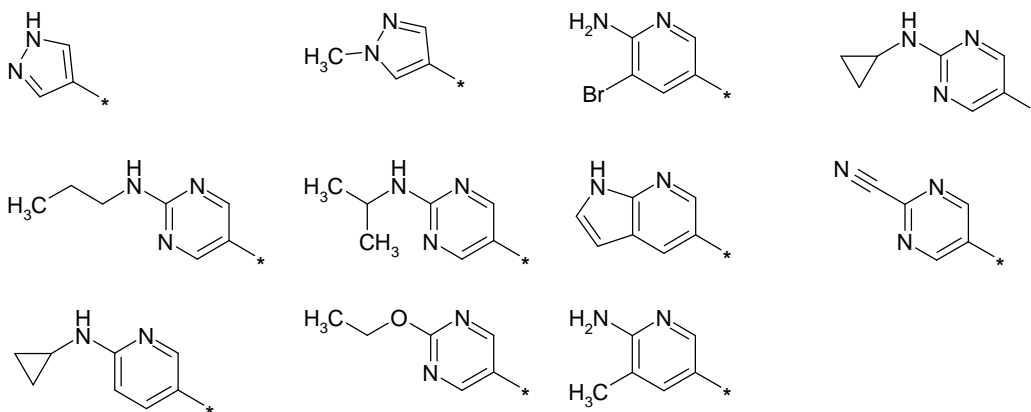
X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

5 Una forma de realización **26** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **Ic**, en los que significan

**R<sup>1</sup>** un grupo seleccionado de





$R^2$  H o  $CH_3$ ,

$R^5$  H o  $CH_3$ ,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

5  $R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

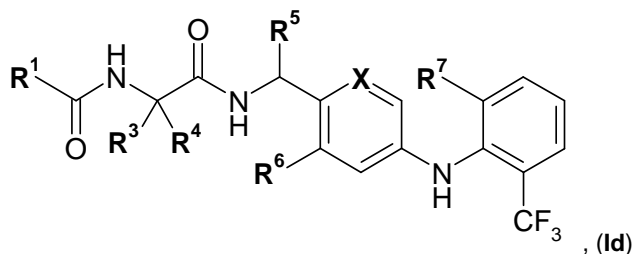
$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -S-alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

X CH o N,

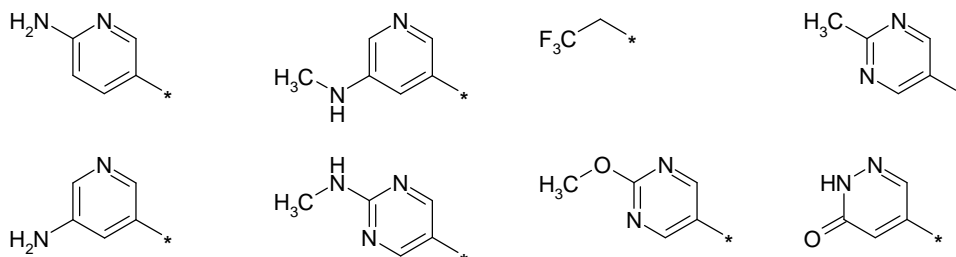
10 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

Una forma de realización **27** de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **Id**



en la cual significan

$R^1$  un grupo seleccionado de



15

$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo  $C_{3-6}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

$R^5$  H o  $CH_3$ ,



$R^6$  Cl o  $CH_3$ ,

$R^7$  H o F,

$X$  CH o N,

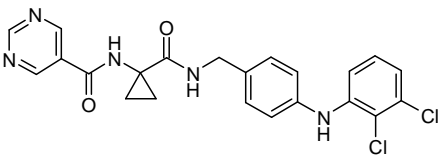
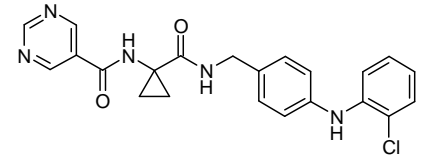
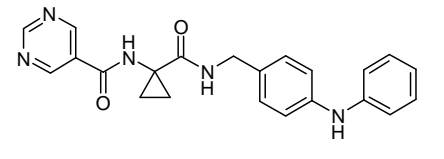
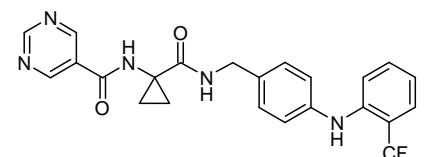
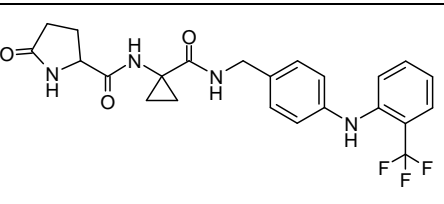
5 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

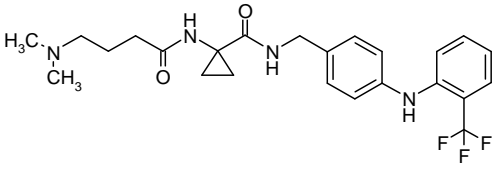
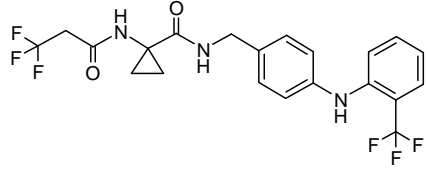
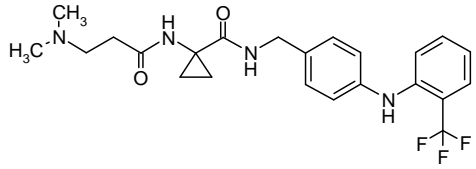
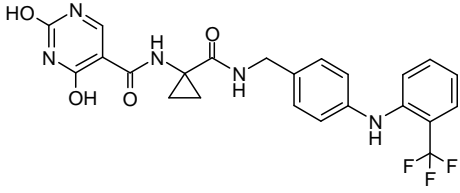
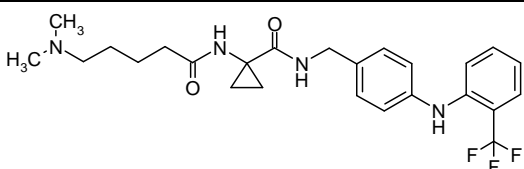
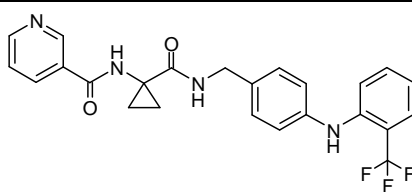
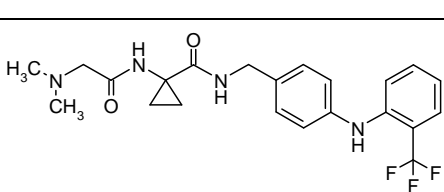
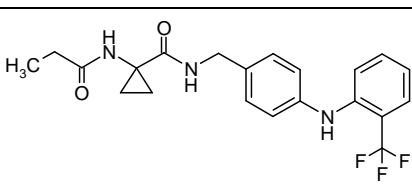
Una forma de realización **28** de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **I**, **1a**, **1b**, **1c** o **1d**, en los que **n**,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y **X** se definen tal como se mencionó previamente en la forma de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 ó 27, y

$R^2$  significa H,

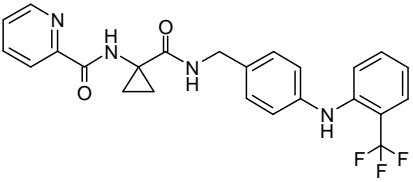
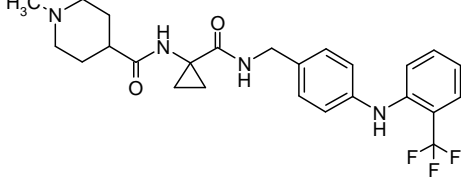
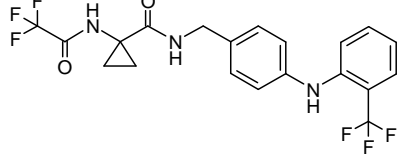
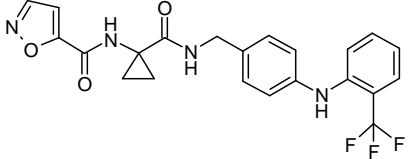
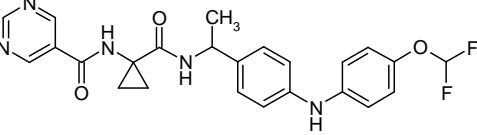
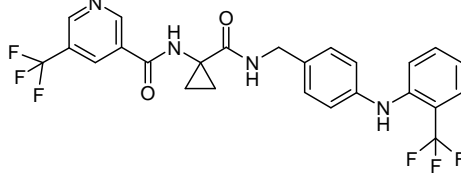
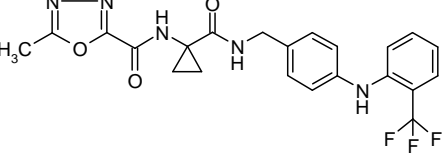
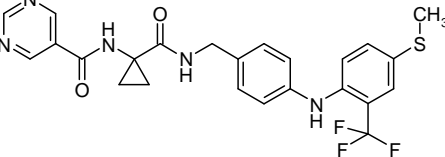
10 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

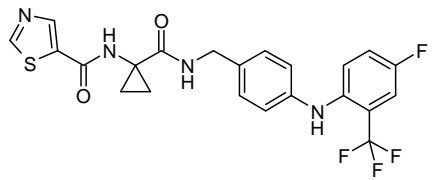
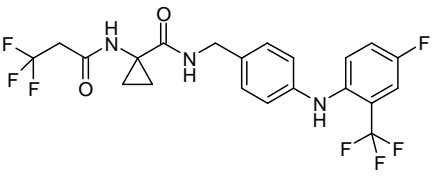
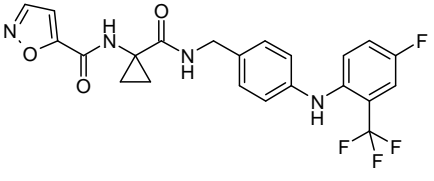
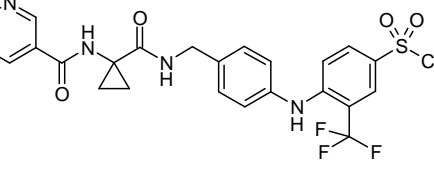
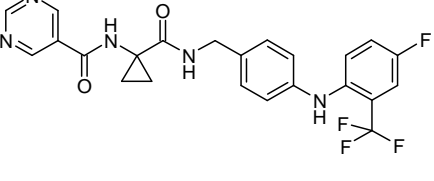
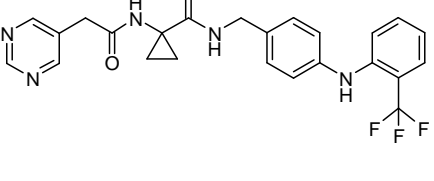
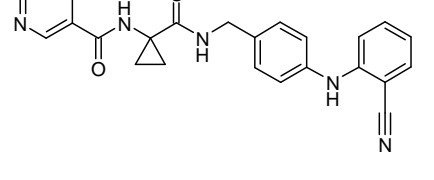
Como compuestos muy particularmente preferidos de la fórmula general **I** anterior se mencionarán, por ejemplo, los siguientes:

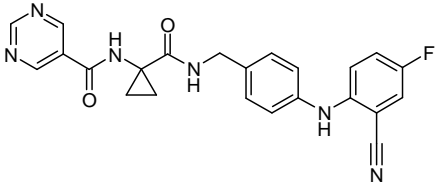
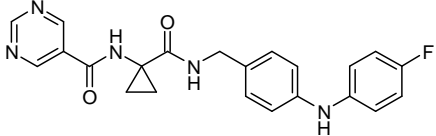
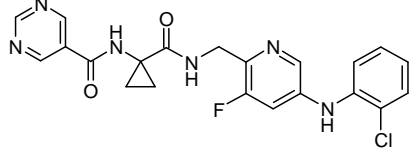
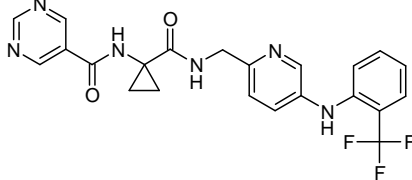
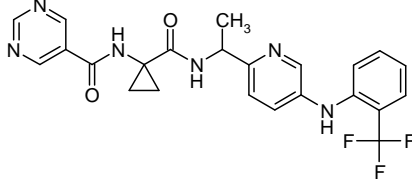
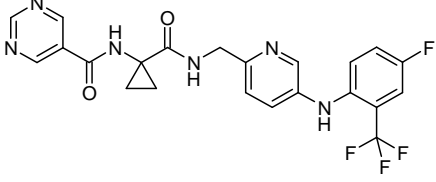
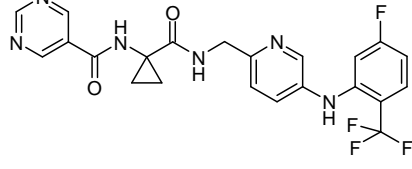
Nº	Estructura
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

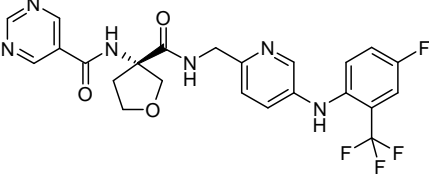
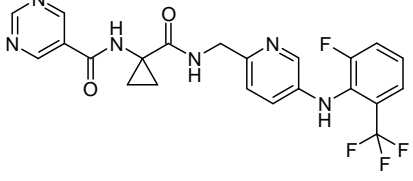
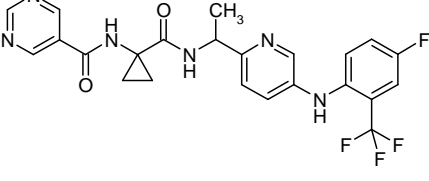
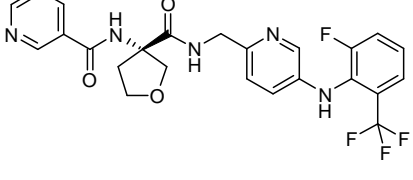
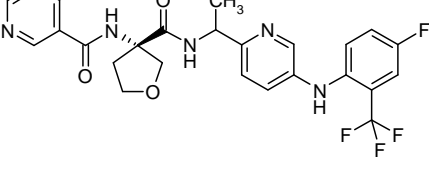
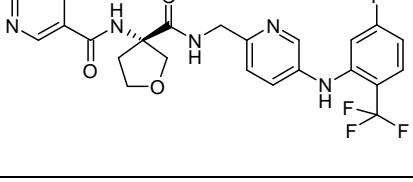
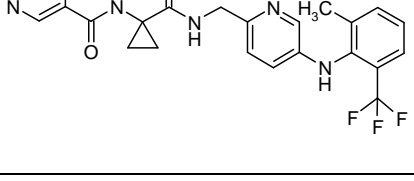
Nº	Estructura
(6)	 <chem>CN(C)CCC(=O)N1CC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>
(7)	 <chem>FC(F)(F)C(=O)N1CC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>
(8)	 <chem>CN(C)CCC(=O)N1CC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>
(9)	 <chem>Oc1cc(O)c(NC(=O)N1CC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2)nc1</chem>
(10)	 <chem>CN(C)CCCCC(=O)N1CC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>
(11)	 <chem>c1ccc(NC(=O)N1CC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2)cn1</chem>
(12)	 <chem>CN(C)CC(=O)N1CC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>
(13)	 <chem>CC(=O)N1CC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>

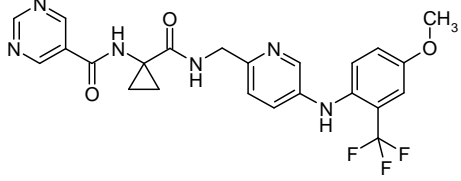
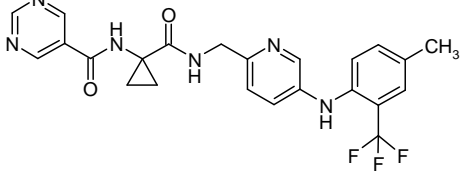
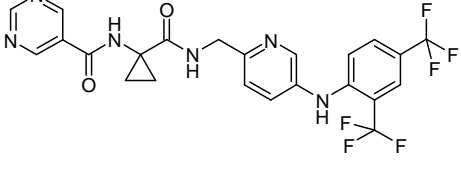
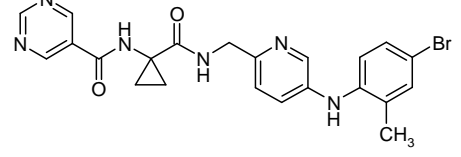
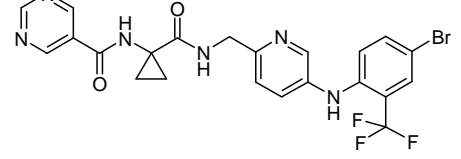
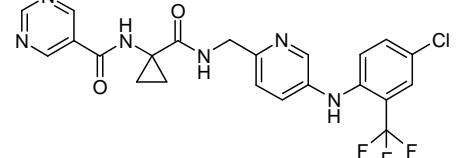
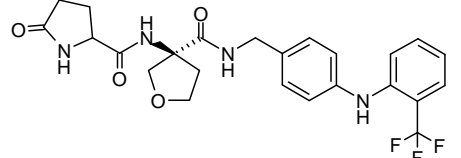
Nº	Estructura
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

Nº	Estructura
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	

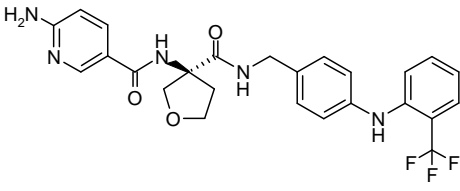
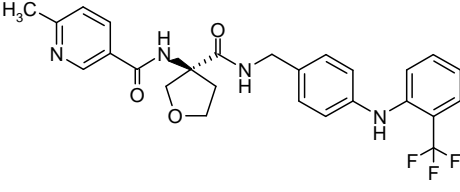
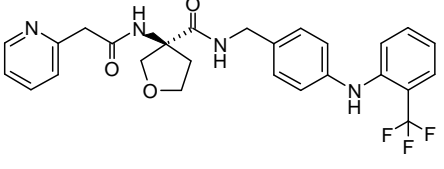
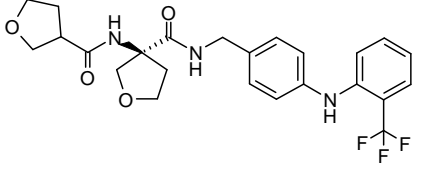
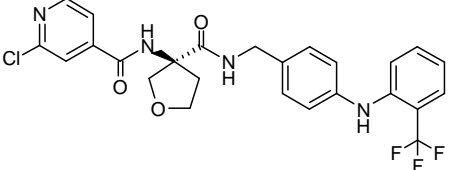
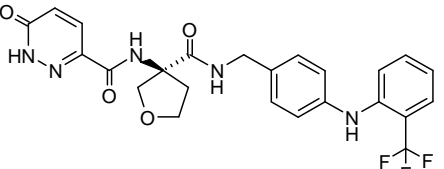
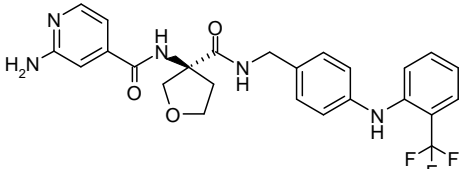
Nº	Estructura
(29)	 <chem>CC1(C)NC(=O)C2=CN=C2C(=O)N1CC3=CC=C(NC3C(F)(F)F)C(F)=C3</chem>
(30)	 <chem>CC1(C)NC(=O)C(F)(F)F(=O)N1CC3=CC=C(NC3C(F)(F)F)C(F)=C3</chem>
(31)	 <chem>CC1(C)NC(=O)C2=NON=C2C(=O)N1CC3=CC=C(NC3C(F)(F)F)C(F)=C3</chem>
(32)	 <chem>CC1(C)NC(=O)C2=CC=NC=C2C(=O)N1CC3=CC=C(NC3C(F)(F)F)C(F)=C3S(=O)(=O)C</chem>
(33)	 <chem>CC1(C)NC(=O)C2=CC=NC=C2C(=O)N1CC3=CC=C(NC3C(F)(F)F)C(F)=C3</chem>
(34)	 <chem>CC1(C)NC(=O)C2=CC=NC=C2CC(=O)N1CC3=CC=C(NC3C(F)(F)F)C(F)=C3</chem>
(35)	 <chem>CC1(C)NC(=O)C2=CC=NC=C2C(=O)N1CC3=CC=C(NC3C#N)C(F)=C3</chem>

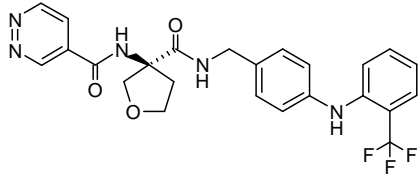
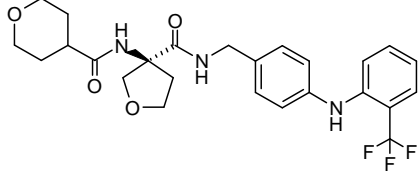
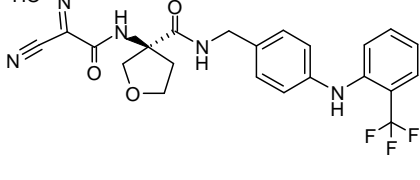
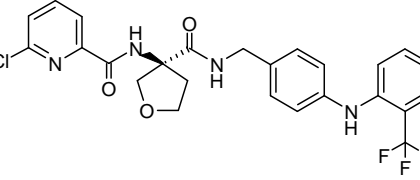
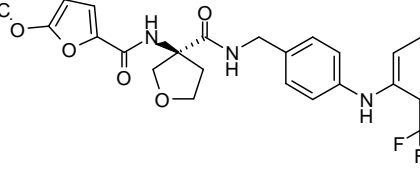
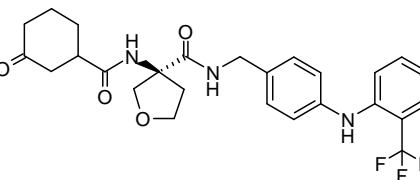
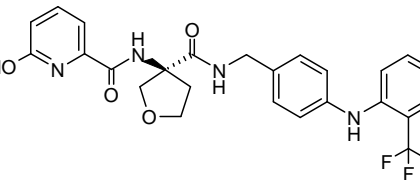
Nº	Estructura
(36)	 <chem>Nc1cc(C#N)c(F)cc1NC(=O)C1CC1C(=O)c2ccnnc2</chem>
(37)	 <chem>Nc1ccc(F)cc1NC(=O)C1CC1C(=O)c2ccnnc2</chem>
(38)	 <chem>Nc1cc(Cl)cc(F)n1NC(=O)C1CC1C(=O)c2ccnnc2</chem>
(39)	 <chem>Nc1ccc(C(F)(F)F)n1NC(=O)C1CC1C(=O)c2ccnnc2</chem>
(40)	 <chem>Cc1ccc(C(F)(F)F)n1NC(=O)C1CC1C(=O)c2ccnnc2</chem>
(41)	 <chem>Nc1ccc(C(F)(F)F)c(F)n1NC(=O)C1CC1C(=O)c2ccnnc2</chem>
(42)	 <chem>Nc1ccc(C(F)(F)F)c(F)n1NC(=O)C1CC1C(=O)c2ccnnc2</chem>

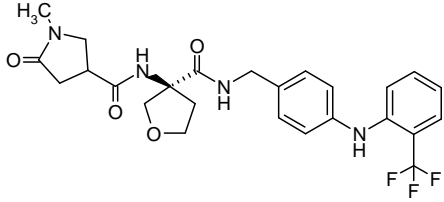
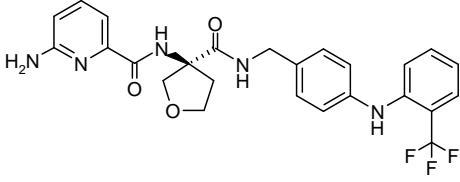
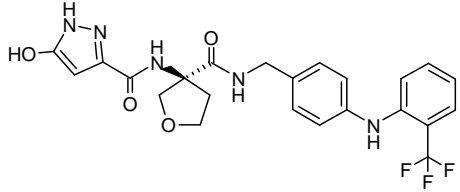
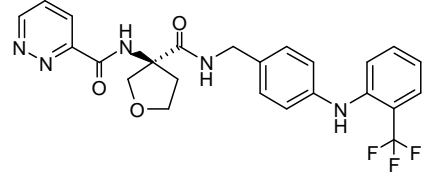
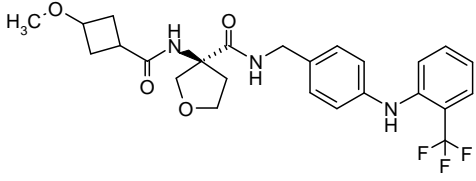
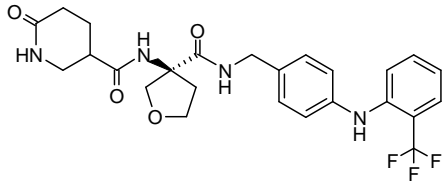
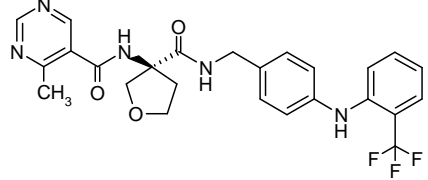
Nº	Estructura
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	

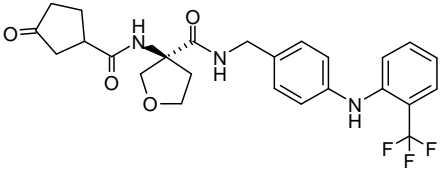
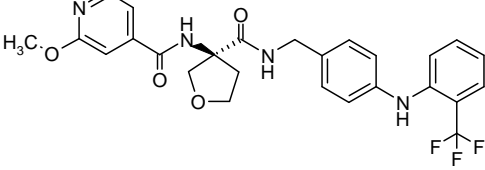
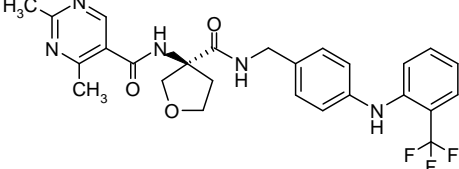
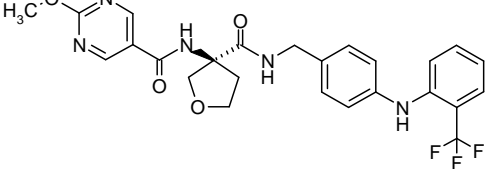
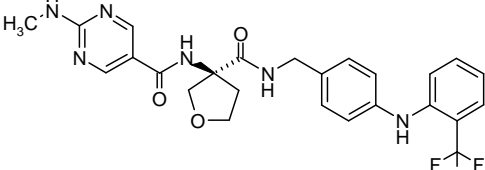
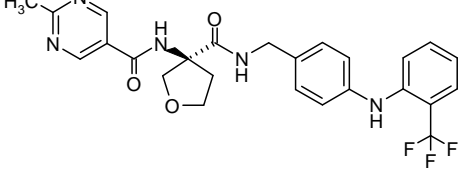
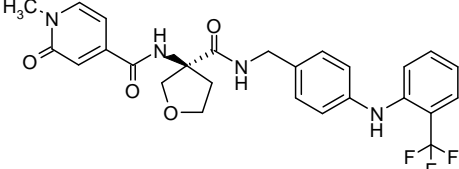
Nº	Estructura
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	

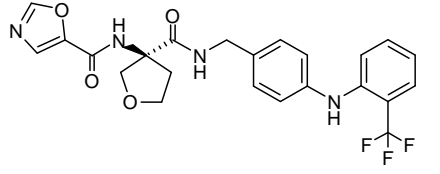
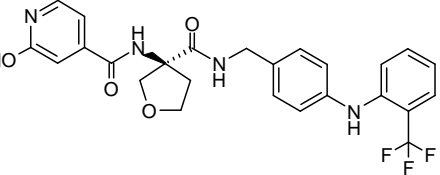
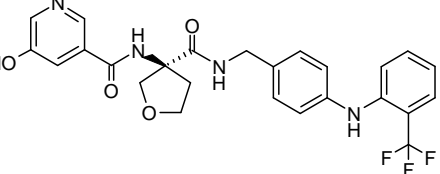
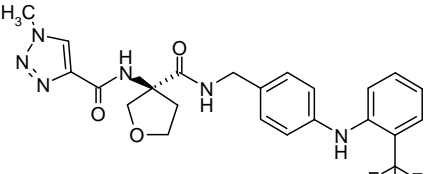
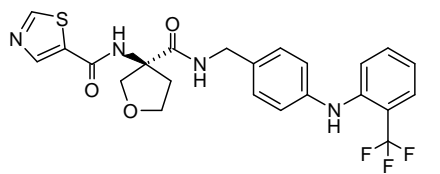
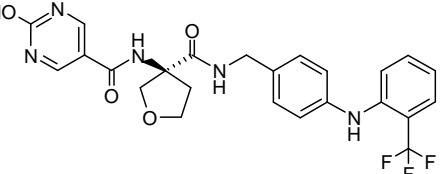
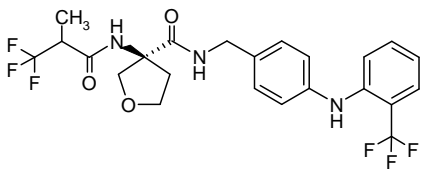


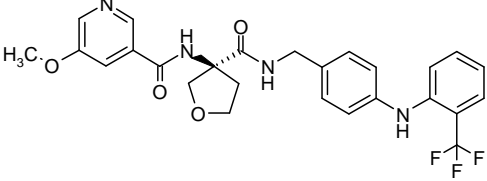
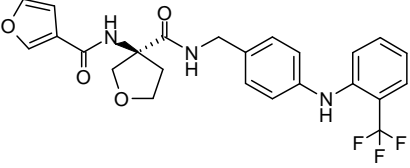
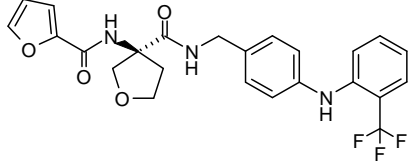
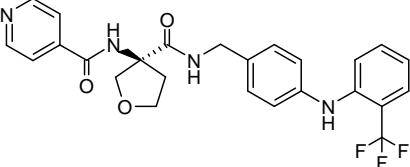
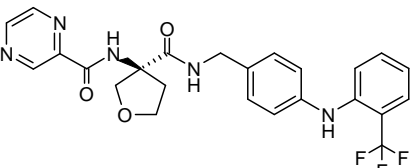
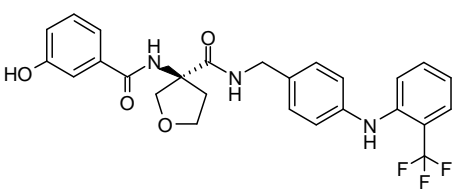
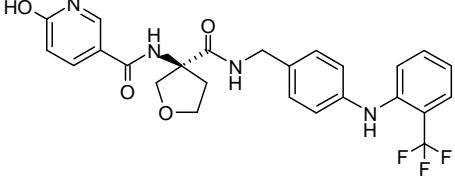
Nº	Estructura
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	

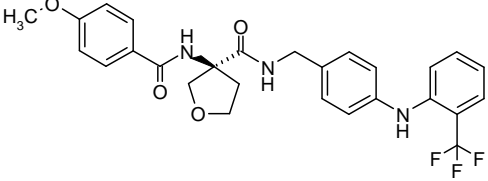
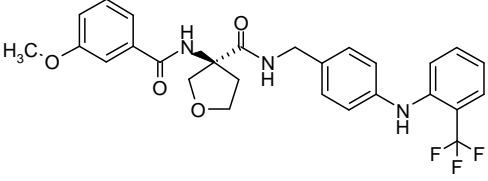
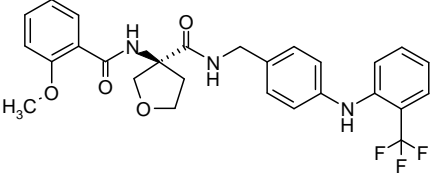
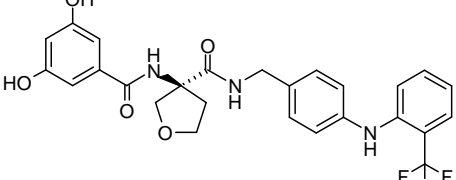
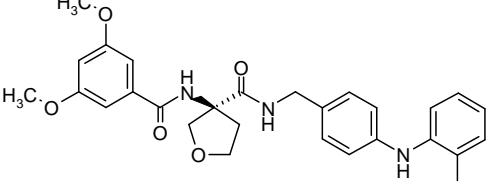
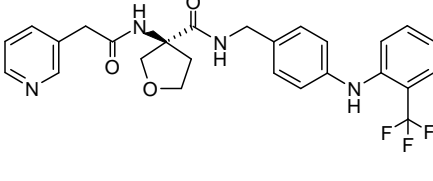
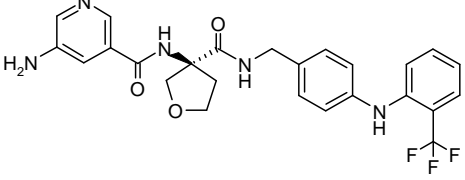
Nº	Estructura
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	

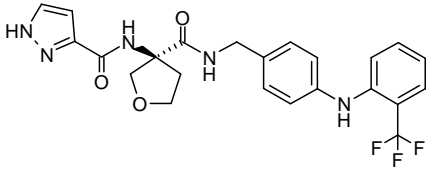
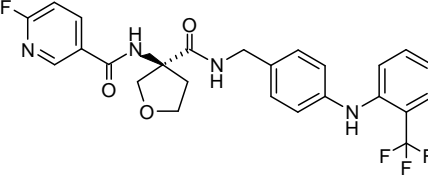
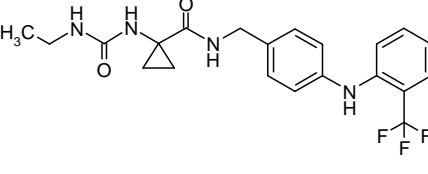
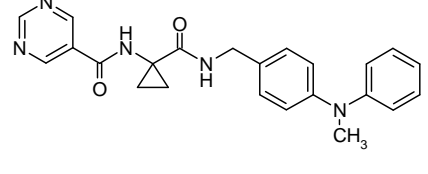
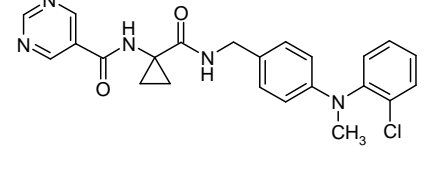
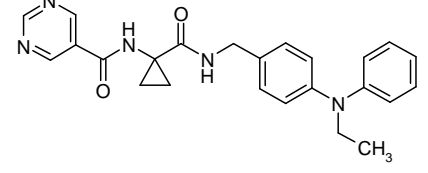
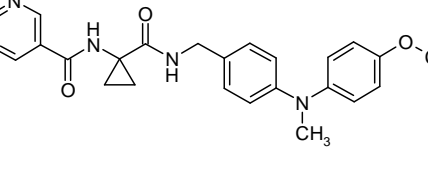
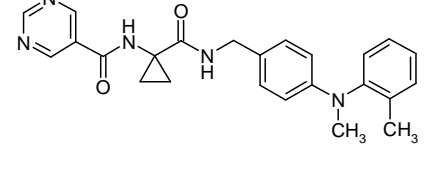
Nº	Estructura
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	

Nº	Estructura
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	

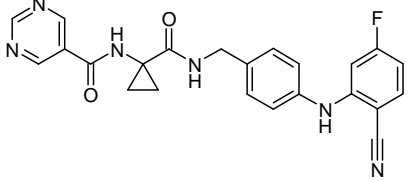
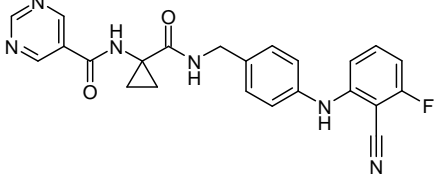
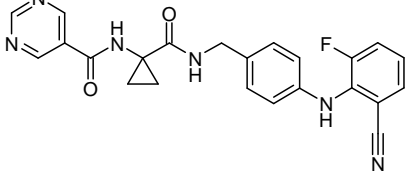
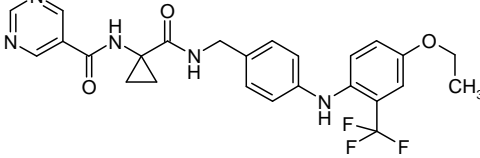
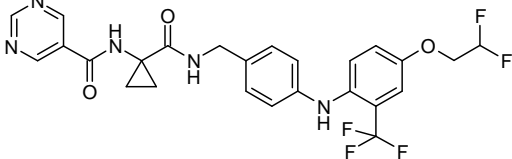
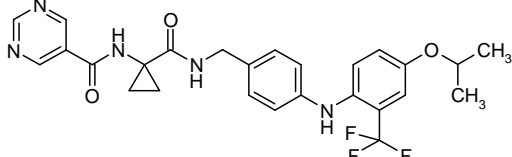
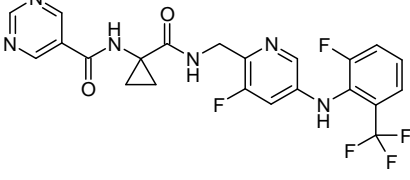
Nº	Estructura
(85)	 <chem>O=C1OCCN1C(=O)NC2=CC=C(C=C2)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
(86)	 <chem>O=C1OCCN1C(=O)NC2=CC=C(C=C2)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
(87)	 <chem>O=C1OCCN1C(=O)NC2=CC=C(C=C2)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
(88)	 <chem>Cc1nn[nH]1C(=O)NC2=CC=C(C=C2)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
(89)	 <chem>O=C1OCCN1C(=O)NC2=CC=C(C=C2)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
(90)	 <chem>O=C1OCCN1C(=O)NC2=CC=C(C=C2)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
(91)	 <chem>CC(F)(F)C(=O)NC1=CC=C(C=C1)Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>

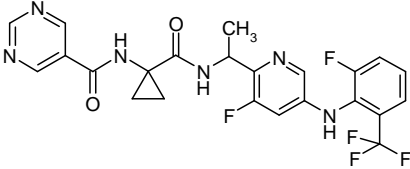
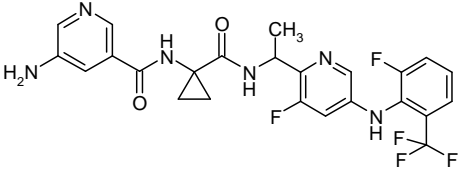
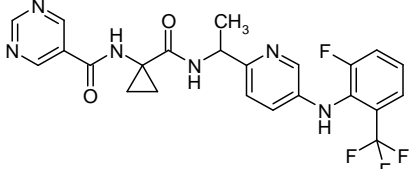
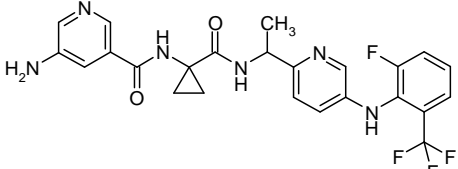
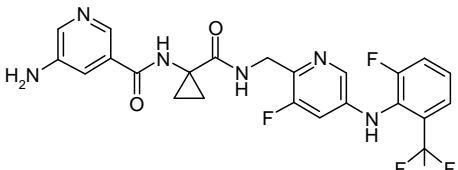
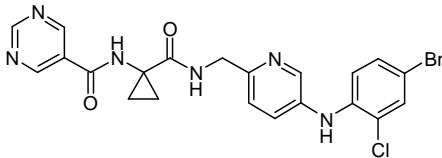
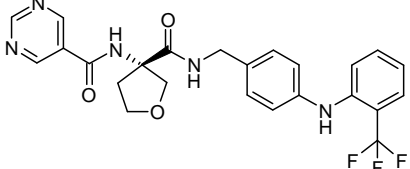
Nº	Estructura
(92)	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H]2CCOC2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)NC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>
(93)	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H]2CCOC2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)NC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>
(94)	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H]2CCOC2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)NC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>
(95)	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H]2CCOC2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)NC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>
(96)	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H]2CCOC2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)NC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>
(97)	 <chem>Oc1ccc(cc1)C(=O)N[C@@H]2CCOC2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)NC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>
(98)	 <chem>Oc1ccc(cc1)C(=O)N[C@@H]2CCOC2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)NC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>

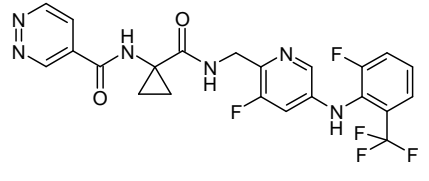
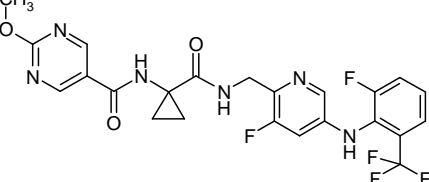
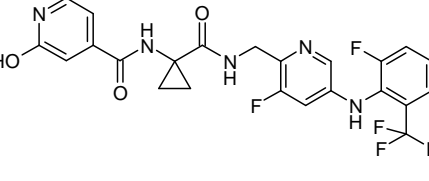
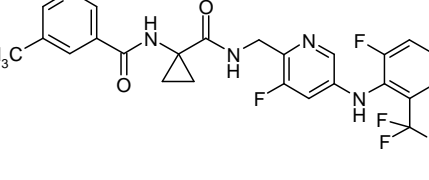
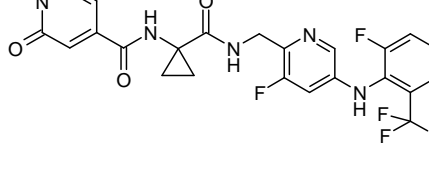
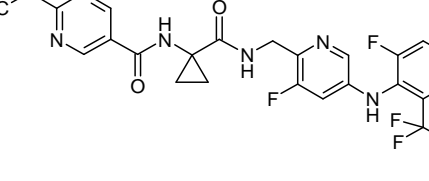
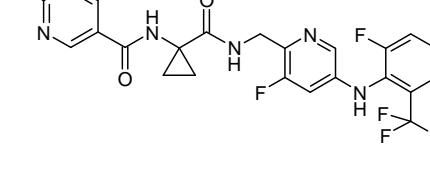
Nº	Estructura
(99)	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@H]2CCOC2=O[C@@H]3C(=O)NCC4=CC=C(NC5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F)C4</chem>
(100)	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@H]2CCOC2=O[C@@H]3C(=O)NCC4=CC=C(NC5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F)C4</chem>
(101)	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@H]2CCOC2=O[C@@H]3C(=O)NCC4=CC=C(NC5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F)C4</chem>
(102)	 <chem>Oc1cc(O)ccc1C(=O)N[C@H]2CCOC2=O[C@@H]3C(=O)NCC4=CC=C(NC5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F)C4</chem>
(103)	 <chem>COC1=CC(OC)=C(C=C1)C(=O)N[C@H]2CCOC2=O[C@@H]3C(=O)NCC4=CC=C(NC5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F)C4</chem>
(104)	 <chem>C1=CC=NC=C1CC(=O)N[C@H]2CCOC2=O[C@@H]3C(=O)NCC4=CC=C(NC5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F)C4</chem>
(105)	 <chem>Nc1ccncc1CC(=O)N[C@H]2CCOC2=O[C@@H]3C(=O)NCC4=CC=C(NC5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F)C4</chem>

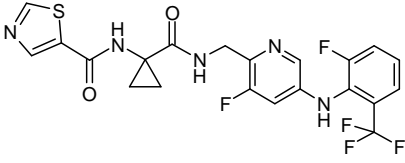
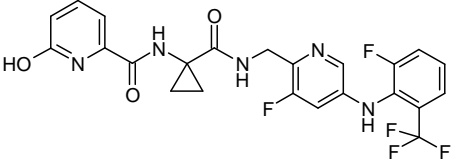
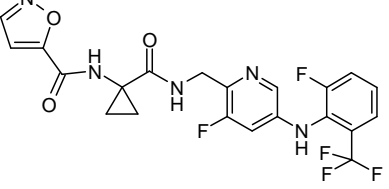
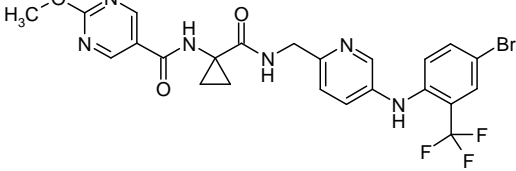
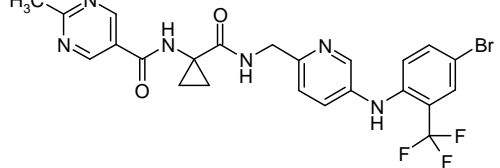
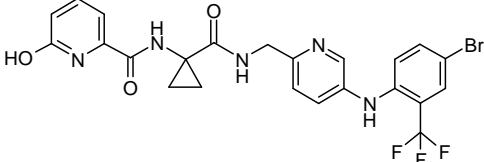
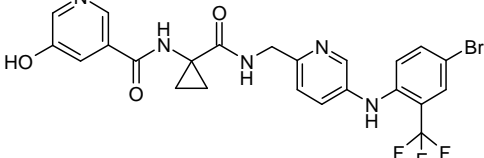
Nº	Estructura
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	
(112)	
(113)	

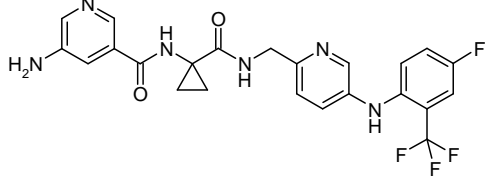
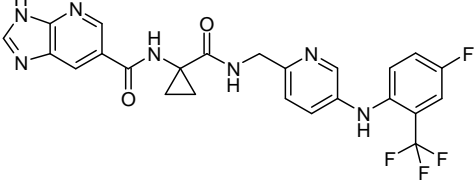
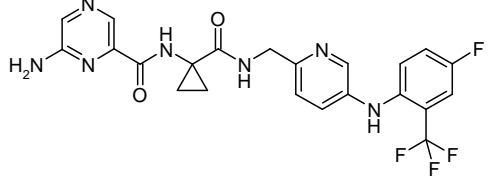
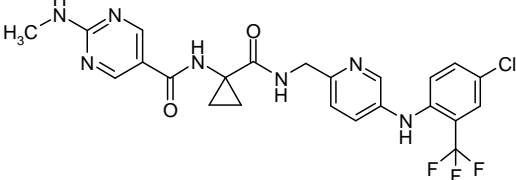
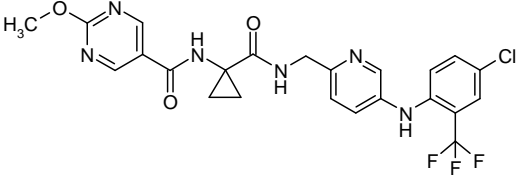
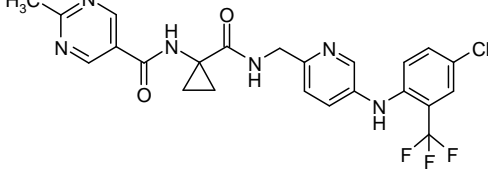
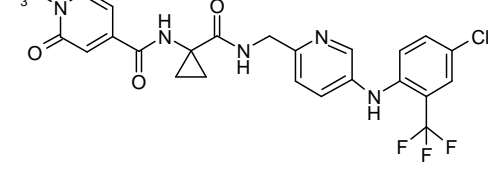


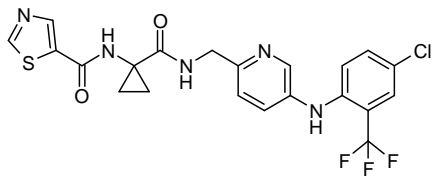
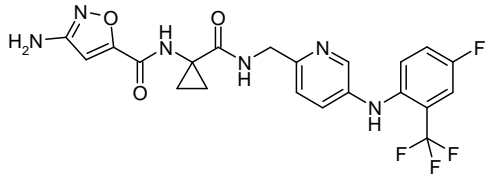
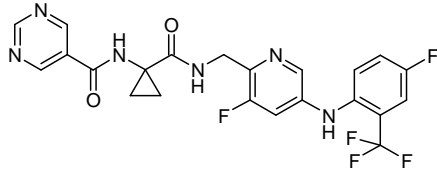
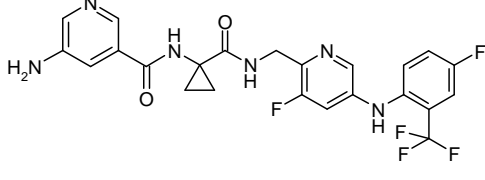
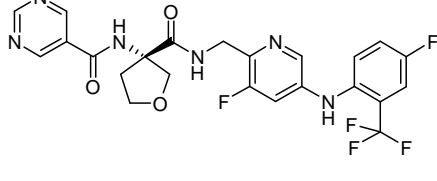
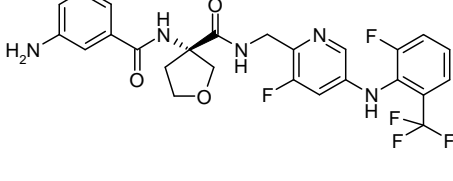
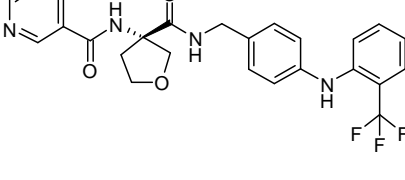
Nº	Estructura
(114)	 <chem>N#Cc1ccc(NC(=O)C2CC2C(=O)Nc3ccnc3)cc1F</chem>
(115)	 <chem>N#Cc1ccc(NC(=O)C2CC2C(=O)Nc3cc(F)c(C#N)cc3)cc1</chem>
(116)	 <chem>N#Cc1ccc(NC(=O)C2CC2C(=O)Nc3cc(F)c(C#N)cc3)cc1</chem>
(117)	 <chem>CCOC1=CC=C(C(F)(F)F)C(NC(=O)C2CC2C(=O)Nc3ccnc3)=C1</chem>
(118)	 <chem>FC(F)OC1=CC=C(C(F)(F)F)C(NC(=O)C2CC2C(=O)Nc3ccnc3)=C1</chem>
(119)	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C(F)(F)F)C(NC(=O)C2CC2C(=O)Nc3ccnc3)=C1</chem>
(120)	 <chem>N#Cc1ccc(NC(=O)C2CC2C(=O)Nc3cc(F)c(C(F)(F)F)n3)cc1</chem>

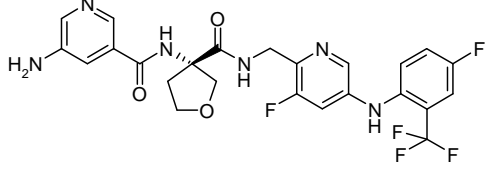
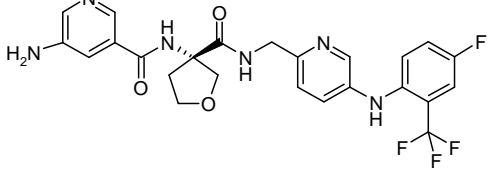
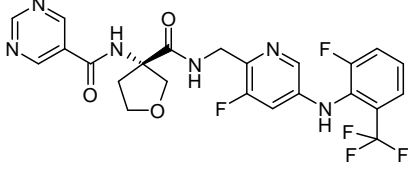
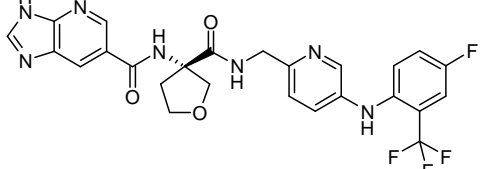
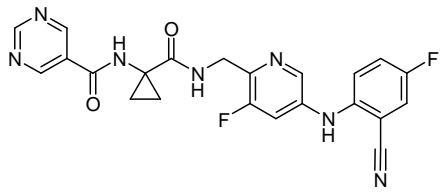
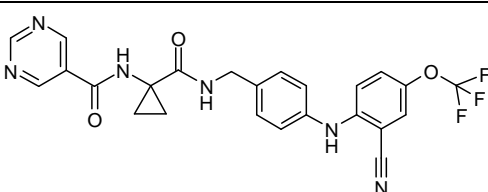
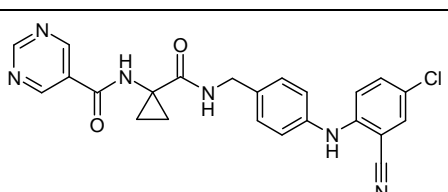
Nº	Estructura
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	

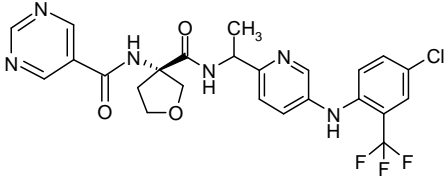
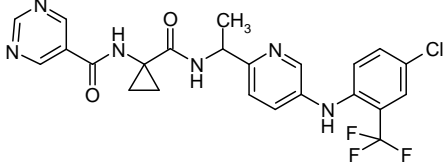
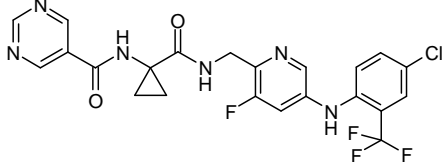
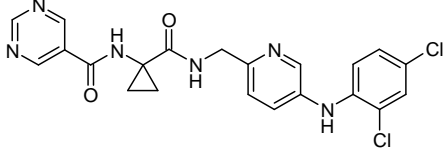
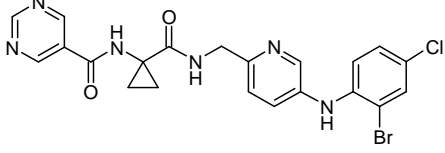
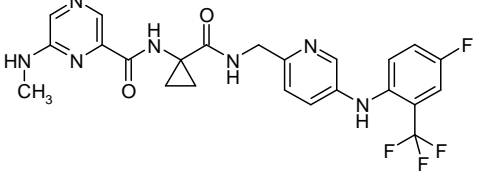
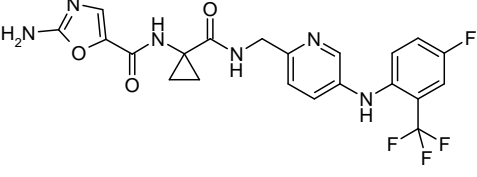
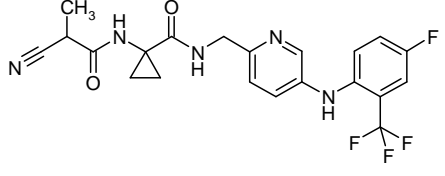
Nº	Estructura
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	

Nº	Estructura
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	

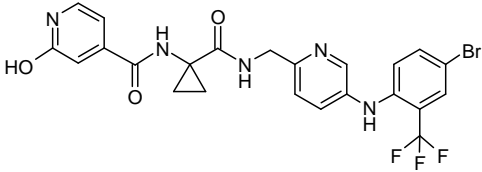
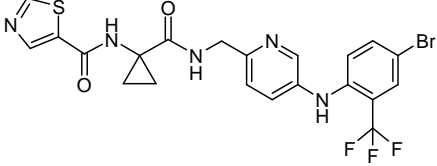
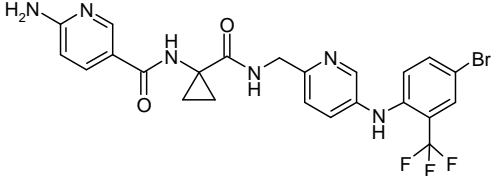
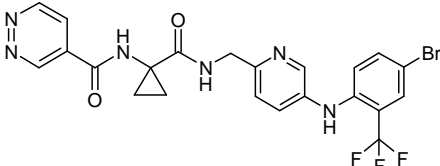
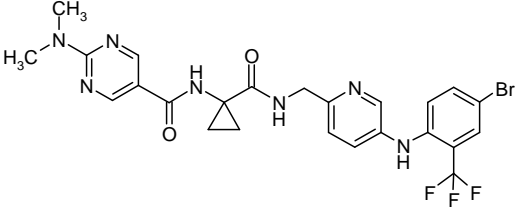
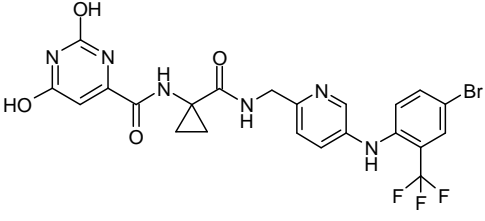
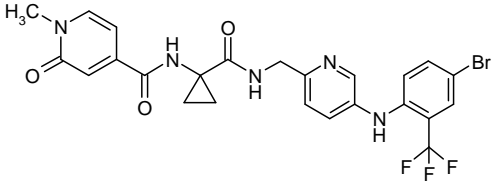
Nº	Estructura
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	

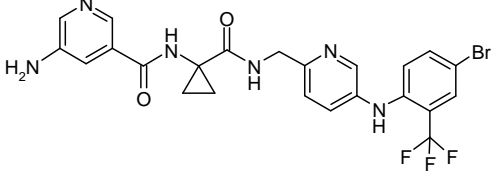
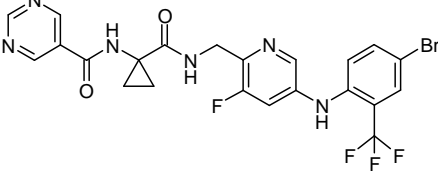
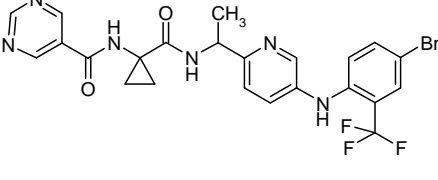
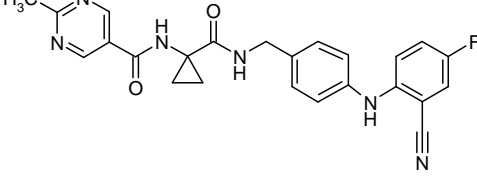
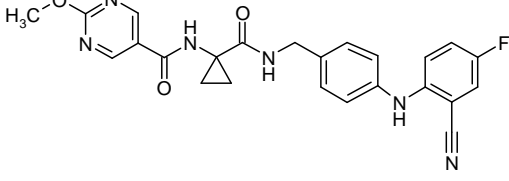
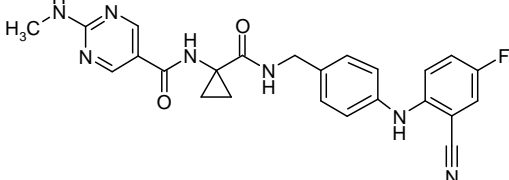
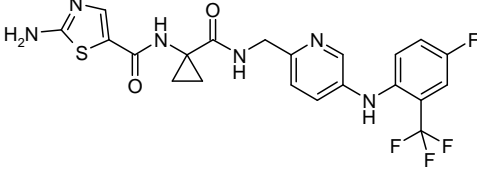
Nº	Estructura
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	

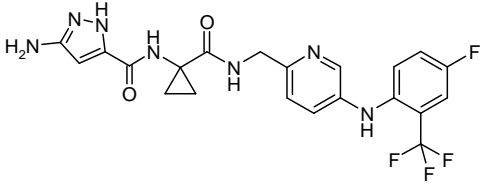
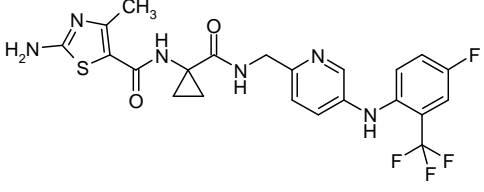
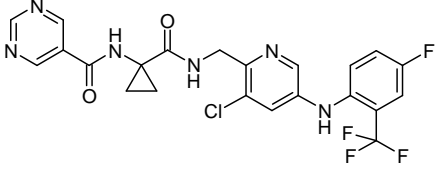
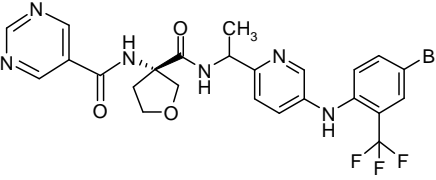
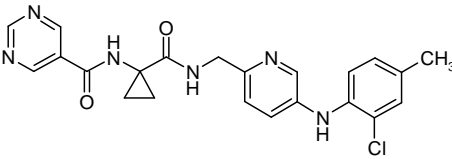
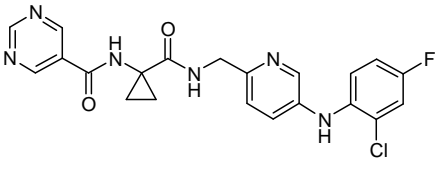
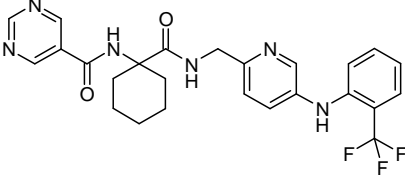
Nº	Estructura
(156)	 <chem>Nc1ccncc1C(=O)N[C@H]2CCOC2C(=O)Nc3cc(F)cn3Nc4cc(F)c(F)cc4</chem>
(157)	 <chem>Nc1ccncc1C(=O)N[C@H]2CCOC2C(=O)Nc3ccncc3Nc4cc(F)c(F)cc4</chem>
(158)	 <chem>c1ccncc1C(=O)N[C@H]2CCOC2C(=O)Nc3cc(F)cn3Nc4cc(F)c(F)cc4</chem>
(159)	 <chem>Nc1cc2n[nH]c2cc1C(=O)N[C@H]3CCOC3C(=O)Nc4ccncc4Nc5cc(F)c(F)cc5</chem>
(160)	 <chem>c1ccncc1C(=O)N[C@H]2CC2C(=O)Nc3cc(F)cn3Nc4cc(F)c(F)cc4</chem>
(161)	 <chem>c1ccncc1C(=O)N[C@H]2CC2C(=O)Nc3cc(F)cn3Nc4cc(F)c(F)cc4</chem>
(162)	 <chem>c1ccncc1C(=O)N[C@H]2CC2C(=O)Nc3cc(F)cn3Nc4cc(F)c(F)cc4</chem>

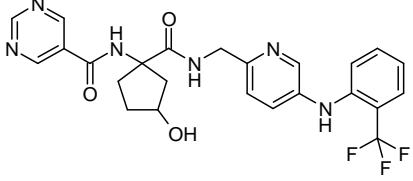
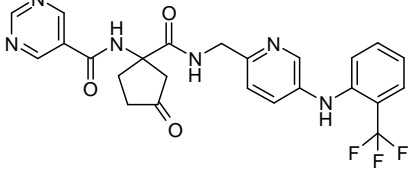
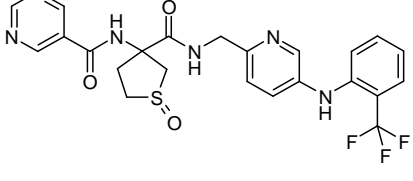
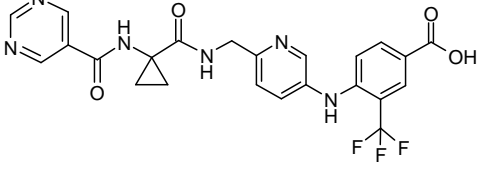
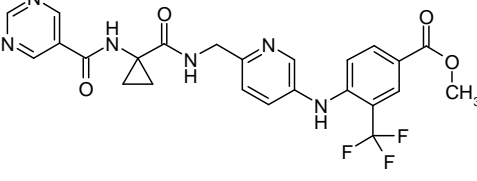
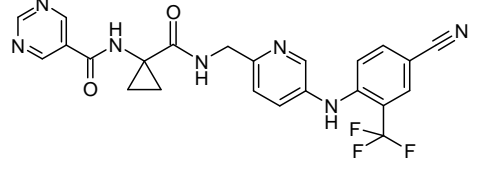
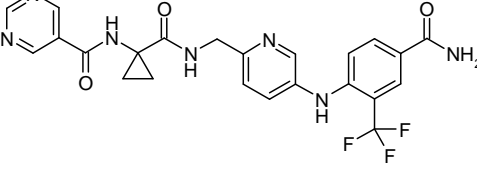
Nº	Estructura
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	

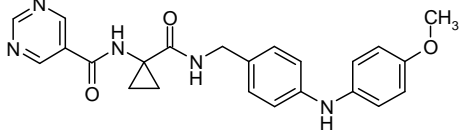
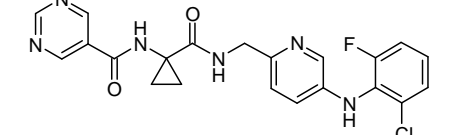
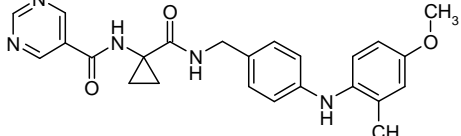
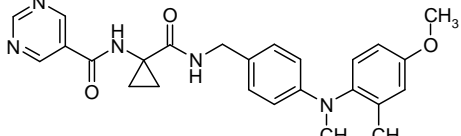
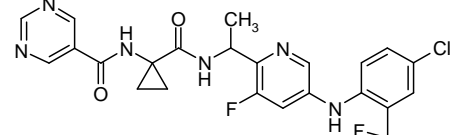
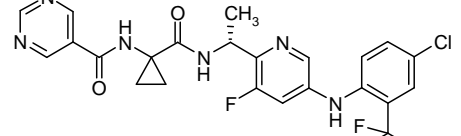
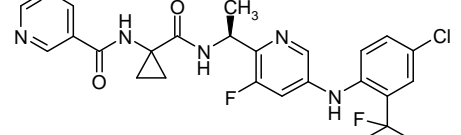
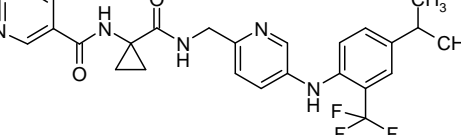


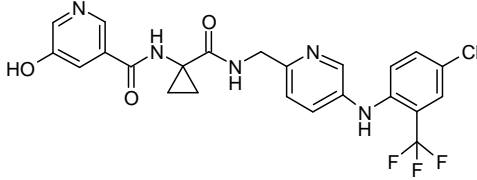
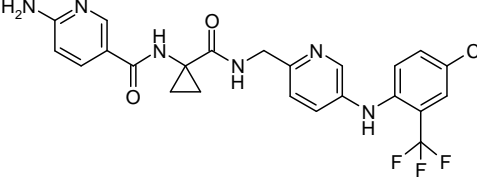
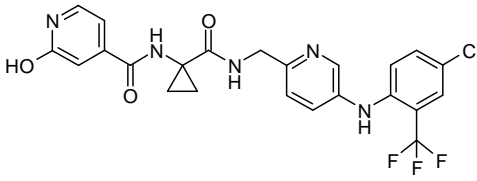
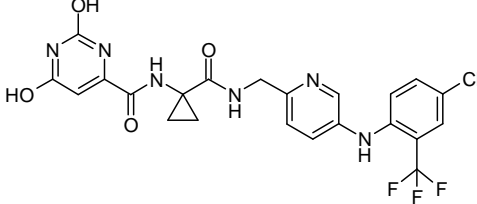
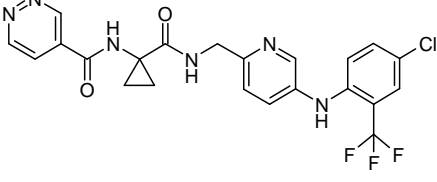
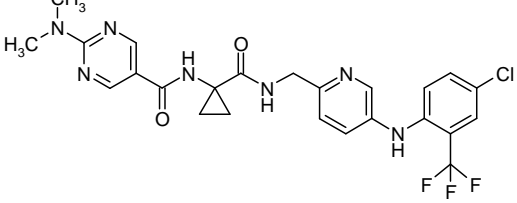
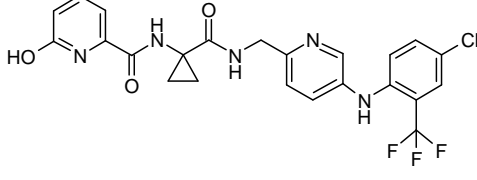
Nº	Estructura
(171)	
(172)	
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	

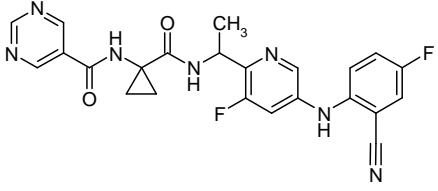
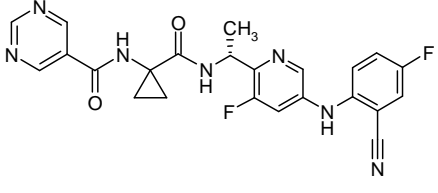
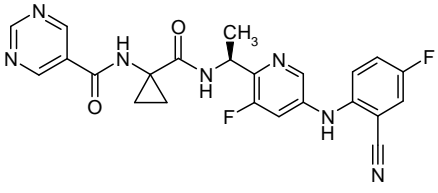
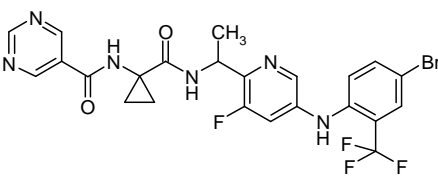
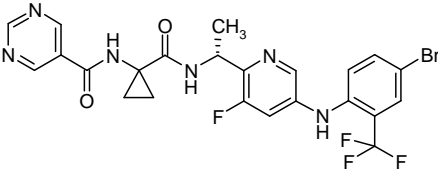
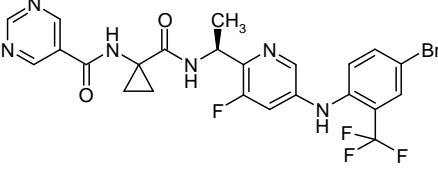
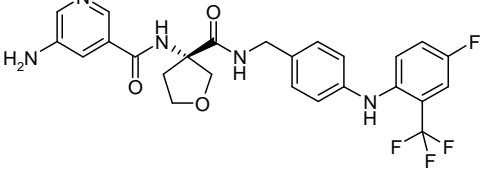
Nº	Estructura
(178)	
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	

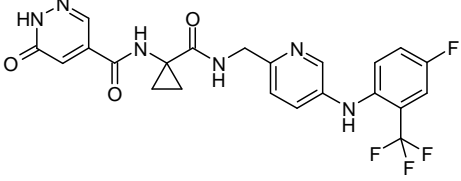
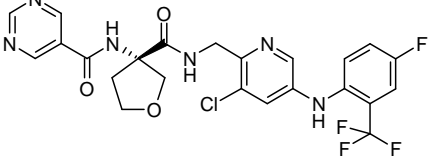
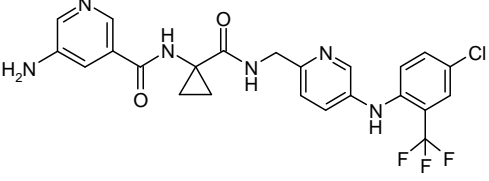
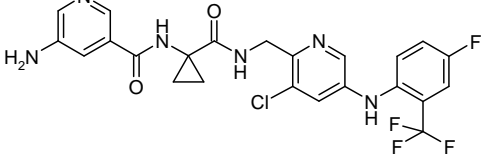
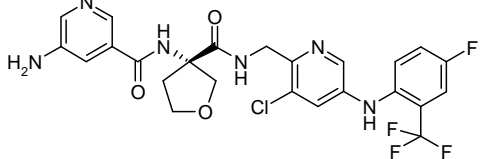
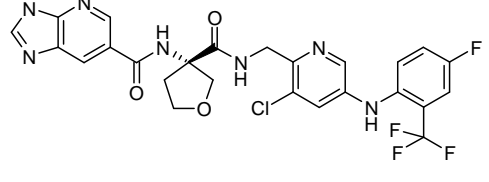
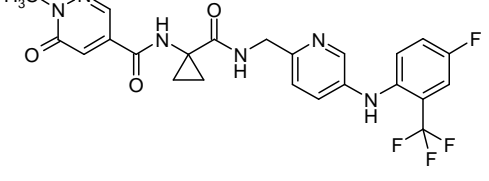
Nº	Estructura
(185)	 <chem>Nc1n[nH]c1C(=O)N[C@@H]2CC2NC(=O)CNc3ccncc3Nc4ccc(F)c(C(F)(F)F)c4</chem>
(186)	 <chem>Cc1c[nH]s1C(=O)N[C@@H]2CC2NC(=O)CNc3ccncc3Nc4ccc(F)c(C(F)(F)F)c4</chem>
(187)	 <chem>C1=CN=CN=C1C(=O)N[C@@H]2CC2NC(=O)CNc3cc(Cl)cn3Nc4ccc(F)c(C(F)(F)F)c4</chem>
(188)	 <chem>Cc1c[nH]n1C(=O)N[C@@H]2CC2NC(=O)CNc3ccncc3Nc4ccc(Br)c(C(F)(F)F)c4</chem>
(189)	 <chem>Cc1c[nH]n1C(=O)N[C@@H]2CC2NC(=O)CNc3cc(Cl)cn3</chem>
(190)	 <chem>Fc1c[nH]n1C(=O)N[C@@H]2CC2NC(=O)CNc3cc(Cl)cn3</chem>
(191)	 <chem>C1=CN=CN=C1C(=O)N[C@@H]2CCCCC2NC(=O)CNc3ccncc3Nc4ccc(F)c(C(F)(F)F)c4</chem>

Nº	Estructura
(192)	
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	

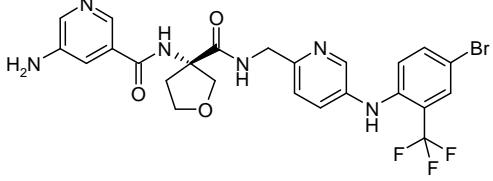
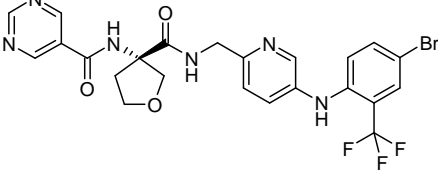
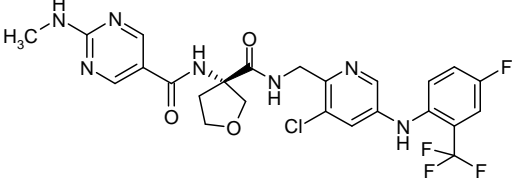
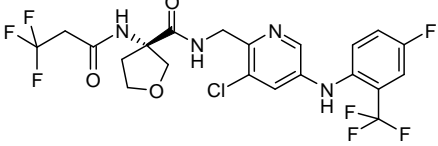
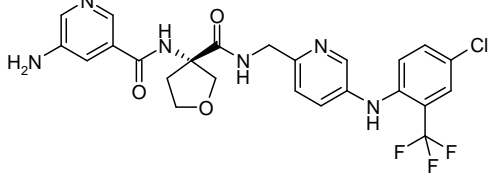
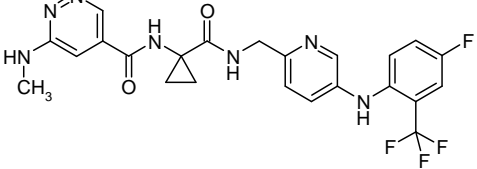
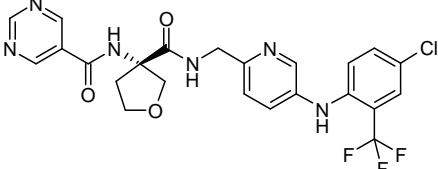
Nº	Estructura
(199)	
(200)	
(201)	
(202)	
(203)	
(203a)	
(203b)	
(204)	

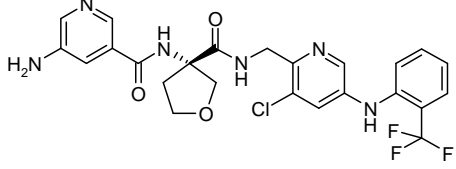
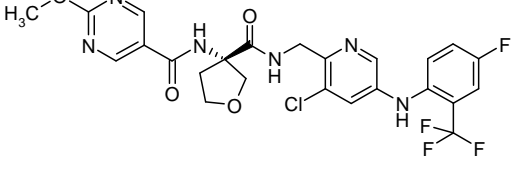
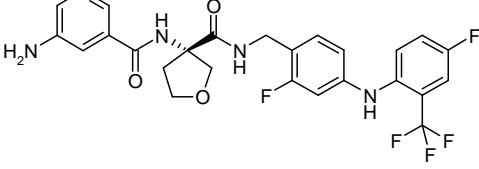
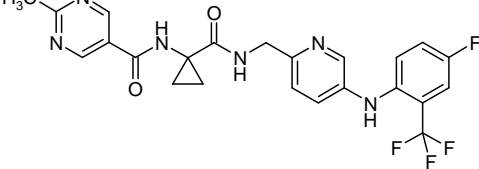
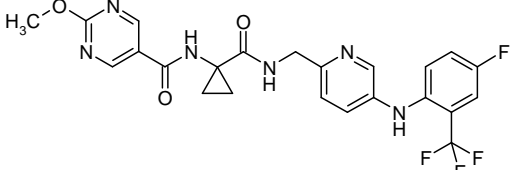
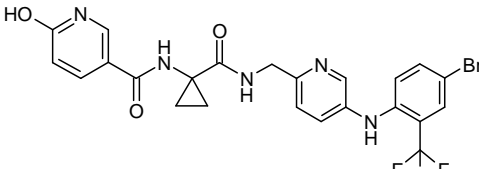
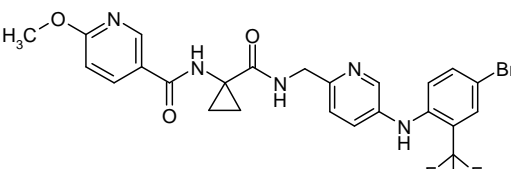
Nº	Estructura
(205)	
(206)	
(207)	
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	

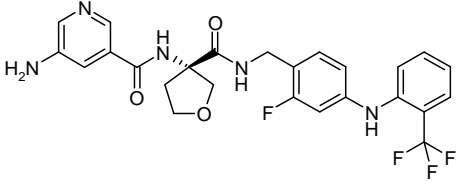
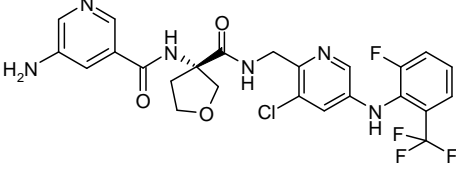
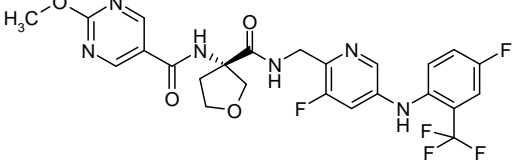
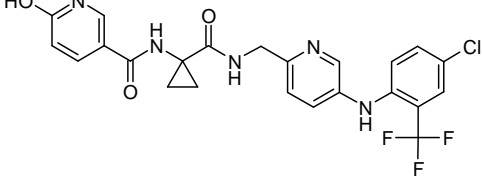
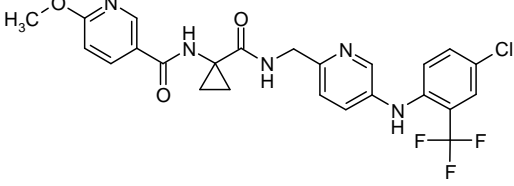
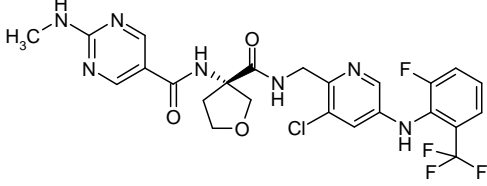
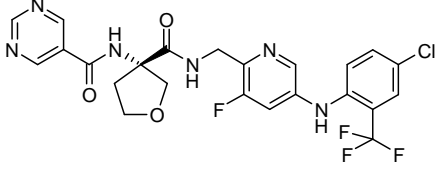
Nº	Estructura
(212)	
(212a)	
(212b)	
(213)	
(213a)	
(213b)	
(214)	

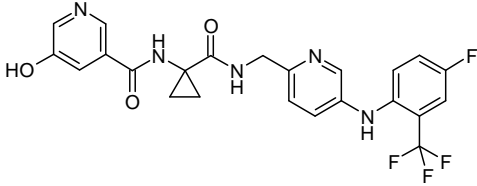
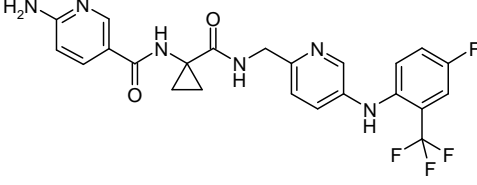
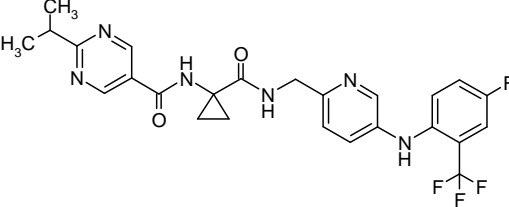
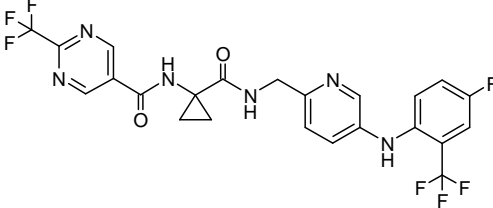
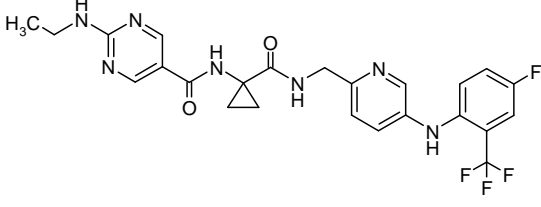
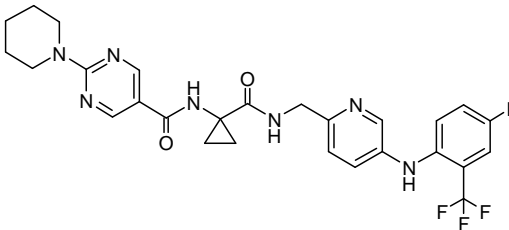
Nº	Estructura
(215)	
(216)	
(217)	
(218)	
(219)	
(220)	
(221)	

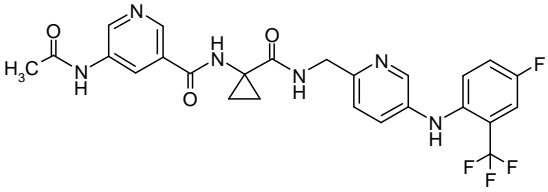
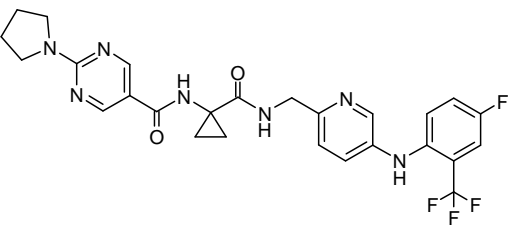
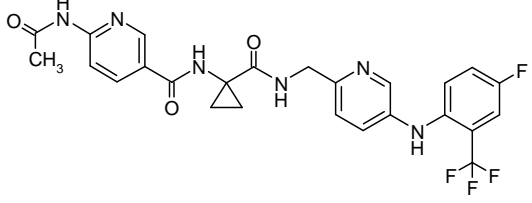
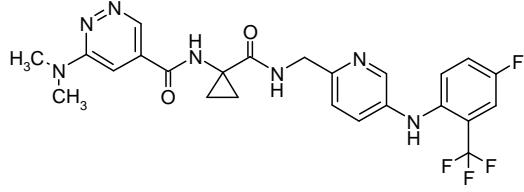
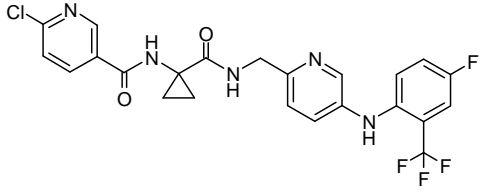
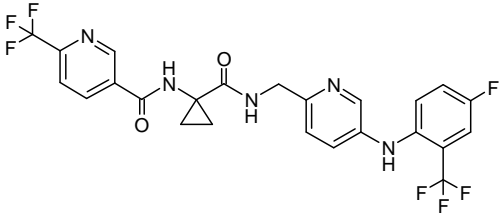
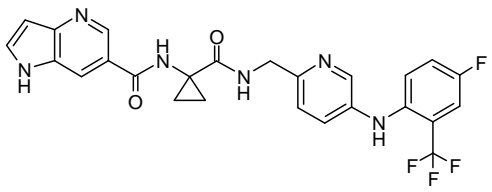


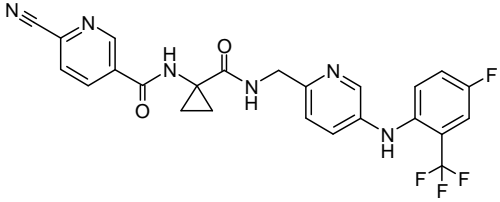
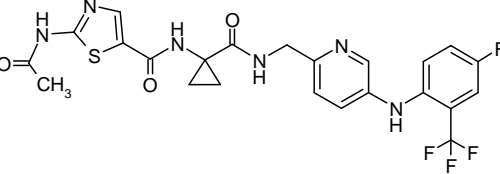
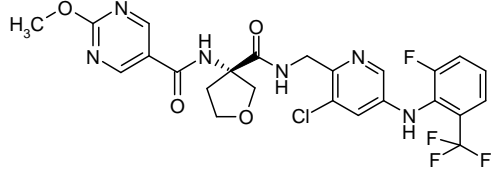
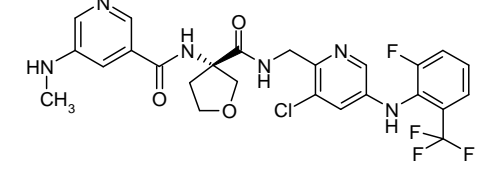
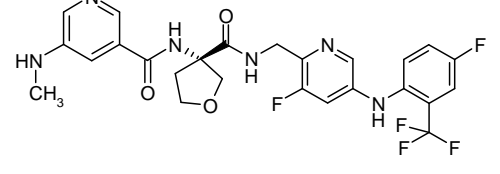
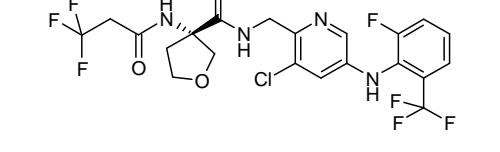
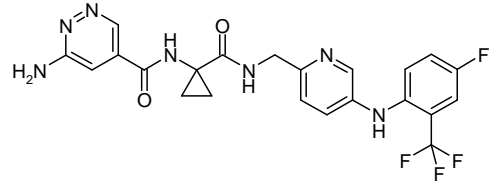
Nº	Estructura
(222)	
(223)	
(224)	
(225)	
(226)	
(227)	
(228)	

Nº	Estructura
(229)	
(230)	
(231)	
(232)	
(233)	
(234)	
(235)	

Nº	Estructura
(236)	
(237)	
(238)	
(239)	
(240)	
(241)	
(242)	

Nº	Estructura
(243)	
(244)	
(245)	
(246)	
(247)	
(248)	

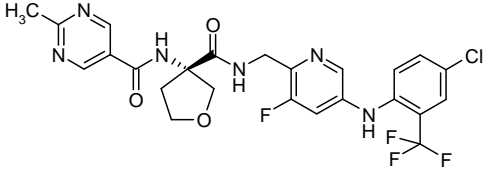
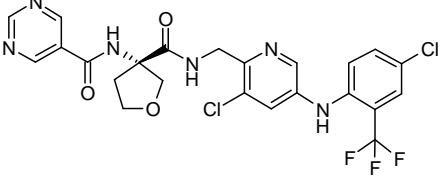
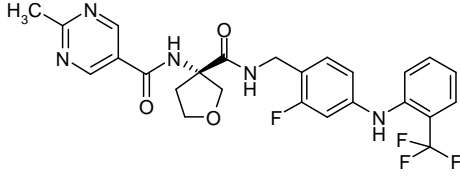
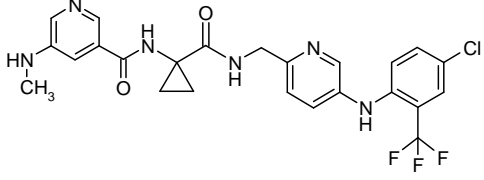
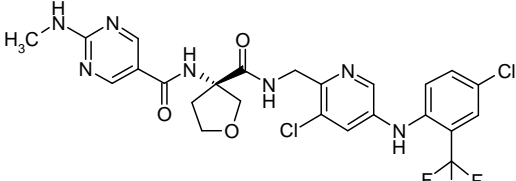
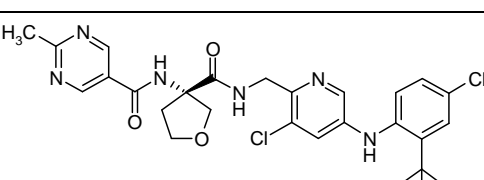
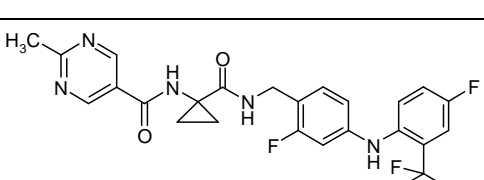
Nº	Estructura
(249)	
(250)	
(251)	
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	

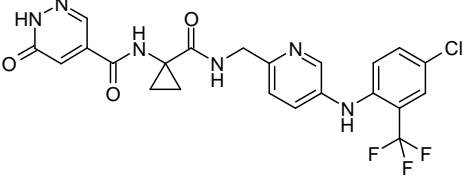
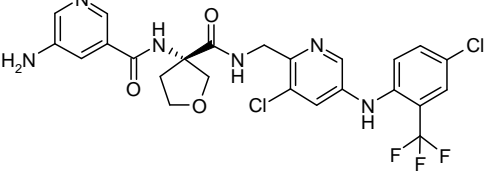
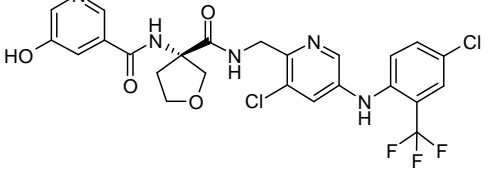
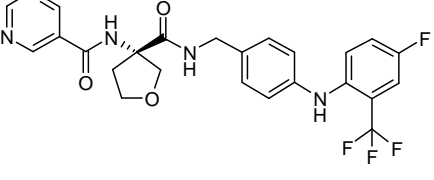
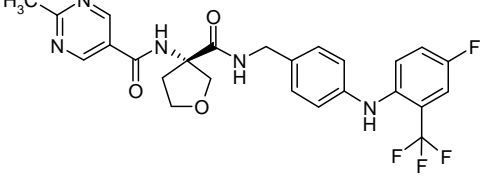
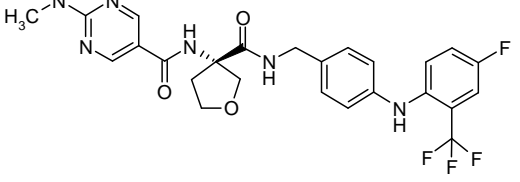
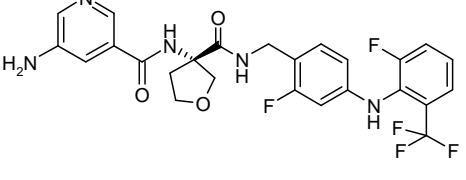
Nº	Estructura
(256)	
(257)	
(258)	
(258)	
(260)	
(261)	
(262)	

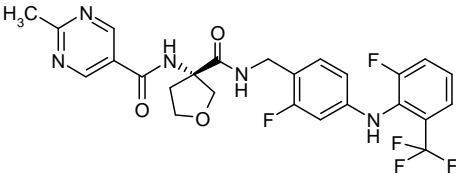
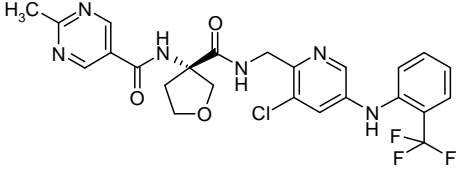
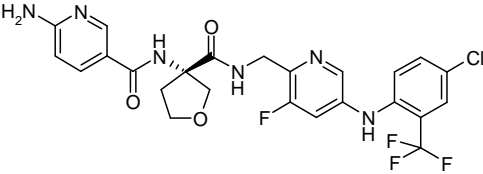
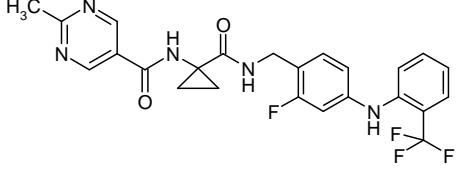
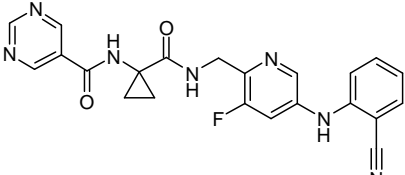
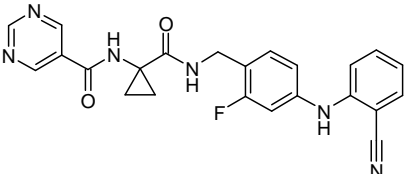
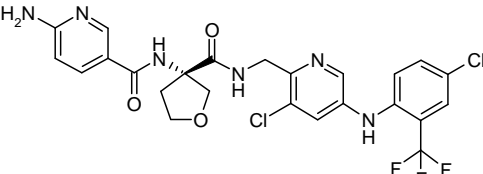
Nº	Estructura
(263)	
(264)	
(265)	
(266)	
(267)	
(268)	
(269)	

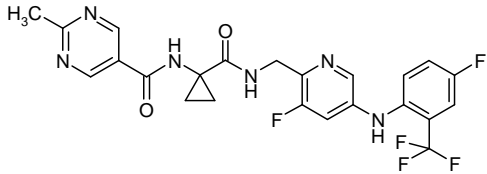
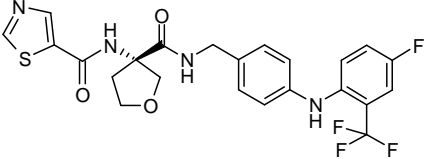
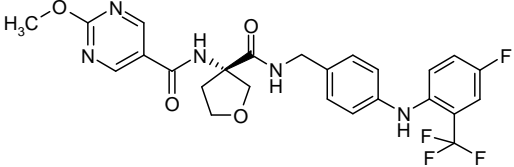
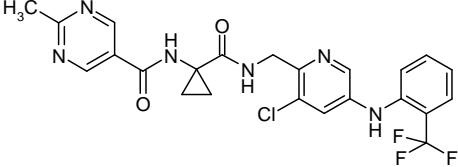
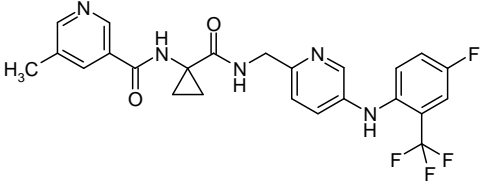
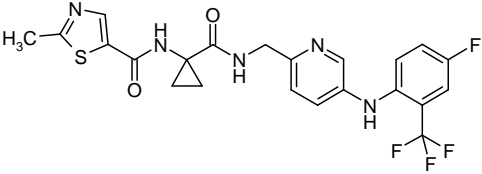
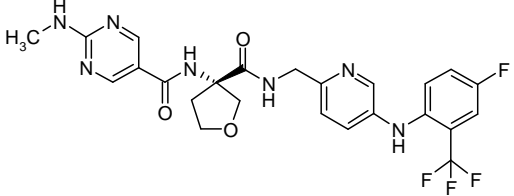
Nº	Estructura
(270)	
(271)	
(272)	
(273)	
(274)	
(275)	
(276)	

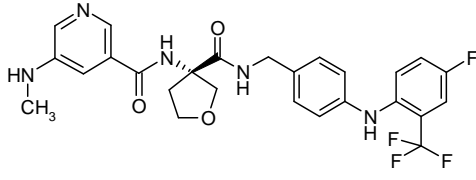
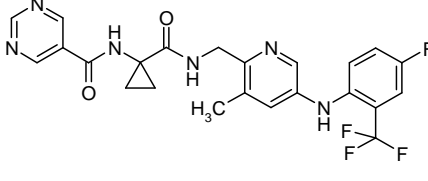
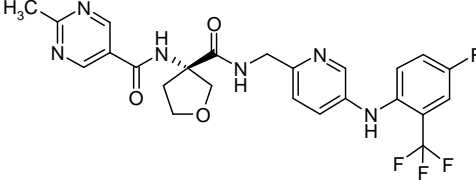
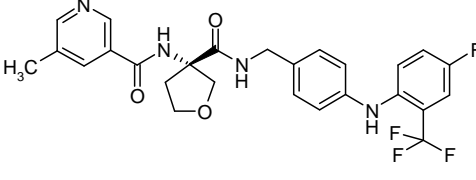
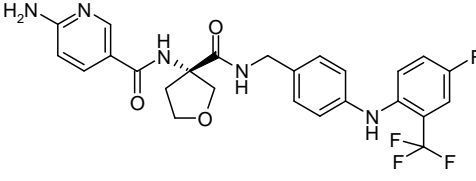
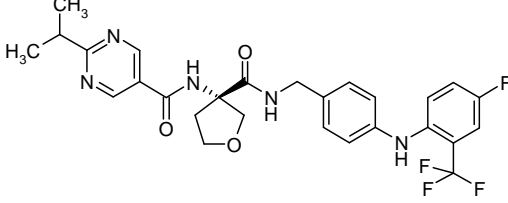
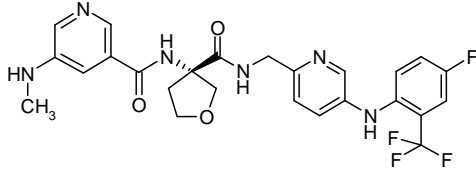


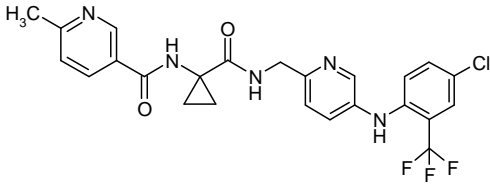
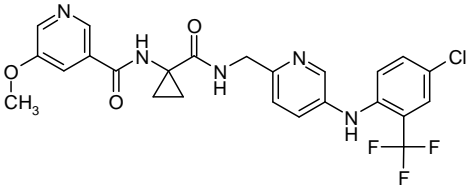
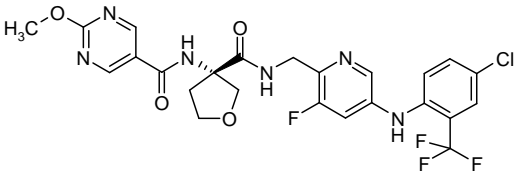
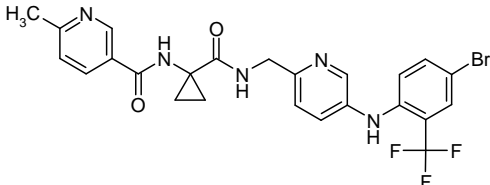
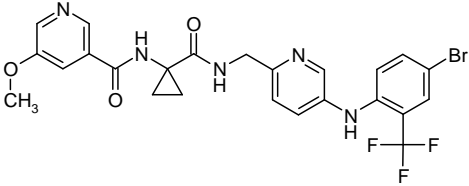
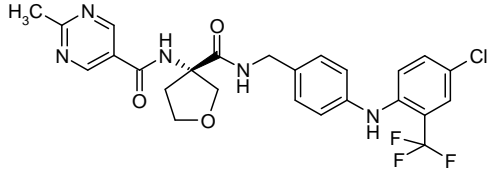
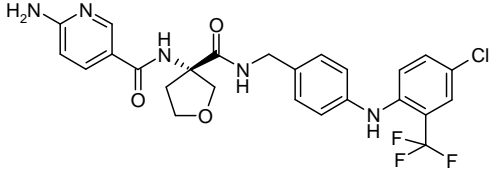
Nº	Estructura
(277)	
(278)	
(279)	
(280)	
(281)	
(282)	
(283)	

Nº	Estructura
(284)	
(285)	
(286)	
(287)	
(288)	
(289)	
(290)	

Nº	Estructura
(291)	
(292)	
(293)	
(294)	
(295)	
(296)	
(297)	

Nº	Estructura
(298)	
(299)	
(300)	
(301)	
(302)	
(303)	
(304)	

Nº	Estructura
(305)	
(306)	
(307)	
(308)	
(309)	
(310)	
(311)	

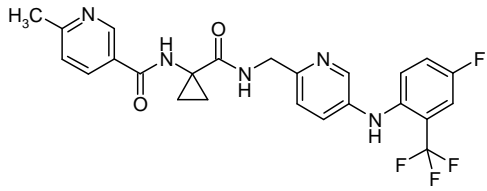
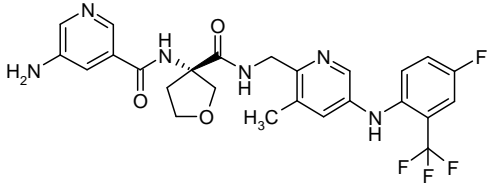
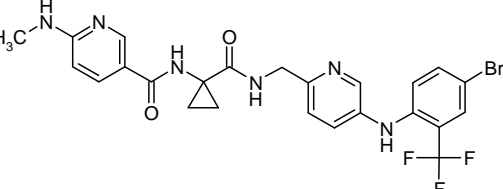
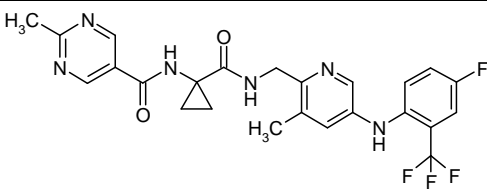
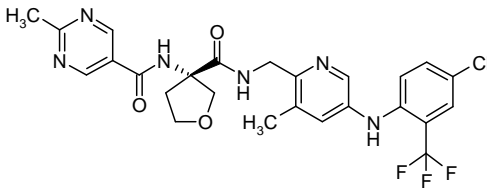
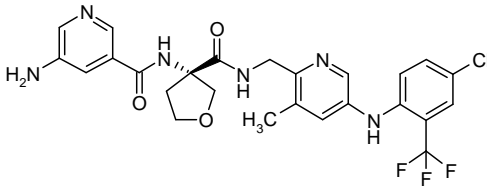
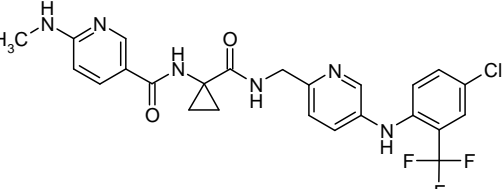
Nº	Estructura
(312)	
(313)	
(314)	
(315)	
(316)	
(317)	
(318)	

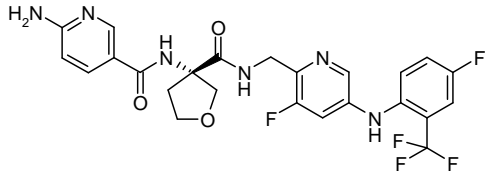
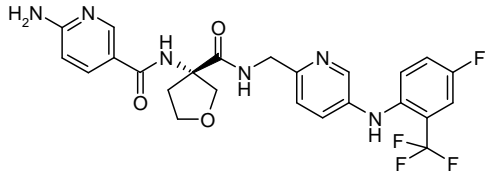
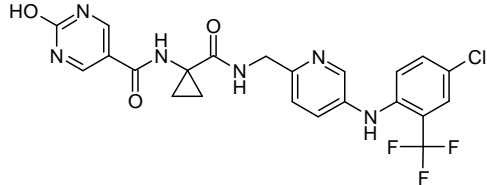
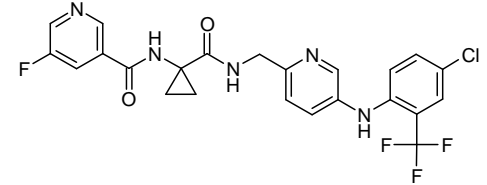
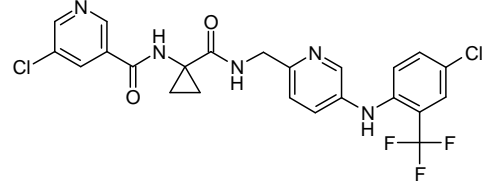
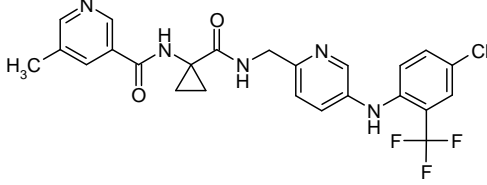
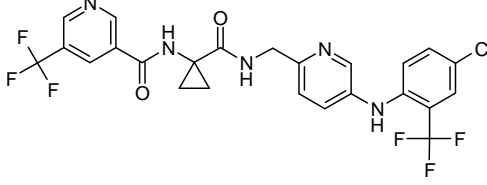
Nº	Estructura
(319)	
(320)	
(321)	
(322)	
(323)	
(324)	
(325)	
(326)	

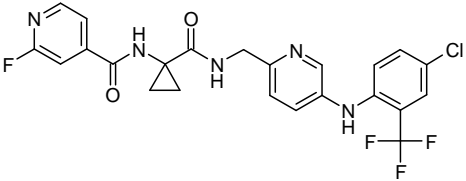
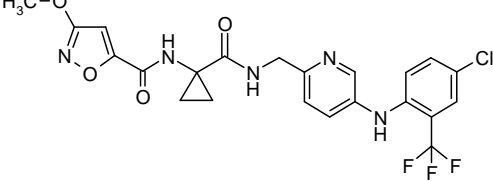
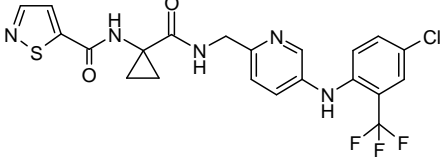
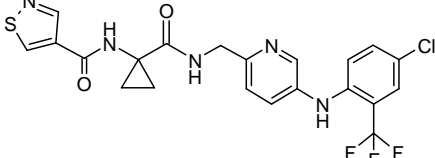
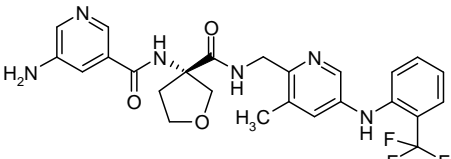
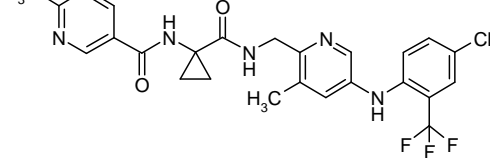
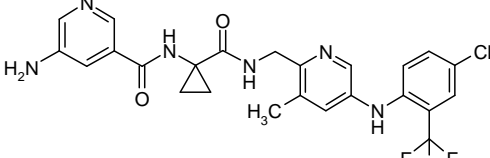
Nº	Estructura
(327)	
(328)	
(329)	
(330)	
(331)	
(332)	
(333)	

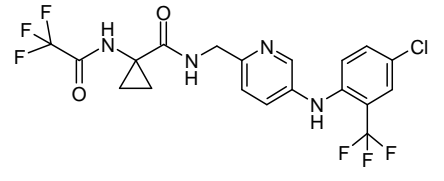
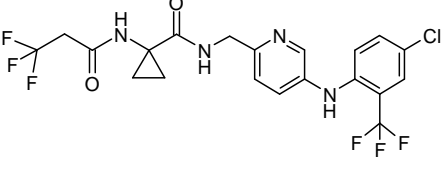
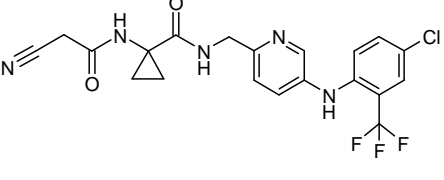
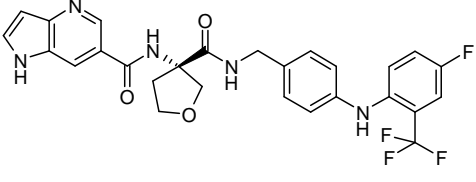
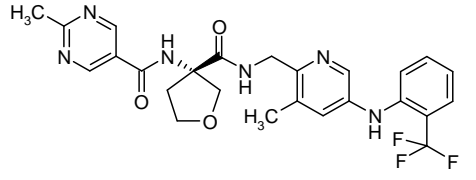
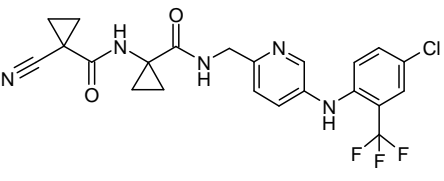
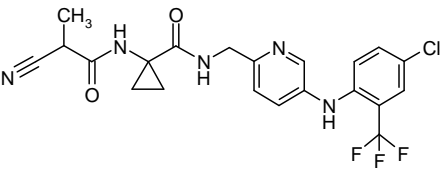
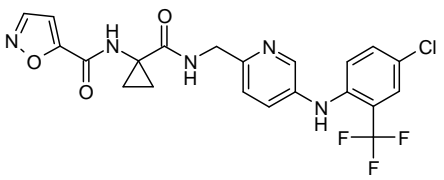


Nº	Estructura
(334)	
(335)	
(336)	
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	

Nº	Estructura
(341)	
(342)	
(343)	
(344)	
(345)	
(346)	
(347)	

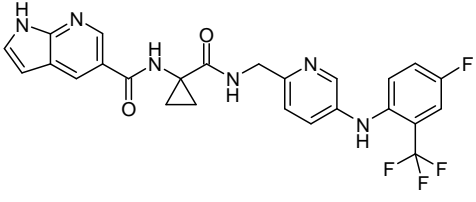
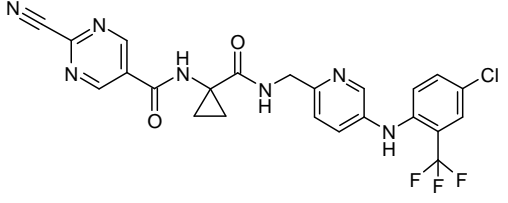
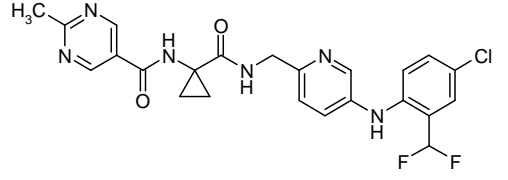
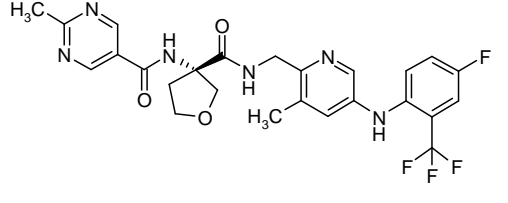
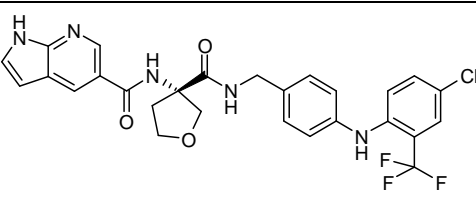
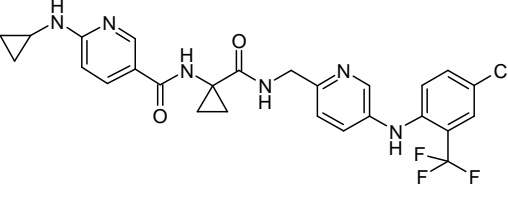
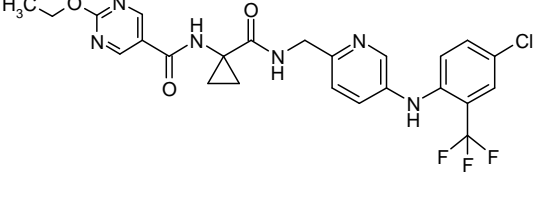
Nº	Estructura
(348)	
(349)	
(350)	
(351)	
(352)	
(353)	
(354)	

Nº	Estructura
(355)	
(356)	
(357)	
(358)	
(359)	
(360)	
(361)	

Nº	Estructura
(362)	
(363)	
(364)	
(365)	
(366)	
(367)	
(368)	
(369)	

Nº	Estructura
(370)	
(371)	
(372)	
(373)	
(374)	
(375)	
(376)	

Nº	Estructura
(377)	
(378)	
(379)	
(380)	
(381)	
(382)	
(383)	

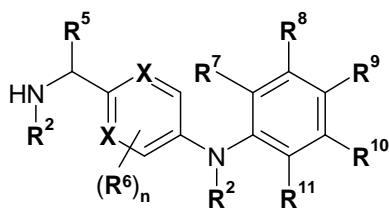
Nº	Estructura
(384)	
(385)	
(386)	
(387)	
(388)	
(389)	
(390)	



Nº	Estructura
(391)	
(392)	
(393)	
(394)	
(395)	
(396)	

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Otra forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general II,



, (II)

en la cual significan

**n** uno de los números 0, 1 ó 2 y

**R<sup>2</sup>** (a) H,

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

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

**R<sup>5</sup>** (a) H,

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

10 (c) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

**R<sup>6</sup>**, independientemente uno de otro,

(a) H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o

15 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

**R<sup>7</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,

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

(c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

20 (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

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

(f) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

(g) -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,

(h) -C(O)-R<sup>7.1</sup>,

25 (i) -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>7.2</sup>,

(j) un grupo heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo o

30 (k) un grupo heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo,

**R<sup>7.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

**R<sup>7.2</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo o *N*-morfolinilo y

**R<sup>8</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,

35 **R<sup>9</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,

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

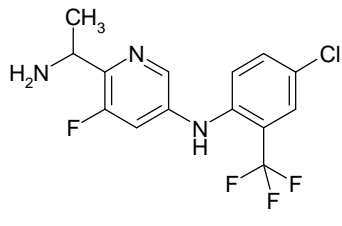
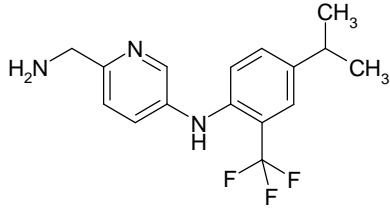
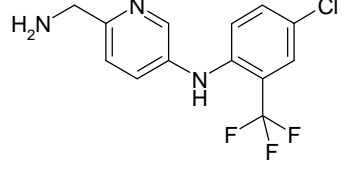
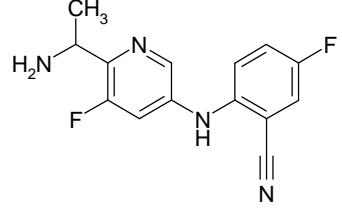
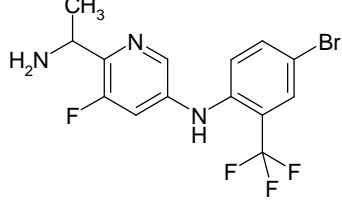
- (c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- (e) alquínilo C<sub>2-4</sub>,
- 5 (f) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (g) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- (h) -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,
- (i) -C(O)-R<sup>9.1</sup>,
- (j) -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 10 **R<sup>9.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- R<sup>10</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>11</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,
- (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 15 (c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- (e) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (f) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 20 (g) -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,
- (h) -C(O)-R<sup>11.1</sup>,
- (i) -S-alquilo C<sub>1-3</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>11.2</sup>,
- (j) un grupo heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo o
- 25 (k) un grupo heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo,
- R<sup>11.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 30 **R<sup>11.2</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo o *N*-morfolinilo y
- X**, independientemente uno de otro, C-R<sup>6</sup> o N,
- sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.
- Otra forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general II, en la que significan
- 35 **n** uno de los números 0, 1 ó 2 y
- R<sup>2</sup>** H o CH<sub>3</sub>,
- R<sup>5</sup>** H o CH<sub>3</sub>,
- R<sup>6</sup>** H, F, Cl o metilo,
- 40 **R<sup>7</sup>** H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,

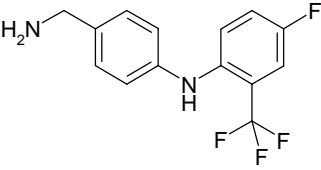
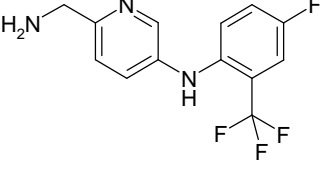
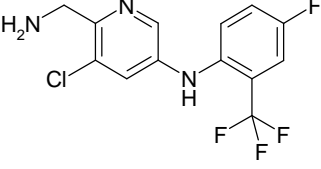
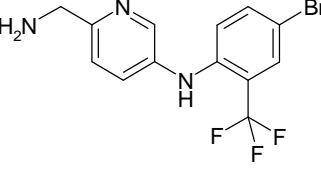
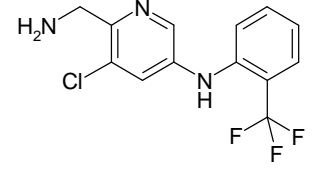
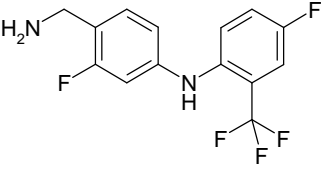
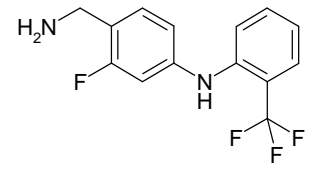
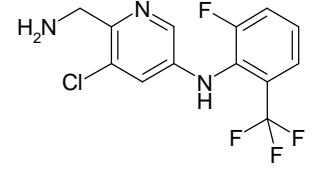
- $R^8$  H,  
 $R^9$  F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 $R^{10}$  H,  
 $R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y  
 5 **X**, independientemente uno de otro, C- $R^6$  o N,

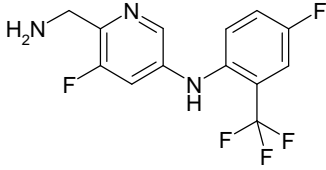
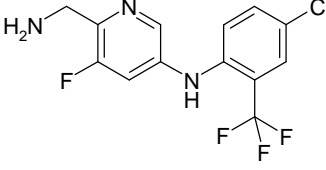
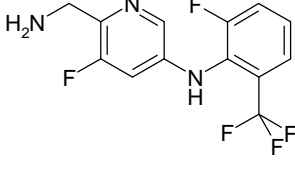
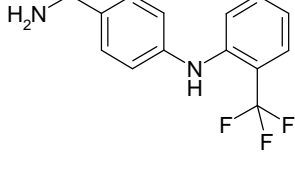
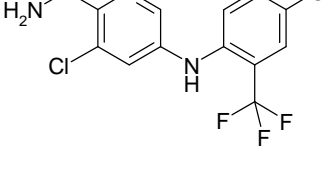
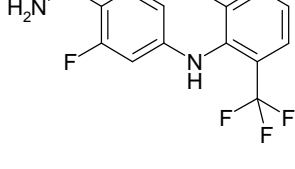
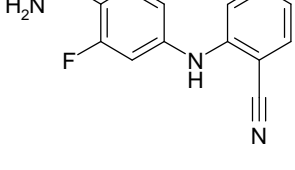
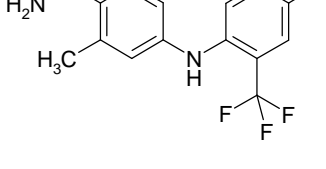
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

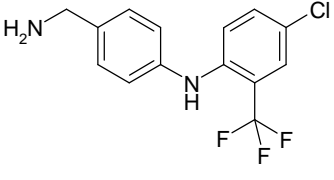
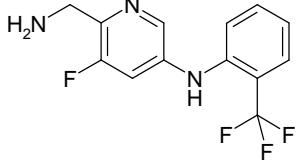
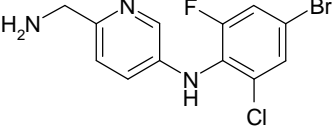
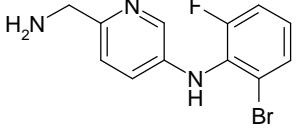
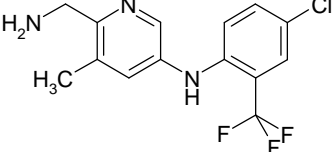
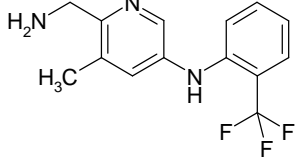
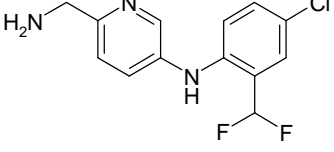
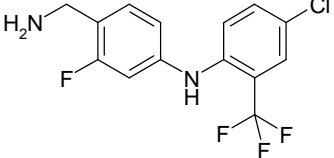
Como compuestos de la anterior fórmula general II muy particularmente preferidos se pueden mencionar, por ejemplo, los siguientes compuestos:

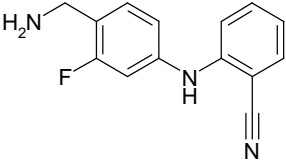
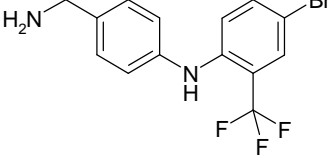
10

Nº	Estructura
(1.1)	
(1.2)	
(1.3)	
(1.4)	
(1.5)	

Nº	Estructura
(1.6)	 <chem>NCc1ccc(Nc2cc(F)c(C(F)(F)F)cc2)cc1</chem>
(1.7)	 <chem>NCc1ccncc1Nc2cc(F)c(C(F)(F)F)cc2</chem>
(1.8)	 <chem>NCc1cc(Cl)cn1Nc2cc(F)c(C(F)(F)F)cc2</chem>
(1.9)	 <chem>NCc1ccncc1Nc2cc(Br)c(C(F)(F)F)cc2</chem>
(1.10)	 <chem>NCc1cc(Cl)cn1Nc2cc(C(F)(F)F)ccc2</chem>
(1.11)	 <chem>NCc1cc(F)ccc1Nc2cc(F)c(C(F)(F)F)cc2</chem>
(1.12)	 <chem>NCc1cc(F)ccc1Nc2cc(C(F)(F)F)ccc2</chem>
(1.13)	 <chem>NCc1cc(Cl)cn1Nc2cc(F)c(C(F)(F)F)cc2</chem>

Nº	Estructura
(1.14)	 <chem>NCc1cc(F)c(Nc2cc(F)c(C(F)(F)F)c2)c1</chem>
(1.15)	 <chem>NCc1cc(F)c(Nc2cc(Cl)c(C(F)(F)F)c2)c1</chem>
(1.16)	 <chem>NCc1cc(F)c(Nc2cc(F)c(C(F)(F)F)c2)c1</chem>
(1.17)	 <chem>NCc1ccc(Nc2ccccc2C(F)(F)F)c1</chem>
(1.18)	 <chem>NCc1cc(Cl)c(Nc2cc(Cl)c(C(F)(F)F)c2)c1</chem>
(1.19)	 <chem>NCc1cc(F)c(Nc2cc(F)c(C(F)(F)F)c2)c1</chem>
(1.20)	 <chem>NCc1cc(F)c(Nc2cc(C#N)ccc2)c1</chem>
(1.21)	 <chem>NCc1cc(C)c(Nc2cc(F)c(C(F)(F)F)c2)c1</chem>

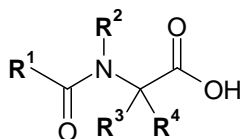
Nº	Estructura
(1.22)	 <chem>NCC1=CC=C(NC2=CC=C(C(F)(F)F)C(Cl)=C2)C=C1</chem>
(1.23)	 <chem>NCC1=CC=C(NC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2)C(F)=CN1</chem>
(1.24)	 <chem>NCC1=CC=C(NC2=CC=C(C(F)(F)F)C(F)=C2)C=CN1</chem>
(1.25)	 <chem>NCC1=CC=C(NC2=CC=C(C(F)(F)F)C(F)=C2)C=CN1</chem>
(1.26)	 <chem>NCC1=CC=C(NC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2)C(C)=CN1</chem>
(1.27)	 <chem>NCC1=CC=C(NC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2)C(C)=CN1</chem>
(1.28)	 <chem>NCC1=CC=C(NC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2)C=CN1</chem>
(1.29)	 <chem>NCC1=CC=C(NC2=CC=C(C(F)(F)F)C(Cl)=C2)C(F)=C1</chem>

Nº	Estructura
(1.30)	
(1.31)	

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

5 Otra forma de realización de la presente solicitud se refiere al uso de los compuestos de la fórmula general II, en la que  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están definidos como se menciona al comienzo, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos para la preparación de compuestos de la fórmula general I, que poseen propiedades antagonistas de B1.

Otra forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general III,



10 en la cual significan

- $R^1$
- (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,
  - (b) un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
  - (c) un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.2}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un grupo  $-C(O)$ ,
  - (d) un grupo aril-alquileo  $C_{0-2}$ , eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,
  - (e) un radical heteroaril-alquileo  $C_{0-2}$  de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.4}$ , que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N y que además puede estar condensado con benzo,
  - (f) un radical heteroaril-alquileo  $C_{0-2}$  de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N y que, adicionalmente, puede estar condensado con benzo,
  - (g) un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,
  - (h) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un grupo  $-C(O)$ ,
  - (i)  $-O-R^{1.1.1}$ ,
  - (j)  $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$  o
  - (k)  $-C(=NR^{1.5})-CN$ ,

30  $R^{1.1}$  halógeno,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-OR^{1.1.1}$ ,  $-SR^{1.1.1}$ ,  $-C(O)R^{1.1.1}$ ,  $-S(O)_2-R^{1.1.2}$ ,  $-O-S(O)_2-R^{1.1.1}$ ,  $-CO_2R^{1.1.1}$ ,  $-O-C(O)-R^{1.1.1}$ ,  $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$ ,  $-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$ ,  $-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$ ,  $-NR^{1.1.3}-CO_2-R^{1.1.1}$  o  $-C(O)-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$ ,



- R<sup>1.1.1</sup>** (a) H,  
 (b) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (c) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
 5 (d) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.1.1.1</sup>**,  
 (e) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o  
 (f) un grupo piridilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.1.1.2</sup>**,  
**R<sup>1.1.1.1</sup>** , de modo independiente entre sí,  
 (a) halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OH, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 10 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
**R<sup>1.1.1.2</sup>**, de modo independiente entre sí, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,  
**R<sup>1.1.2</sup>** (a) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 15 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 (d) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.1.1.1</sup>**,  
**R<sup>1.1.3</sup>**,  
**R<sup>1.1.4</sup>**, de modo independiente entre sí,  
 20 (a) H,  
 (b) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.1.4.1</sup>**,  
 (c) un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.1.1.1</sup>**,  
 (d) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o  
**R<sup>1.1.3</sup>** y **R<sup>1.1.4</sup>**, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que  
 25 puede contener adicionalmente otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, o  
**R<sup>1.1.3</sup>** y **R<sup>1.1.4</sup>**, junto con el átomo de N al que están unidos, forman una imida cíclica,  
**R<sup>1.1.4.1</sup>**, de modo independiente entre sí, halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> o -SO<sub>2</sub>-**R<sup>1.1.2</sup>**,  
**R<sup>1.2</sup>** halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, OH, -O-CH<sub>3</sub> o fenilo,  
**R<sup>1.3</sup>** (a) halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1.1.1</sup>, -SR<sup>1.1.1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1.1.1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> o  
 30 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
**R<sup>1.4</sup>**, de modo independiente entre sí,  
 (a) halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1.1.1</sup>, -SR<sup>1.1.1</sup>, -S(O)-R<sup>1.1.2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1.1.2</sup>, -NR<sup>1.1.3</sup>R<sup>1.1.4</sup>, -N(R<sup>1.4.1</sup>)-C(O)-alquilo  
 C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 35 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, o  
 (c) un grupo oxo,  
**R<sup>1.4.1</sup>** H o alquilo C<sub>1-4</sub>,  
**R<sup>1.5</sup>** -OH u-O-alquilo C<sub>1-3</sub>,  
 40 **R<sup>2</sup>** (a) H,

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

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

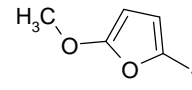
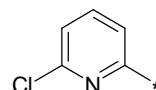
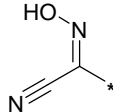
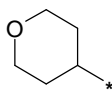
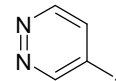
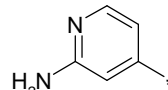
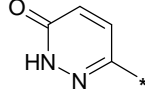
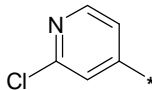
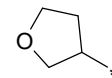
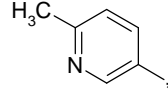
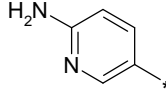
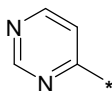
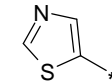
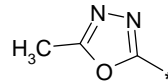
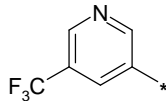
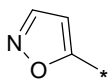
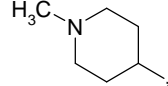
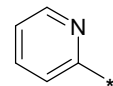
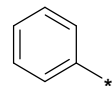
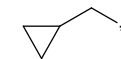
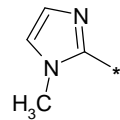
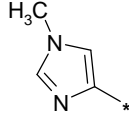
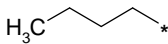
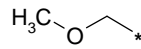
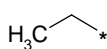
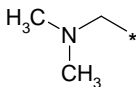
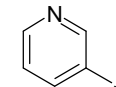
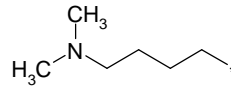
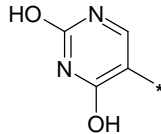
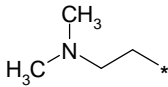
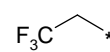
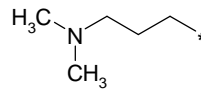
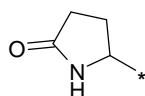
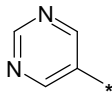
5 **R<sup>3</sup>** y **R<sup>4</sup>**, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>3.1</sup>**, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un heteroátomo O, N, S o por un grupo CO, SO o SO<sub>2</sub>, y

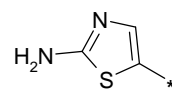
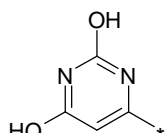
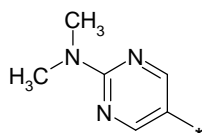
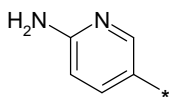
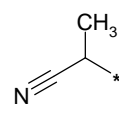
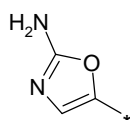
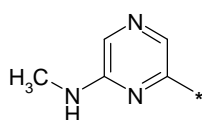
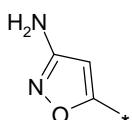
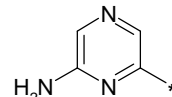
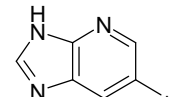
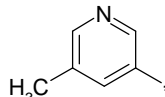
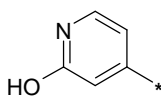
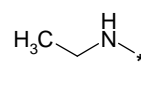
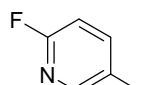
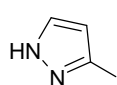
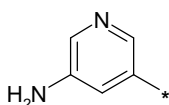
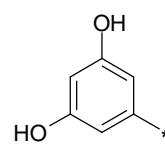
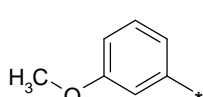
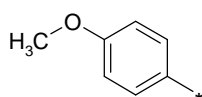
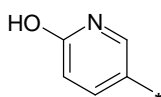
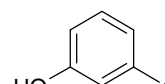
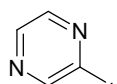
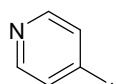
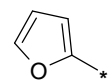
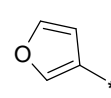
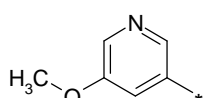
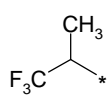
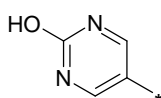
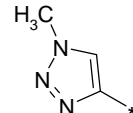
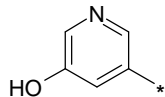
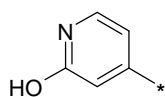
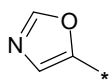
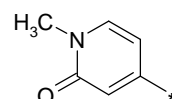
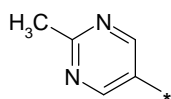
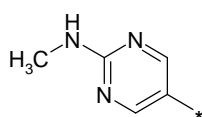
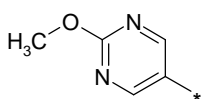
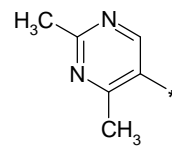
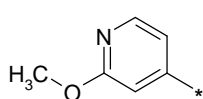
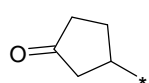
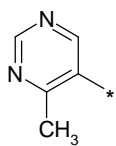
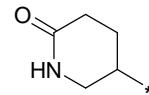
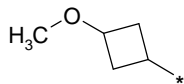
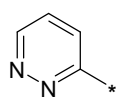
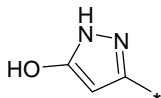
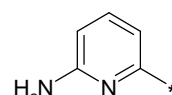
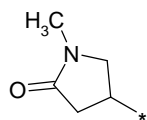
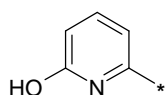
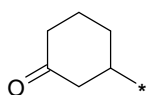
**R<sup>3.1</sup>** H, -OH,

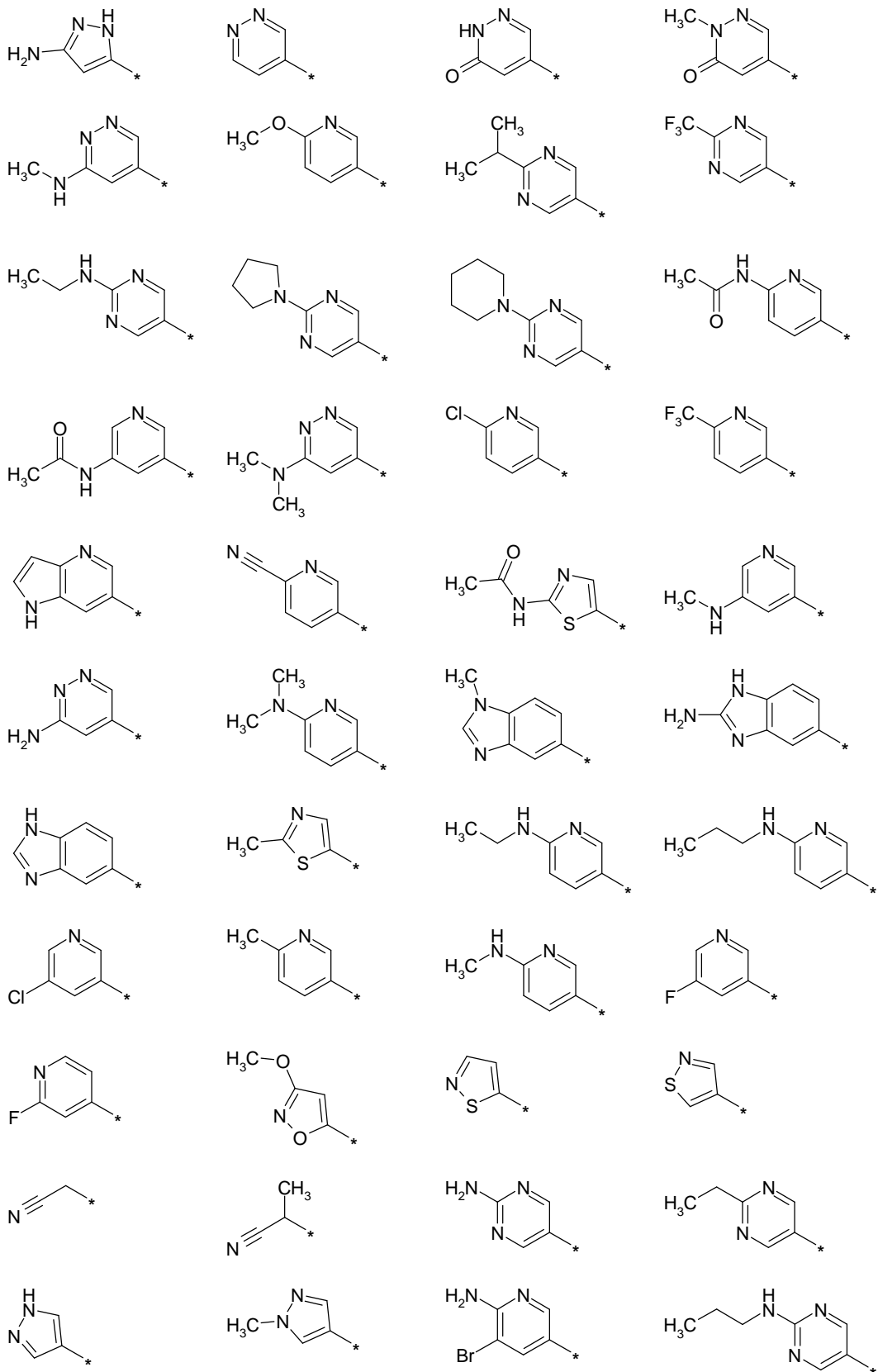
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

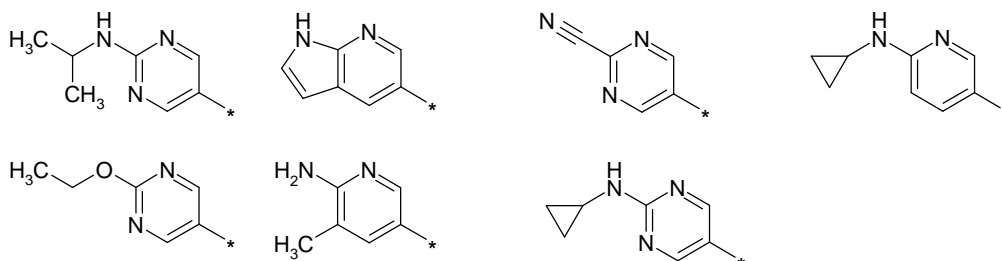
10 Otra forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general III, en la que

**R<sup>1</sup>** se selecciona del grupo constituido por









$R^2$  significa H o -CH<sub>3</sub>,

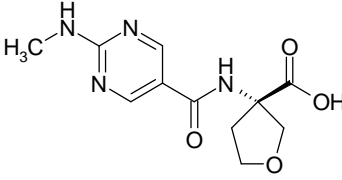
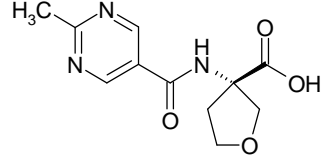
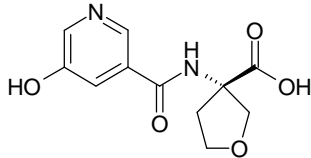
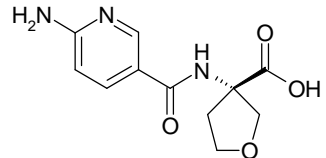
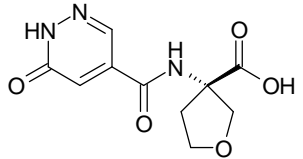
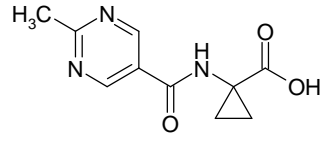
$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, significan un grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical  $R^{3.1}$ , en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un heteroátomo O, N, S o por un grupo CO, SO o SO<sub>2</sub>, y

$R^{3.1}$  significa H, -OH,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Como compuestos de la anterior fórmula general III muy particularmente preferidos se pueden mencionar, por ejemplo, los siguientes compuestos:

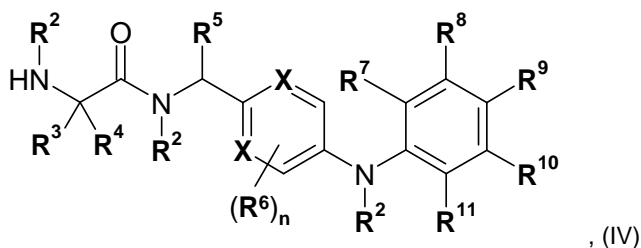
Nº	Estructura
(2.1)	
(2.2)	
(2.3)	
(2.4)	
(2.5)	

Nº	Estructura
(2.6)	
(2.7)	
(2.8)	
(2.9)	
(2.10)	
(2.11)	

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

5 Otra forma de realización de la presente solicitud se refiere al uso de los compuestos de la fórmula general III, en la que  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  están definidos como se menciona al comienzo, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos para la preparación de compuestos de la fórmula general I, que poseen propiedades antagonistas de B1.

Otra forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general IV,



en la cual significan

- n** uno de los números 0, 1 ó 2 y
- R<sup>2</sup>** (a) H,  
 5 (b) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (c) alquil C<sub>1-4</sub>-C(O)-,
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>**, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>3.1</sup>**, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un heteroátomo O, N, S o por un grupo CO, SO o SO<sub>2</sub>,
- 10 **R<sup>3.1</sup>** H, -OH,  
**R<sup>5</sup>** (a) H,  
 (b) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (c) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- 15 **R<sup>6</sup>**, independientemente uno de otro,  
 (a) H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o  
 (b) un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- 20 **R<sup>7</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,  
 (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
 (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 25 (e) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (f) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 (g) -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,  
 (h) -C(O)-**R<sup>7.1</sup>**,  
 (i) -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-**R<sup>7.2</sup>**,
- 30 (j) un grupo heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo o  
 (k) un grupo heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo,
- 35 **R<sup>7.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
**R<sup>7.2</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo o *N*-morfolinilo y

- R<sup>8</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>9</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,  
 (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 5 (c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
 (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 (e) alquinilo C<sub>2-4</sub>,  
 (f) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (g) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 10 (h) -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,  
 (i) -C(O)-R<sup>9.1</sup>,  
 (j) -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>9.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 15 **R<sup>10</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>11</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,  
 (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
 20 (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 (e) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (f) -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 (g) -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,  
 (h) -C(O)-R<sup>11.1</sup>,
- 25 (i) -S-alquilo C<sub>1-3</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>11.2</sup>,
- (j) un grupo heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo o
- 30 (k) un grupo heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo,
- R<sup>11.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- R<sup>11.2</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo o *N*-morfolinilo y
- X**, independientemente uno de otro, C-R<sup>6</sup> o N,
- 35 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.
- Otra forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la anterior fórmula general **IV**, en la que significan
- n** uno de los números 0, 1 ó 2 y
- 40 **R<sup>2</sup>** H o CH<sub>3</sub>,



$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileno  $C_{3-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{3.1}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un heteroátomo O, N, S o por un grupo CO, SO o  $SO_2$ ,

$R^{3.1}$  H, -OH,

5  $R^5$  H o  $CH_3$ ,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

$R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

$R^8$  H,

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -S-alquilo  $C_{1-4}$ ,

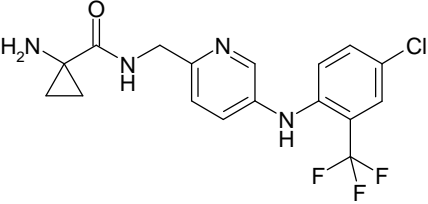
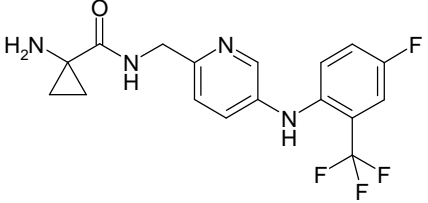
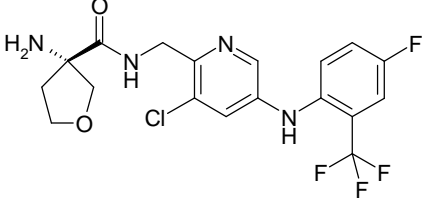
10  $R^{10}$  H,

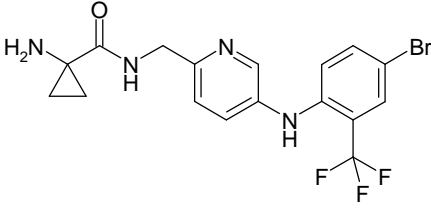
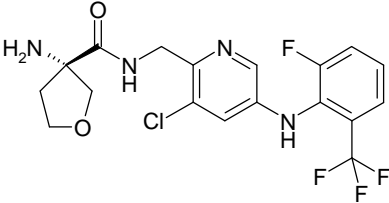
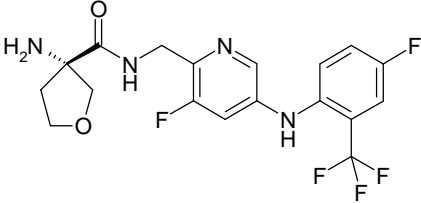
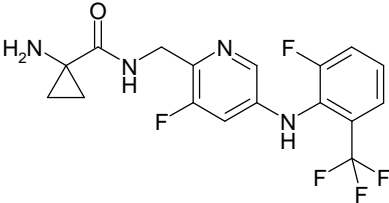
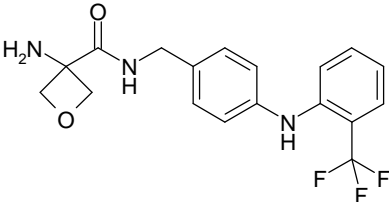
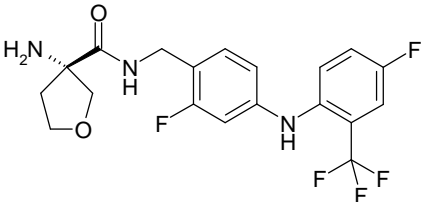
$R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

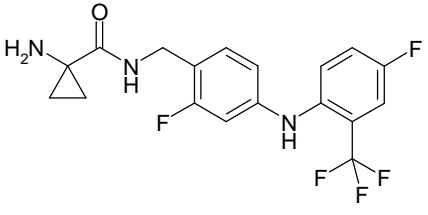
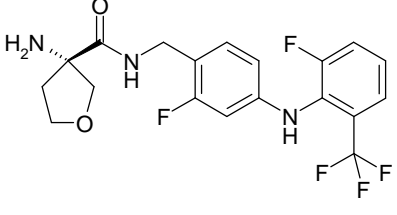
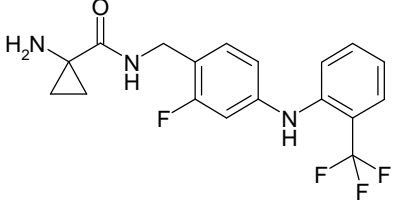
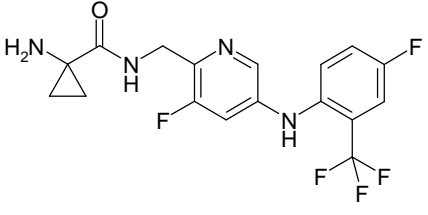
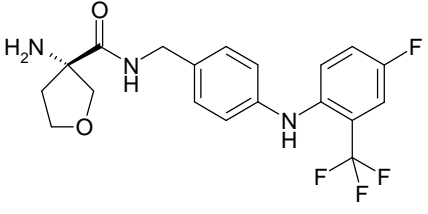
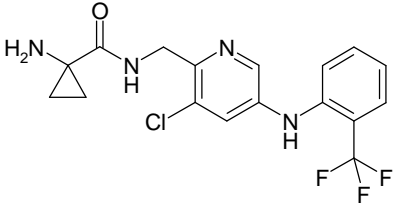
X, independientemente uno de otro, C- $R^6$  o N,

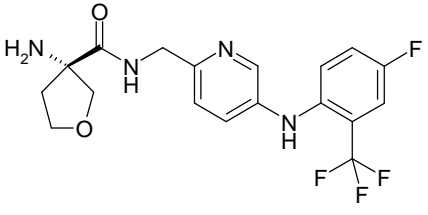
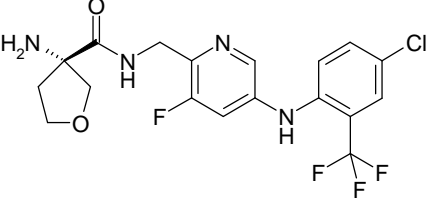
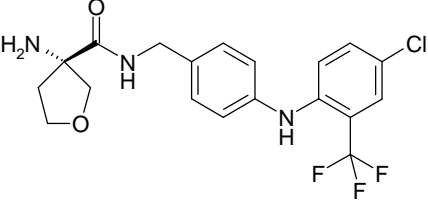
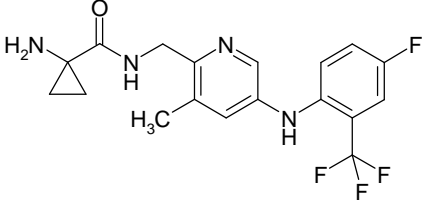
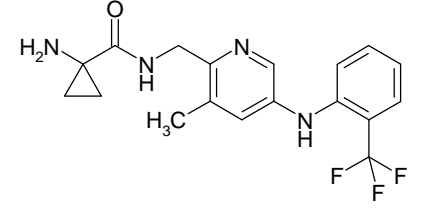
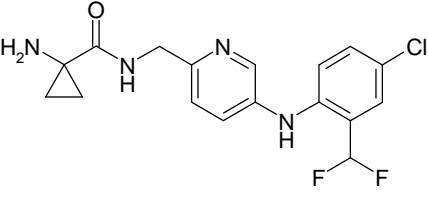
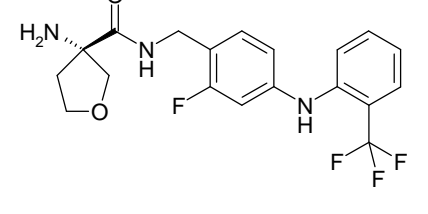
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

15 Como compuestos de la anterior fórmula general **IV** muy particularmente preferidos se pueden mencionar, por ejemplo, los siguientes compuestos:

Nº	Estructura
(3.1)	
(3.2)	
(3.3)	

Nº	Estructura
(3.4)	
(3.5)	
(3.6)	
(3.7)	
(3.8)	
(3.9)	

Nº	Estructura
(3.10)	 <chem>N[C@@H]1CC1C(=O)NCc2ccc(F)cc2Nc3ccc(F)c(C(F)(F)F)c3</chem>
(3.11)	 <chem>N[C@@H]1CCOC1C(=O)NCc2ccc(F)cc2Nc3cc(F)ccc(C(F)(F)F)c3</chem>
(3.12)	 <chem>N[C@@H]1CC1C(=O)NCc2ccc(F)cc2Nc3ccccc3C(F)(F)F</chem>
(3.13)	 <chem>N[C@@H]1CC1C(=O)NCc2cc(F)ncn2Nc3ccc(F)c(C(F)(F)F)c3</chem>
(3.14)	 <chem>N[C@@H]1CCOC1C(=O)NCc2ccc(cc2)Nc3ccc(F)c(C(F)(F)F)c3</chem>
(3.15)	 <chem>N[C@@H]1CC1C(=O)NCc2cc(Cl)ncn2Nc3ccccc3C(F)(F)F</chem>

Nº	Estructura
(3.16)	
(3.17)	
(3.18)	
(3.19)	
(3.20)	
(3.21)	
(3.22)	

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

5 Otra forma de realización de la presente solicitud se refiere al uso de los compuestos de la fórmula general **IV**, en la que  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están definidos como se menciona al comienzo, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos para la preparación de compuestos de la fórmula general **I**, que poseen propiedades antagonistas de B1.

### TÉRMINOS, EXPRESIONES Y DEFINICIONES UTILIZADOS

10 En tanto no se indique otra cosa, todos los sustituyentes son independientes entre sí. Si en un grupo hay, por ejemplo, varios grupos alquilo  $C_{1-6}$  como sustituyentes, en el caso de tres sustituyentes alquilo  $C_{1-6}$  podría significar, con independencia entre sí, una vez metilo, una vez *n*-propilo y una vez *terc*-butilo.

En el marco de esta solicitud, en la definición de posibles sustituyentes, éstos se pueden representar también en forma de una fórmula estructural. En tal caso, en el supuesto de que esté presente, un asterisco (\*) en la fórmula estructural del sustituyente se ha de entender como el punto de enlace al resto de la molécula.

15 Asimismo quedan abarcados por el objeto de esta invención los compuestos de acuerdo con la invención, incluidas sus sales, en los que uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno, están intercambiados con deuterio.

20 Por el término "alquilo  $C_{1-3}$ " (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, por el término "alquilo  $C_{1-4}$ " se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono, por el término "alquilo  $C_{1-6}$ " se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono y por el término "alquilo  $C_{1-8}$ " se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 8 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo y *n*-octilo. Eventualmente, para los grupos antes mencionados, también se usan las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. En la medida  
25 en que no se describa de otra manera, las definiciones propilo y butilo abarcan todas las formas isómeras imaginables de los respectivos radicales. Así, por ejemplo, propilo abarca *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo abarca *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

30 Además, los términos precedentemente mencionados abarcan también aquellos radicales en los que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta dos y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta tres átomos de flúor.

Por el término "alquilenos  $C_{0-2}$ " se entienden grupos alquilenos ramificados y no ramificados con 0 a 2 átomos de carbono, en donde un grupo alquilenos  $C_0$  representa un enlace. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metileno, etileno y etan-1,1-diilo.

35 Además, los términos antes mencionados abarcan también aquellos radicales en los cuales cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta dos átomos de flúor.

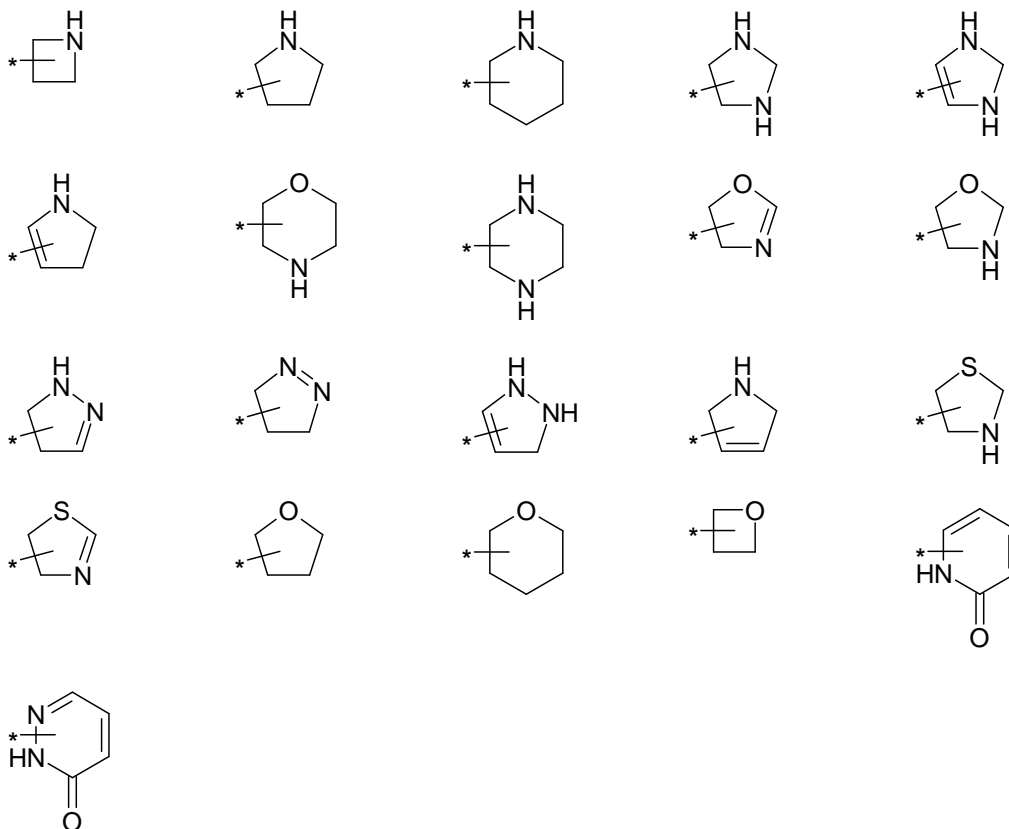
40 Por el término "cicloalquilo  $C_{3-7}$ " (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 7 átomos de carbono y por el término "cicloalquilo  $C_{3-6}$ " se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 6 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Siempre que no se describa de otra manera, los grupos alquilo cíclico pueden estar sustituidos con uno o varios restos seleccionados del grupo formado por metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

45 Por el término "cicloalquilenos  $C_{3-6}$ " (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden grupos alquilenos cíclicos con 3 a 6 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno o ciclohexileno. En tanto no se describa otra cosa, los grupos alquilenos cíclicos pueden estar sustituidos con uno o más radicales seleccionados del grupo consistente en metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

50 Por el término "alquínilos  $C_{2-4}$ " (también siempre que sea parte de otros radicales) se entienden grupos alquínilos lineales o ramificados con 2 a 4 átomos de carbono, siempre que al menos presenten un triple enlace. Se mencionarán como ejemplo de los mismos: etinilo, propinilo o butinilo. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones de propinilo y butinilo comprenden todas las formas isoméricas imaginables de cada uno de los radicales. Así, por ejemplo, propinilo comprende 1-propinilo y 2-propinilo, butinilo comprende 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo, etc.

"Halógeno" representa en el marco de la presente invención flúor, cloro, bromo o yodo. En la medida en que no se indique de otro modo, flúor, cloro y bromo son considerados halógenos preferidos.

- 5 Por la expresión "anillos heterocíclicos" o "heterociclo" se entienden sistemas de anillos heterocíclicos monocíclicos estables de 5 ó 6 miembros, que pueden estar tanto saturados como insaturados una vez o insaturados dos veces y pueden llevar, además de átomos de carbono, uno o dos heteroátomos que están seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno y azufre. En este caso, tanto los heteroátomos de nitrógeno como los de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los heterociclos previamente mencionados pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o a través de un átomo de nitrógeno con el resto de la molécula. Como ejemplos se mencionan los siguientes compuestos:

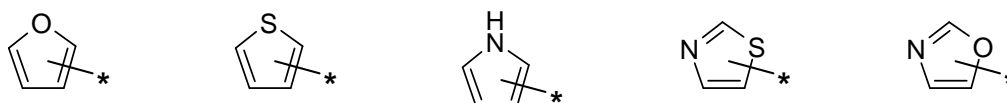


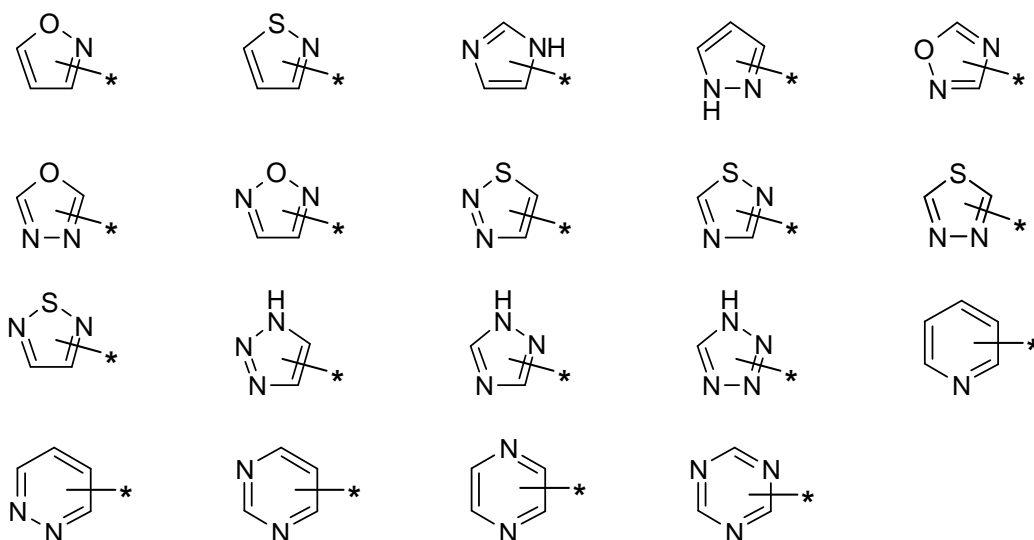
"Imidas cíclicas" comprenden, por ejemplo, succinimida, maleimida y ftalimida.

- 10 Por el término "arilo" (también siempre que sea componente de otros radicales) se entienden sistemas de anillos aromáticos con 6 ó 10 átomos de carbono. Se mencionarán como ejemplo de los mismos fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo; un radical arilo preferido es fenilo. En la medida en que no se describa de otro modo, los compuestos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o más radicales seleccionados del grupo consistente en metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc*.-butilo, hidroxilo, metoxilo, trifluorometoxilo, fluoro, cloro, bromo y yodo, en donde los radicales pueden ser iguales o diferentes.

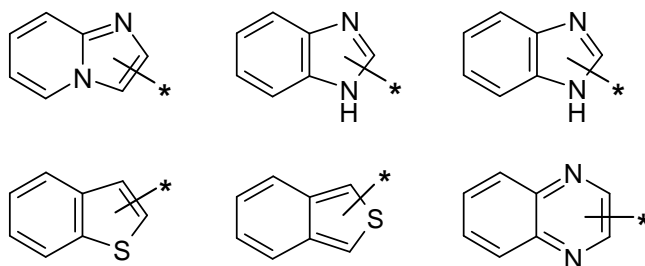
- 15 Por el término "heteroarilo" se entienden compuestos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros que pueden contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados del grupo oxígeno, azufre y nitrógeno y, adicionalmente, puede contener tantos dobles enlaces conjugados que se forma un sistema aromático. Estos heteroarilos pueden estar condensados con benzo con un anillo fenilo, de modo que se forman heteroarilos bicíclicos de nueve o diez miembros.

Como ejemplos de compuestos heteroaromáticos de cinco o seis miembros se pueden mencionar:





Como ejemplos de compuestos aromáticos heterocíclicos de nueve o diez miembros se pueden mencionar:



- 5 En tanto no se describa otra cosa, los heteroarilos antes mencionados pueden estar sustituidos con uno o varios radicales seleccionados del grupo consistente en metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc.*-butilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, fluoro, cloro, bromo y yodo, en donde los radicales pueden ser iguales o diferentes.

Además, un átomo de nitrógeno existente en el radical heteroarilo puede estar oxidado, con lo cual se produce un N-óxido.

- 10 Por la expresión "grupo oxo" se entiende un sustituyente de oxígeno en un átomo de carbono, lo cual conduce a la formación de un grupo carbonilo  $-C(O)-$ . La introducción de un grupo oxo como sustituyente en un átomo de carbono no aromático conduce a una conversión de un grupo  $-CH_2$  en un grupo  $-C(O)$ . La introducción de un grupo oxo en un átomo de carbono aromático conduce a la conversión de un grupo  $-CH$  en un grupo  $-C(O)$  y puede tener como consecuencia la pérdida de la aromaticidad.

- 15 Los compuestos de la fórmula general I, si contienen funciones de carácter básico adecuadas, por ejemplo grupos amino, y en especial para aplicaciones farmacéuticas, se transforman en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos inorgánicos entran en consideración para ello, por ejemplo: ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico, como ácidos orgánicos entran en consideración, por ejemplo, ácido málico, ácido succínico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido tartárico o ácido cítrico.

- 25 Además, los compuestos de la fórmula general I pueden transformarse, en la medida en que contengan funciones ácido carboxílico adecuadas, en particular para aplicaciones farmacéuticas, en sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas. Como bases inorgánicas entran en consideración para ello, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o carbonatos, amoniacos, hidróxidos de zinc o de amonio; como aminas orgánicas entran en consideración, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina o dicitlohexilamina.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en forma de racematos, en tanto posean solamente un elemento de quiralidad, pero también pueden obtenerse en forma de enantiómeros puros, es decir, en forma (*R*) o (*S*).

- 5 Sin embargo, la solicitud abarca también a los pares de antípodas diastereoisómeros individuales o sus mezclas, que se presentan cuando exista más de un elemento de quiralidad en los compuestos de la fórmula general I, así como a los enantiómeros ópticamente activos individuales, a base de los cuales se componen los mencionados racematos.

Compuestos con un doble enlace de carbono pueden presentarse tanto en la forma E como en la forma Z.

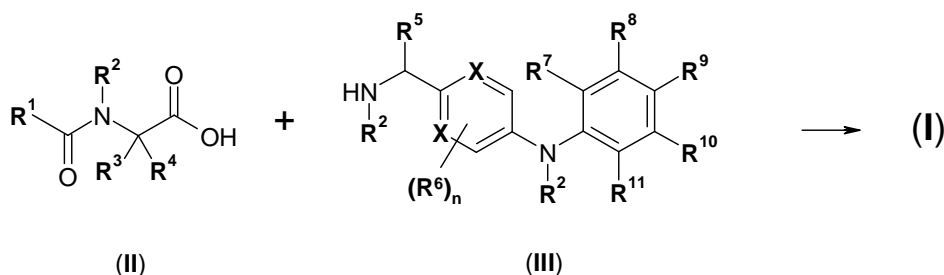
- 10 En el caso de que un compuesto pueda presentarse en diferentes formas tautómeras, entonces el compuesto representado no se limita a una forma tautómera, sino que comprende todas las formas tautómeras. Esto es válido, en particular, también en el caso de heteroarilos nitrogenados:



### PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

- De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula general I se obtienen según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo según los siguientes procedimientos:

(A) Acoplamiento con amida:

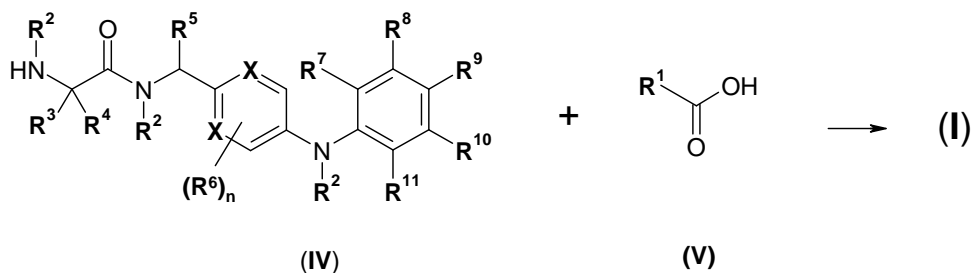


- La unión representada de ácidos carboxílicos de la fórmula general II, en la cual todos los radicales están definidos como se ha indicado en lo que antecede, con aminas de la fórmula general III, en la cual todos los radicales están definidos como se ha indicado en lo que antecede, con formación de amidas de ácido carboxílico de la fórmula general I, en la cual todos los radicales están definidos como se ha indicado en lo que antecede, se puede llevar a cabo con métodos habituales para la formación de amidas.

- El acoplamiento se lleva a cabo, preferiblemente, utilizando procedimientos conocidos de la química de los péptidos (véase, p. ej., Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo 15/2), empleándose, por ejemplo, carbodiimidas tales como, por ejemplo, dicitlohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o etil-(3-dimetilamino-propil)-carbodiimida, hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de 1*H*-benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP). Mediante la adición de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o de 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HOOBt) se puede aumentar la velocidad de la reacción. Los acoplamientos se llevan a cabo, normalmente, con proporciones equimolares de los componentes de acoplamiento, así como del reactivo de acoplamiento en disolventes, tales como diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), *N*-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de éstos. En la medida en que sea necesario, se emplea adicionalmente una base auxiliar tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA, base de Hünig).

- (B) Acoplamiento con amida:



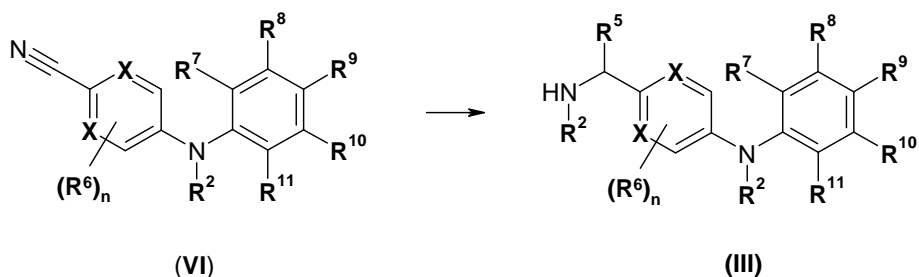


Un método alternativo para la preparación de compuestos de la fórmula general I consiste en el enlace de ácidos carboxílicos de la fórmula general V, en la que todos los radicales están definidos como se ha indicado en lo que antecede, con aminas de la fórmula general IV, en la que todos los radicales están definidos como se ha indicado en lo que antecede.

Los compuestos de la fórmula general V se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar según métodos conocidos por la bibliografía.

Además, es posible transformar los ácidos carboxílicos de la fórmula general V en cloruros de ácido carboxílico, y hacer reaccionar a éstos, a continuación, con aminas de la fórmula general IV. La síntesis de cloruros de ácido carboxílico tiene lugar según procedimientos conocidos por la bibliografía (véase, p. ej. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo E5/1).

(C) Reducción del grupo nitrilo:

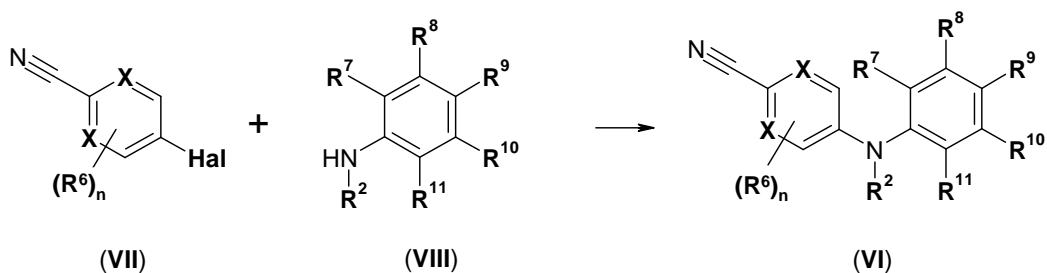


La reducción de un nitrilo de la fórmula general VI en una amina de la fórmula general III, en la que el radical R<sup>2</sup> en el nitrógeno de la amina significa hidrógeno y todos los demás radicales se definen como se ha indicado en lo que antecede, puede llevarse a cabo en condiciones convencionales de la hidrogenolisis catalítica con un catalizador tal como, por ejemplo, níquel Raney, en un disolvente, tal como metanol o etanol amoniacal o con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio en un disolvente, tal como tetrahydrofurano, eventualmente en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio.

Compuestos de la fórmula general III, en la que el radical R<sup>2</sup> en el nitrógeno de la amina no significa hidrógeno, sino, por ejemplo, un radical alquilo, se pueden preparar igualmente a partir de compuestos de la fórmula general VI. Así, por ejemplo, a partir de la reacción de un nitrilo de la fórmula general VI con un reactivo de alquilgrignard, se pueden obtener cetonas, las cuales, mediante aminación reductora, se pueden transformar en los compuestos de la fórmula general III. La aminación reductora se efectúa según procedimientos conocidos, por ejemplo con un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, convenientemente en un disolvente, tal como tetrahydrofurano o diclorometano, eventualmente bajo la adición de ácido acético.

Alternativamente, las cetonas obtenidas se pueden transformar también en oximas. La subsiguiente reducción de las oximas proporciona entonces compuestos de la fórmula general III.

(D) Sustitución aromática nucleófila o acoplamiento catalizado por un metal de transición:



La reacción de una anilina de la fórmula general **VIII**, en la que todos los radicales están definidos como se ha indicado en lo que antecede, con un nitrilo de la fórmula general **VII**, en la que **X**, **R<sub>6</sub>** y **n** están definidos como se ha indicado en lo que antecede, y **Hal** significa un átomo de flúor, cloro o bromo, tiene lugar según procedimientos conocidos, por ejemplo en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido y, convenientemente, en presencia de una base, tal como trietilamina, lejía de sosa o carbonato de potasio, a una temperatura de 20°C a 160°C. Si la anilina de la fórmula general **VIII** es líquida, la reacción también puede llevarse a cabo sin disolvente ni base adicional.

Un método alternativo para la preparación de compuestos de la fórmula general **VI** lo representa la reacción, catalizada por paladio, de un nitrilo de la fórmula general **VII**, en la que **Hal** significa bromo o cloro, con un anilina de la fórmula general **VIII**. Condiciones de reacción para esta reacción, también conocida como reacción de Buchwald-Hartwig, son conocidas por la bibliografía.

#### Descripción del método para la unión del receptor cynoBK1

Células CHO, que expresan el receptor B1 de Cynomolgus, son cultivadas en „medio F-12 de HAM“. De cultivos confluentes se retira el medio, las células se lavan con tampón PBS, se raspan o se desprenden con Versene y se aíslan mediante centrifugación. A continuación, se homogeneizan las células en suspensión, el producto homogeneizado se centrifuga y se vuelve a suspender. Después de la determinación del contenido en proteínas se incuban 200 µl del producto homogeneizado (50 a 250 µg de proteína/ensayo) durante 60 -180 minutos a la temperatura ambiente con 0,5 a 5,0 nM de calidina (DesArg10,Leu9), [3,4-prolil-3,43H(N)] y concentraciones crecientes de la sustancia de ensayo en un volumen total de 250 µl. La incubación se finaliza mediante rápida filtración a través de filtros de fibra de vidrio GF/B, que han sido previamente tratados con polietileniminas (0,3%). La radiactividad unida a la proteína se mide con un TopCount NXT. Como unión no específica se define la radiactividad unida en presencia de 1,0 µM de (DesArg10) calidina. El análisis de la curva de concentración-unión puede tener lugar con ayuda de una adaptación de la curva no lineal, asistida por ordenador, con el fin de calcular los correspondientes valores  $K_i$  para la sustancia de ensayo.

Resultados del ensayo de unión al receptor cynoBK1:

Ejemplo Nº	% de inhibición a 10 µmol/L	$K_i$ [nm]
(1)	54	
(2)	100	25
(3)	65	
(4)	109	
(5)	88	
(6)	59	
(7)	100	
(8)	75	
(9)	78	
(10)	58	
(11)	99	
(12)	78	
(13)	101	

Ejemplo N°	% de inhibición a 10 $\mu\text{mol/L}$	$K_i$ [nm]
(14)	84	
(15)	99	
(16)	91	
(17)	75	
(18)	67	
(19)	96	
(20)	81	
(21)	68	
(22)	60	
(23)	110	
(24)	107	
(25)	86	
(26)	109	
(27)	104	
(28)	101	0,6
(29)	113	6,2
(30)	111	13
(31)	112	13
(32)	93	200
(33)	110	1,9
(34)	94	>500
(35)	111	70
(36)	113	21
(37)	77	>500
(38)		

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu</math>mol/L</b>	<b>K<sub>i</sub> [nm]</b>
(39)	110	5,5
(40)	110	2.9
(41)	108	2.6
(42)	89	
(43)	94	36
(44)	109	7,0
(45)	104	2
(46)	88	290
(47)	94	39
(48)	71	
(49)	103	365
(50)	115	0,7
(51)	112	38
(52)	63	312
(53)	101	197
(54)	112	3,8
(55)	108	3,3
(56)	99	
(57)	111	77
(58)	109	
(59)	22	
(60)	84	
(61)	97	>500
(62)	60	
(63)	108	118

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	<b><math>K_i</math> [nm]</b>
(64)	109	98
(65)	76	
(66)	81	
(67)	63	
(68)	78	
(69)	42	
(70)	107	
(71)	80	
(72)	89	416
(74)	56	
(75)	71	
(76)	80	
(77)	96	
(78)	73	
(79)	104	292
(80)	88	
(81)	113	
(82)	107	
(83)	113	9
(84)	104	90
(85)	93	
(86)	108	100
(87)	112	
(88)	80	
(89)	96	

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	<b><math>K_i</math> [nm]</b>
(90)	109	135
(91)	100	
(92)	110	62
(93)	84	
(94)	57	
(95)	86	
(96)	78	
(97)		132
(98)	103	417
(99)	96	
(100)	103	
(102)	105	87
(103)	87	
(104)	54	
(105)	113	20
(106)	69	
(107)	95	
(108)	101	135
(109)	27	
(110)	33	
(111)	20	
(112)	45	
(113)	7	
(114)	77	>500
(115)	99	>500

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu</math>mol/L</b>	<b>K<sub>i</sub> [nm]</b>
(116)	83	>500
(117)	111	2,8
(118)	109	64
(119)	82	375
(120)	113	2,4
(121)	113	2
(122)	113	6,3
(123)	110	8,3
(124)	112	33
(125)	108	12
(126)	103	46
(127)	108	17
(128)	103	84
(129)	107	11
(130)	101	101
(131)	105	33
(132)	98	180
(133)	101	
(134)	101	4,7
(135)	106	15
(136)	104	42
(138)	107	6,7
(139)	107	2,8
(140)	106	14
(141)	100	7.6

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu</math>mol/L</b>	<b>K<sub>i</sub> [nm]</b>
(142)	106	12
(143)	106	12
(144)	97	126
(145)	99	2,8
(146)	107	7.6
(147)	107	4,4
(148)	96	
(149)	100	
(150)	105	37
(151)	107	1,8
(152)	105	3,2
(153)	106	9,7
(154)	101	89
(155)	101	143
(156)	107	8.5
(157)	96	56
(158)	101	115
(159)	91	97
(160)	106	17
(161)	69	>500
(162)	104	17
(163)	87	288
(164)	106	3,4
(165)	101	
(166)	104	45



<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu</math>mol/L</b>	<b>K<sub>i</sub> [nm]</b>
(167)	104	19
(168)	90	235
(169)	90	292
(170)	104	35
(171)	97	
(172)	100	9.8
(173)	105	2,7
(174)	99	
(175)	96	63
(176)	100	
(177)	99	
(178)	107	11
(179)	101	
(180)	106	1,6
(181)	99	19
(182)	99	20
(183)	100	21
(184)	99	
(185)	87	
(186)	82	
(187)	100	
(188)	92	43
(189)	96	>500
(190)	91	
(191)	56	

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	<b><math>K_i</math> [nm]</b>
(192)	95	
(193)	101	
(194)	95	
(195)	42	>500
(196)	82	>500
(197)	81	>500
(198)	64	>500
(200)	92	
(201)		
(202)		
(203)		1,9
(204)		402
(205)		17
(206)		5,1
(207)		84
(208)		6,8
(209)		73
(210)		187
(211)		25
(212)		8
(213)		1,9
(214)		13
(215)		3,5
(216)		7,8
(217)		12

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	<b>K<sub>i</sub> [nm]</b>
(218)		3,7
(219)		8.9
(220)		15
(221)		13
(222)		68
(223)		75
(224)		6,3
(225)		68
(226)		157
(227)		97
(228)		78
(229)		27
(230)		6,1
(231)		4,2
(232)		5,6
(233)		10
(234)		105
(235)		489
(236)		8.2
(237)		151
(238)		6,6
(239)		182
(240)		506
(241)		68
(242)		15

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	<b><math>K_i</math> [nm]</b>
(243)		28
(244)		8.4
(245)		18
(246)		21
(247)		3.9
(248)		276
(249)		518
(250)		175
(251)		14
(252)		120
(253)		49
(254)		257
(255)		15
(256)		72
(257)		17
(258)		37
(259)		394
(260)		43
(261)		456
(262)		37
(263)		485
(264)		60
(265)		75
(266)		78
(267)		5,5

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	<b><math>K_i</math> [nm]</b>
(268)		281
(269)		47
(270)		51
(271)		17
(272)		35
(273)		141
(274)		4.0
(275)		405
(276)		17
(277)		10
(278)		16
(279)		5,5
(280)		25
(281)		21
(282)		7,9
(283)		1,3
(284)		5,1
(285)		27
(286)		36
(287)		11
(288)		9,1
(289)		21
(290)		46
(291)		40
(292)		7.2

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	<b><math>K_i</math> [nm]</b>
(293)		65
(294)		1,2
(295)		31
(296)		28
(297)		59
(298)		0,7
(299)		222
(300)		45
(301)		1.1
(302)		42
(303)		82
(304)		135
(305)		76
(306)		2,0
(307)		54
(308)		427
(309)		184
(310)		39
(311)		349
(312)		57
(313)		95
(314)		15
(315)		40
(316)		57
(317)		30

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	<b>K<sub>i</sub> [nm]</b>
(318)		316
(319)		58
(320)		19
(321)		57
(322)		12
(323)		69
(324)		22
(325)		374
(326)		504
(327)		89
(328)		33
(329)		24
(330)		35
(331)		66
(332)		41
(333)		89
(334)		20
(335)		28
(336)		567
(337)		312
(338)		27
(339)		49
(340)		28
(341)		69
(342)		50

<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	<b><math>K_i</math> [nm]</b>
(343)		7.2
(344)		1,9
(345)		17
(346)		48
(347)		12
(348)		31
(349)		648
(350)		43
(351)		24
(352)		59
(353)		52
(354)		27
(355)		433
(356)		22
(357)		44
(358)		37
(359)		125
(360)		2,5
(361)		10
(362)		101
(363)		45
(364)		77
(365)		376
(366)		33
(367)		508



<b>Ejemplo N°</b>	<b>% de inhibición a 10 <math>\mu</math>mol/L</b>	<b>K<sub>i</sub> [nm]</b>
(368)		42
(369)		37
(370)		1,4
(371)		6,1
(372)		24
(373)		95
(374)		5,5
(375)		48
(376)		61
(377)		45
(378)		4,6
(379)		5,5
(380)		6,5
(381)		93
(382)		6,8
(383)		225
(384)		21
(385)		9,4
(386)		15
(387)		10
(388)		386
(389)		15
(390)		7.3
(391)		9,3
(392)		11

Ejemplo Nº	% de inhibición a 10 µmol/L	K <sub>i</sub> [nm]
(393)		
(394)		
(395)		37
(396)		6,6

### INDICACIONES

5 En virtud de sus propiedades farmacológicas, los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles son adecuados para el tratamiento de enfermedades y síntomas patológicos que son provocados, al menos en parte, por la estimulación de receptores B1 de bradiquinina, o en los que un antagonismo del receptor 1 de bradiquinina puede determinar una mejora del síntoma.

Otro objeto de la presente invención comprende los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I mencionada al comienzo para uso como medicamentos.

Debido a su acción farmacológica, las sustancias son apropiadas para el tratamiento

10 (a) de **dolores agudos** tales como, por ejemplo, dolores de muelas, dolores peri- y posoperatorios, dolores traumáticos, dolores musculares, dolores por quemaduras, dolores por quemadura de sol, neuralgia del trigémino, dolores por cólicos, así como espasmos del tracto gastrointestinal o del útero;

15 (b) de **dolores viscerales** tales como, por ejemplo, dolores pelvianos crónicos, dolores ginecológicos, dolores antes y durante la menstruación, dolores por pancreatitis, por úlcera peptídica, por cistitis intersticial, por cólico renal, coleocistitis, prostatitis, por Angina pectoris, dolores por colon irritable, por dispepsia no ulcerosa y por gastritis, prostatitis, dolores de tórax no cardíacos y dolores por isquemia miocárdica e infarto de miocardio;

20 (c) de **dolores neuropáticos** tales como, por ejemplo, polineuropatías dolorosas, dolores por neuropatía diabética, dolores neuropáticos asociados al SIDA, por neuralgia no asociada a herpes, por neuralgia pos-zoster, por lesiones nerviosas, por trauma cerebro-cerebelar, dolores por daños nerviosos como consecuencia de toxinas o quimioterapia, dolores fantasma, dolores por esclerosis múltiple, por rotura de raíces nerviosas y lesiones nerviosas aisladas dolorosas originadas por trauma; así como dolor central tal como, por ejemplo, después de apoplejía, lesiones de la médula espinal o tumores;

25 (d) de **dolores inflamatorios / mediados por el receptor del dolor** en relación con afecciones tales como, por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoidea, fiebre reumática, tendo-sinovitis, bursitis, inflamaciones de los tendones, gota, artritis gotosa, artritis traumáticas, vulvodinia, daños y afecciones de músculos y cara, artritis juvenil, espondilitis, artritis psoriásica, miositis, afecciones dentales, gripe y otras infecciones virales tales como enfriamientos, lupus eritematoso sistémico o dolores en el caso de quemaduras;

30 (e) de **dolores tumorales** en relación con afecciones de cáncer tales como, por ejemplo, leucemia linfática o mielocítica, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, linfogranulomatosis, linfosarcomas, tumores malignos sólidos y metástasis expandidas;

(f) de **enfermedades de dolores de cabeza** de diverso origen, tales como, por ejemplo, cefalea en cúmulo, migraña (con o sin aura) y cefalea tensional;

(g) de estados de dolor de origen mixto, tales como, por ejemplo, dolores de espalda crónicos, incluido lumbago, o fibromialgia.

35 También son apropiados los compuestos para el tratamiento

40 (h) de enfermedades inflamatorias o signos de inflamación en caso de quemaduras de sol y quemaduras, de inflamaciones de las encías, edemas después de traumas por quemaduras, edemas cerebrales y angioedemas, enfermedades intestinales incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, nefritis, cistitis (cistitis intersticial), uveítis; enfermedades inflamatorias de la piel (tales como, por ejemplo, psoriasis y eczemas), enfermedades vasculares del tejido conjuntivo, distensiones y fracturas, así como enfermedades músculo-esqueléticas con síntomas inflamatorios, tales como fiebre reumática aguda, polimialgia

reumática, artritis reactivas, artritis reumatoide, espondiloartritis, pero también oseoartritis, así como enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo de otro origen, y colagenosis de cualquier origen, tales como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still o síndrome de Felty;

- 5 (i) de alteraciones inflamatorias en relación con afecciones de las vías aéreas tales como asma bronquial, incluyendo asma alérgica (atópica y no atópica), así como broncoespasmos con esfuerzo, asma producida por el trabajo, exacerbación viral o bacteriana de una enfermedad asmática existente y otras afecciones asmáticas no alérgicas;
- 10 (j) de bronquitis crónica, así como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD - siglas en inglés), incluido enfisema pulmonar, exacerbación viral o bacteriana de bronquitis crónica o de bronquitis obstructiva crónica, síndrome de disnea aguda del adulto (ARDS - siglas en inglés), bronquitis, inflamación pulmonar, rinitis alérgica (estacional y durante todo el año), rinitis vasomotora y enfermedades de los pulmones de polvo, tales como aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis, alveolitis alérgicas exógenas, fibrosis pulmonar, bronquiectasias, enfermedades pulmonares en el caso de deficiencia en antitripsina alfa1 y tos;
- 15 (k) de diabetes mellitus y sus consecuencias (tales como, por ejemplo, vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética) y de síntomas diabéticos en caso de insulinitis (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y excreción renal de nitrito y calicreína elevada);
- (l) de sepsis y choque séptico después de infecciones bacterianas o después de trauma;
- (m) de síndromes que provocan picor (prurito) y reacciones alérgicas de la piel;
- 20 (n) de lesiones del sistema nervioso central;
- (o) de heridas y daños de los tejidos;
- (p) de hiperplasia benigna de próstata y vejiga hiperactiva;
- (q) de enfermedades vasculares, tales como panarteriitis nodosa, poliarteritis nodosa, periarteriitis nodosa, arteriitis temporalis, granulomatosis de Wegner, artritis de células gigantes, arteriosclerosis, eritema nodoso;
- 25 (r) de trastornos de la motilidad o espasmos de estructuras y órganos respiratorios, génito-urinales, gastro-intestinales incluidos biliares, o vasculares;
- (s) de fiebre posoperatoria;
- (t) para el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares, tales como, por ejemplo, hipertensión sanguínea y enfermedades relacionadas;
- 30 (u) para el tratamiento y la prevención de cáncer y enfermedades relacionadas;
- (v) para el tratamiento y la prevención de enfermedades psiquiátricas, tales como, por ejemplo, depresiones;
- (w) para el tratamiento y la prevención de incontinencia urinaria y enfermedades relacionadas;
- (x) para el tratamiento y la prevención de sobrepeso patológico y enfermedades relacionadas;
- (y) para el tratamiento y la prevención de arteriosclerosis y enfermedades relacionadas; y
- 35 (z) para el tratamiento y la prevención de la epilepsia.

Las sustancias son adecuadas para el tratamiento causal en el sentido de una ralentización o interrupción de la progresión de enfermedades avanzadas crónicas, en particular de osteoartritis, artritis reumatoide y espondiloartritis.

Otro objeto de la presente invención comprende el uso de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I mencionada al comienzo para la preparación de un medicamento para una aplicación terapéutica en las indicaciones precedentemente mencionadas.

De preferencia, los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I se emplean para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide o COPD.

Por el término "tratamiento" o "terapia" se entiende un tratamiento terapéutico de pacientes con indicación manifiesta, aguda o crónica, incluyendo, por un lado, el tratamiento sintomático (paliativo) para atenuar los síntomas de la enfermedad y, por otro, el tratamiento causal o curativo de la indicación, con el fin de terminar con el estado patológico, reducir el grado de gravedad del estado patológico o retardar la progresión del estado patológico, en función del tipo o la gravedad de la indicación.

Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula general I para preparar un medicamento para el tratamiento agudo y preventivo de dolores agudos, dolores viscerales, dolores neuropáticos, dolores inflamatorios / mediados por el receptor del dolor, dolores tumorales, enfermedades migrañosas y estados de dolor de diferente génesis, así como de otras de las enfermedades precedentemente mencionadas. En este caso, el uso se caracteriza porque contiene la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general I o de una sal fisiológicamente tolerable en un paciente que requiere de tal tratamiento.

Por el término "paciente" se entiende preferiblemente un ser humano.

Además de la idoneidad como agente terapéutico para seres humanos, estas sustancias también son de utilidad en la terapia veterinaria de animales domésticos, animales exóticos y animales útiles.

## COMBINACIONES

Para el tratamiento de dolores puede ser ventajoso combinar los compuestos de acuerdo con la invención con sustancias estimulantes tales como cafeína u otros principios activos analgésicos. Si para el tratamiento de la causa de los dolores se dispone de principios activos adecuados, éstos se pueden combinar con los compuestos de acuerdo con la invención.

Para una terapia combinada, se tienen en cuenta, por ejemplo, los siguientes compuestos:

Antirreumáticos no esteroides (NSAR - siglas en alemán), tales como, por ejemplo, derivados del ácido propiónico, que se pueden seleccionar del grupo consistente en alminoprofeno, ácido bucloxínico, carprofeno, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno y ácido tiaprofénico; derivados del ácido acético, que se pueden seleccionar del grupo consistente en indometacina, acemetacina, alcofenac, isoxepac, sulindac y tolmetina; derivados del ácido fenamínico, que se pueden seleccionar del grupo consistente en ácido meclofenamínico, ácido mefenamínico y ácido tolfenamínico; derivados del ácido bifenil-carboxílico; oxícamos, que se pueden seleccionar del grupo consistente en meloxicam, piroxicam y tenoxicam; derivados del ácido salicílico, que se pueden seleccionar del grupo consistente en ácido acetilsalicílico y sulfasalazina; pirazolonas, que se pueden seleccionar del grupo consistente en apazona y feprazona); coxibs, que se pueden seleccionar del grupo consistente en celecoxib y etoricoxib.

Agonistas del receptor opiato, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente morfina, darvon, tramadol y buprenorfina.

Agonistas de cannabinoides, tales como, por ejemplo, GW-1000.

Bloqueadores del canal de sodio, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en carbamazepina, mexiletina, pregabalina, tectina y ralfinamida.

Bloqueadores del canal del calcio de tipo N, tales como, por ejemplo, ziconotida.

Moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en duloxetina y amitriptilina.

Corticosteroides, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona.

Antagonistas del receptor H1 de histamina, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en bromofeniramina, clorofeniramina, dexchlorofeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelennamina, hidroxizina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirlamina, loratadina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina y levocetirizina.

Antagonistas de leucotrieno e inhibidores de 5-lipoxigenasa, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileuton.

Anestésicos locales, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en ambroxol y lidocaína.

Antagonistas de TRPV1, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en AZD-1386, JTS-653 y PHE-377.

Agonistas del receptor de nicotina, tales como, por ejemplo, A-366833.

Antagonistas del receptor de P2X3, tales como, por ejemplo, A-317491.

Anticuerpos anti-NGF y antagonistas de NGF, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en JNJ-42160443 y PPH 207.

Antagonistas de NK1 y NK2, tales como, por ejemplo, CP-728663.

Antagonistas de NMDA, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en CNS-5161, AZ-756 y V-3381.

Moduladores del canal de potasio, tales como, por ejemplo, CL-888.

Moduladores de GABA, tales como, por ejemplo, baclofeno.

- 5 Agentes terapéuticos anti-migraña, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán y eletriptán.

10 Para el tratamiento de una o varias de las enfermedades de las vías respiratorias precedentemente mencionadas puede ser ventajoso combinar los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención con otros principios activos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Si para el tratamiento de la causa de las enfermedades de las vías respiratorias se dispone de principios activos adecuados, éstos se pueden combinar con los compuestos de acuerdo con la invención.

15 Eventualmente, los compuestos de la fórmula general I también se pueden emplear en combinación con otros principios farmacológicamente activos. De preferencia, pasan en este caso a emplearse principios activos, que se seleccionan, por ejemplo, del grupo consistente en betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, antagonistas del receptor LTD4 (CysLT1, CysLT2, CysLT3), inhibidores de MAP quinasa, tales como, por ejemplo, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, antagonistas del receptor de LTB4 (BLT1, BLT2), inhibidores de EGFR, antagonistas del receptor H1, antihistamínicos, antagonistas del receptor H4, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3-quinasa, antagonistas del receptor CXCR1 y/o CXCR2 y sustancias contra la tos.

20 Los compuestos de la fórmula general I pueden emplearse también en forma de combinaciones dobles o triples de los mismos, tales como, por ejemplo, combinaciones de compuestos de la fórmula I con uno o dos compuestos del grupo consistente en

- betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
- 25 • anticolinérgicos, betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
- inhibidores de PDE4, corticosteroides, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
- inhibidores de EGFR, inhibidores de PDE4 y antagonistas de LTD4,
- inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
- 30 • inhibidores de CCR3, inhibidores de iNOS (inhibidores de la óxido nítrico sintetasa inducible), (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina (mencionada a continuación como "BH4") y sus derivados que se mencionan en el documento WO 2006/120176 e inhibidores SYK (inhibidores de la tirosina quinasa del bazo),
- anticolinérgicos, betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4 e inhibidores de MRP4.

También las combinaciones de tres principios activos de en cada caso una de las clases de compuestos arriba mencionadas es componente de la invención.

35 Como **betamiméticos** se pueden utilizar conforme a la invención, preferentemente, compuestos que se escogen entre el grupo que comprende arformoterol, carmoterol, formoterol, indacaterol, salmeterol, albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, hexoprenalina ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, milveterol, orciprenalina, pirbuterol, procateterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol y zinterol o

- 40 • 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 45 • N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida,

- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-idroxi-etil}-2-idroxi-fenil)-metanosulfonamida,
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-metoksi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-idroxi-etil}-2-idroxi-fenil)-metanosulfonamida,
- 5 • N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-idroxi-etil}-2-idroxi-fenil)-metanosulfonamida,
- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-1-il)-propilamino]-1-idroxi-etil}-6-idroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 10 • 8-{2-[1,1-dimetil-3-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-idroxi-etil}-6-idroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-idroxi-etil}-6-idroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-idroxi-etil}-6-idroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 15 • N-[2-idroxi-5-((1R)-1-idroxi-2-{2-[4-(2-idroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida,
- 8-idroxi-5-((1R)-1-idroxi-2-{2-[4-(6-metoksi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1H-quinolin-2-ona,
- 8-idroxi-5-[(1R)-1-idroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,
- 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoksi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-idroxi-etil]-8-idroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 20 • [3-(4-{6-[(2R)-2-idroxi-2-(4-idroxi-3-idroxiometil-fenil)-etilamino]-hexiloksi}-butil)-5-metil-fenil]-urea,
- 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloksi)-etoksi]-hexilamino}-1-idroxi-etil)-2-idroxiometil-fenol,
- 3-(4-{6-[(2R)-2-idroxi-2-(4-idroxi-3-idroxiometil-fenil)-etilamino]-hexiloksi}-butil)-bencenosulfonamida,
- 3-(3-{7-[(2R)-2-idroxi-2-(4-idroxi-3-idroxiometil-fenil)-etilamino]-heptiloksi}-propil)-bencenosulfonamida,
- 4-((1R)-2-{6-[4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-idroxi-etil)-2-idroxiometil-fenol,
- 25 • N-1-adamantanil-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-idroxi-2-[4-idroxi-3-(idroxiometil)fenil]-etil)amino]propil]fenil}acetamida,
- (1R)-5-{2-[6-(2,2-difluoro-2-fenil-etoksi)-hexilamino]-1-idroxi-etil}-8-idroxi-1H-quinolin-2-ona,
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-2-(idroxiometil)-fenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-2-(idroxiometil)fenol,
- (R,S)-4-(2-{[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-2-(idroxiometil)-fenol,
- 30 • (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-2-(idroxiometil)-fenol,
- (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-8-idroxi-quinolin-2(1H)-ona,
- (R,S)-2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metilfenil)etoksi]hexil}amino)-1-idroxi-etil)-2-(idroxiometil)-fenol,
- 4-(1R)-2-({6-[2,2-difluoro-2-feniletoksi]hexil}amino)-1-idroxi-etil)-2-(idroxiometil)fenol,
- (R,S)-2-(idroxiometil)-4-(1-idroxi-2-([4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoksi)hexil]amino)-etil)fenol,
- 35 • (R,S)-[5-(2-({6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-idroxi-etil)-2-idroxi]fenil]-formamida,
- (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-bromofenil)-2,2-difluoroetoksi]hexil]amino)-1-idroxi-etil]-2-(idroxiometil)fenol,
- (R,S)-N-[3-(1,1-difluoro-2-({6-({2-idroxi-2-[4-idroxi-3-(idroxiometil)fenil]etil)amino}hexil)oksi)etil)fenil]-urea,
- 3-[3-(1,1-difluoro-2-({6-({2-idroxi-2-[4-idroxi-3-(idroxiometil)fenil]etil)amino}hexil)oksi)etil)fenil]imidazolidin-2,4-diona,

- (R,S)-4-[2-((6-[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil)amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol,
- 5-((1R)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- 4-((1R)-2-[[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-[[6-(3,3-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)-fenol,
- 5 • (R,S)-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)-4,4-difluorohexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-[[6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)-fenol,
- 3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-propionamida,
- 10 • N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-(2-naftalen-1-il-etoxi)-propionamida,
- 7-[2-(2-{3-[2-(2-cloro-fenil)-etilamino]-propilsulfanil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

Como **anticolinérgicos** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, preferiblemente compuestos que se seleccionan del grupo consistente en sales de tiotropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de oxitropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de flutropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de ipratropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de aclidinio, preferiblemente la sal bromuro, sales de glicopirronio, preferiblemente la sal bromuro, sales de tropio, preferiblemente la sal cloruro, tolterodina, sales de (3R)-1-fenil-3-(9H-xanten-9-carbonyloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano. En las sales antes mencionadas, los cationes representan los componentes farmacológicamente activos. Como aniones X<sup>-</sup>, las sales antes mencionadas pueden contener, con preferencia, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluensulfonato, prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluensulfonato como iones conjugados. De todas las sales se prefieren en especial los cloruros, bromuros, yoduros y metansulfonatos.

Otros anticolinérgicos se pueden seleccionar del grupo consistente en

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 2,2-difenilpropiónico,
- 30 • metobromuro del éster escopínico del ácido 2,2-difenilpropiónico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico,
- 35 • metobromuro del éster tropenólico del ácido 4,4'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 4,4'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
- 40 • metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,

- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido bencílico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
- 5 • metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
- éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
- 10 • metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico, y
- 15 • metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico.

Los compuestos antes mencionados también se pueden emplear como sales en el marco de la presente invención, empleando en lugar del metobromuro las sales meto-X, en donde X puede tener los significados antes citados para X.

- 20 Como **corticosteroides** pasan a emplearse de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona y tipredano, o pregna-1,4-dien-3,20-

diona, 6-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)-bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]-benzoil]oxi]-, (6-alfa,11-beta,16-alfa)-(9CI) (NCX-1024),

- 25 • 16,17-butilidendioxi-6,9-difluoro-11-hidroxi-17-(metiltio)androst-4-en-3-ona (RPR-106541),
- éster (S)-fluorometílico del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico,
- éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, y
- 30 • éster cianometílico de ácido 6-alfa,9-alfa-difluoro-11-beta-hidroxi-16-alfa-metil-3-oxo-17-alfa-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonyl)oxi-androsta-1,4-dieno-17beta-carboxílico,

- eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos. Toda referencia a esteroides incluye una referencia a sus sales o derivados, hidratos o solvatos eventualmente existentes. Ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales alcalinas tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, 35 isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como **inhibidores de PDE4** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo consistente en enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast, pumafentrina, lirimilast, apremilast, arofilina, atizoram, oglemilast y tetomilast, o

- 40 • 5-[(N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-quinolina (D-4418),
- N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-2-(trifluorometil)-quinolina (D-4396 (Sch-351591)),
- amida del ácido N-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-indol-3-il]glioxílico (AWD-12-281 (GW-842470)), 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-amina (NCS-613),



- 4-[(2R)-2-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-feniletíl]-piridina (CDP-840),
- N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahidro-9-metil-4-oxo-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-piridincarboxamida (PD-168787),
- 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-1-(2-metoxietil)-2(1H)-piridinona (T-440),
- 5 • 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-ftalazinona (T-2585),
- (3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina (V-11294A),
- beta-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801),
- imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(5H)-ona, 9-etil-2-metoxi-7-metil-5-propil- (D22888),
- 5-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3-[(3-metilfenil)metil]-, (3S,5S)-2-piperidinona (HT-0712),
- 10 • 4-[1-[3,4-bis(difluorometoxi)fenil]-2-(3-metil-1-oxido-4-piridinil)etil]-alfa,alfa-bis(trifluorometil)-bencenometanol (L-826141),
- N-(3,5-dicloro-1-oxo-pyridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida,
- (-)p-[(4aR\*,10bS\*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s]-[1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida,
- 15 • (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona,
- 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona,
- ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico],
- 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona,
- cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol],
- 20 • (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato,
- (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato,
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina,

25 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluensulfonato.

30 Como inhibidores de **EGFR** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que se seleccionan entre el grupo consistente en cetuximab, trastuzumab, panitumumab (= ABX-EGF), Mab ICR-62, gefitinib, canertinib y erlotinib, o

- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 35 • 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 40 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 5 • 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 10 • 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 15 • 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,
- 20 • 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 25 • 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-idroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,
- 30 • 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-etoxi-quinolina,
- 4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil)amino]-6-(5-[[2-metansulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il)quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 35 • 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-([4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 40 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 5 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 10 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-idroxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 15 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 20 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 25 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 30 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 35 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 5 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 10 • 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 15 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 20 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 25 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 30 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 35 • 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-etoxi-quinolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S) (tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
  - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
  - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, y
- 5 • 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-{N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxicarbonil)metil]amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

Como antagonistas del **receptor de LTD4** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que se seleccionan entre el grupo consistente en montelukast, pranlukast y zafirlukast, o (E)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]etenil]-2-

15 (1H-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopirán-4-ona (MEN-91507),

- ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]-butírico (MN-001),
- ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)-tio)metilciclopropan-acético,
- ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-yl)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-propil)tio)metil)ciclopropanacético y

20 • ácido [2-[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato. Por sales o derivados, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas del receptor de LTD4, se entienden, a modo de ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérreas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como **antagonistas del receptor H1 de histamina** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, olopatadina, desloratidina y meclozina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

Como **antagonistas del receptor H4 de histamina** pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., (5-cloro-1H-indol-2-il)-(4-metil-1-piperazinil)-metanona (JNJ-7777120), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, solvatos o hidratos. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

Como inhibidores de **MAP quinasas** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en:

- bentamapimod (AS-602801)
  - doramapimod,
- 50 • 5-carbamoilindoles (SD-169),

- 6-[(aminocarbonil)(2,6-difluorofenil)amino]-2-(2,4-difluorofenil)-3-piridincarboxamida (VX-702),
- alfa-[2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinil]-2-benzotiazolacetoniitrilo (AS-601245),
- ácido 9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-10-carboxílico (CEP-1347), y
- 4-[3-(4-clorofenil)-5-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidina (SC-409),

5 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como antagonistas de la **neuroquinina (NK1 o NK2)** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en: saredutant, nepadutant y figopitant, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como **sustancias antitusivas** pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dextramorfano, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

15 Como sustancias de **antagonistas de CXCR1 o CXCR2** preferidos pasan a emplearse, de acuerdo con la invención, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., 3-[[3-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxifenil]amino]-4-[[[(R)-1-(5-metilfuran-2-il)propil]amino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SCH-527123),

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

20 La dosificación necesaria para conseguir un efecto analgésico asciende, en el caso de administración intravenosa, convenientemente a 0,01 hasta 3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,1 hasta 1 mg/kg, y en el caso de administración oral a 0,1 hasta 8 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,5 hasta 3 mg/kg, en cada caso 1 a 3 veces al día. Los compuestos preparados de acuerdo con la invención pueden ser administrados por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intrarrectal, intranasal, por inhalación, transdérmica u oral, en donde para la inhalación son adecuadas, en especial, formulaciones en aerosol. Pueden incorporarse en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, aerosoles de dosificación o supositorios, eventualmente junto con uno o varios excipientes y/o agentes diluyentes inertes, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasa tal como grasa dura.

#### PARTE EXPERIMENTAL

Para los compuestos preparados se presentan, por norma general, espectros de masas y/o de <sup>1</sup>H-RMN. Las relaciones indicadas en los agentes eluyentes se refieren a unidades de volumen de los respectivos disolventes. Las unidades de volumen indicadas en el caso del amoníaco se refieren a una solución concentrada de amoníaco en agua.

En tanto no se indique otra cosa, las soluciones de ácidos, bases y sales utilizadas en la elaboración de las soluciones de reacción son sistemas acuosos de las concentraciones indicadas.

Para las purificaciones cromatográficas se utiliza gel de sílice de la firma Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35 a 70 µm) o Alox (E. Merck, Darmstadt, óxido de aluminio 90 estandarizado, 63 a 200 µm, n° de Artículo: 1.01097.9050).

40 En las descripciones de los ensayos se utilizan las siguientes abreviaturas:

DC	cromatograma en capa fina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
45 DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio

# ES 2 421 630 T3

- RP fase inversa  
 R<sub>t</sub> tiempo de retención  
*terc.* terciario  
 TBTU tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio  
 5 TEA trietilamina  
 THF tetrahidrofurano

Se utilizaron los siguientes métodos de HPLC analíticos:

Método 1: Columna: Interchim Strategy C18, 5 µm, 4,6 x 50 mm  
 Detección: 220 - 320 nm  
 10 Eluyente A: agua / ácido acético al 0,1%  
 Eluyente B: acetonitrilo  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	3,0
0,3	95,0	5,0	3,0
2,0	2,0	98,0	3,0
2,4	2,0	98,0	3,0
2,45	95,0	5,0	3,0
2,8	95,0	5,0	3,0

Método 2: Columna: Merck Cromolith Flash RP18e, 4.6 x 25 mm  
 15 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,1 %  
 Eluyente B: acetonitrilo / ácido fórmico al 0,1 %  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	90,0	10,0	1,6
2,7	10,0	90,0	1,6
3,0	10,0	90,0	1,6
3,3	90,0	10,0	1,6

Método 3: Columna: YMC-Pack ODS-AQ, 3 µm, 4,6 x 75 mm  
 20 Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B: acetonitrilo  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6

## ES 2 421 630 T3

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
2,0	10,0	90,0	1,6
5,0	10,0	90,0	1,6
5,5	90,0	10,0	1,6

**Método 4:**      Columna:      Zorbax Stable Bond C18, 1,8 µm, 3 x 30 mm  
 Eluyente A:      agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B:      acetonitrilo  
 Gradiente:

5

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
1,0	10,0	90,0	1,6
2,5	10,0	90,0	1,6
2,75	95,0	5,0	1,6

**Método 5:**      Columna:      Sunfire C18, 3,5 µM, 4,6 x 50 mm  
 Detección:      180 - 820 nm  
 Eluyente A:      agua con ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Eluyente B:      acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Temperatura:    40°C  
 Gradiente:

10

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,5
2,0	0,0	100,0	1,5
2,5	0,0	100,0	1,5
2,6	95,0	5,0	1,5

**Método 6:**      Columna:      Sunfire C18, 3,5 µM, 4,6 x 50 mm  
 Detección:      180 - 820 nm  
 Eluyente A:      agua con ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Eluyente B:      acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Temperatura:    40°C  
 Gradiente:

15

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,5



## ES 2 421 630 T3

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
2,0	0,0	100,0	1,5
3,0	0,0	100,0	1,5
3,4	95,0	5,0	1,5

**Método 7:**      Columna:      YMC-Pack ODS-AQ, 3 µm, 4,6 x 75 mm  
 Eluyente A:      agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B:      acetonitrilo  
 Gradiente:

5

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
4,5	10,0	90,0	1,6
5,0	10,0	90,0	1,6
5,50	90,0	10,0	1,6

**Método 8:**      Columna:      Zorbax Stable Bond C18, 1,8 µm, 3 x 30 mm  
 Eluyente A:      agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B:      acetonitrilo  
 Gradiente:

10

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
2,00	50,0	50,0	1,6
2,25	10,0	90,0	1,6
2,50	10,0	90,0	1,6
2,75	95,0	5,0	1,6

**Método 9:**      Columna:      Zorbax Stable Bond C18, 1,8 µm, 3 x 30 mm  
 Eluyente A:      agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B:      acetonitrilo  
 Gradiente:

15

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
2,25	10,0	90,0	1,6
2,50	10,0	90,0	1,6
2,75	95,0	5,0	1,6

## ES 2 421 630 T3

**Método 10:**      Columna:      Zorbax Stable Bond C18, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm  
 Eluyente A:      agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B:      acetonitrilo  
 Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
4,5	10,0	90,0	1,6
5,0	10,0	90,0	1,6
5,50	90,0	10,0	1,6

5

**Método 11:**      Columna:      X Terra C18, 3,5 µM, 4,6 x 50 mm  
 Detección:      180 - 820 nm  
 Eluyente A:      agua con ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Eluyente B:      acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Temperatura:    40°C  
 Gradiente:

10

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,5
2,0	0,0	100,0	1,5
3,0	0,0	100,0	1,5
3,4	95,0	5,0	1,5

**Método 12:**      Columna:      Merck Cromolith Flash RP18e, 4.6 x 25 mm  
 Eluyente A:      agua / ácido fórmico al 0,1 %  
 Eluyente B:      acetonitrilo / ácido fórmico al 0,1 %  
 Gradiente:

15

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	90,0	10,0	1,6
2,7	10,0	90,0	1,6
3,0	10,0	90,0	1,6
3,3	95,0	5,0	1,6

**Método 13:**      Columna:      Merck Cromolith SpeedROD RP-18e, 4,6 x 50 mm  
 Eluyente A:      agua / ácido fórmico al 0,1 %  
 Eluyente B:      acetonitrilo / ácido fórmico al 0,1 %  
 Gradiente:

20

## ES 2 421 630 T3

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	90,0	10,0	1,5
4,5	10,0	90,0	1,5
5,0	10,0	90,0	1,5
5,5	95,0	5,0	1,5

**Método 14:**      Columna:            Zorbax Stable Bond C18, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm  
 Eluyente A:        agua / ácido fórmico al 0,15 %  
 Eluyente B:        acetonitrilo  
 Gradiente:

5

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	1,6
2,0	10,0	90,0	1,6
5,0	10,0	90,0	1,6
5,5	90,0	10,0	1,6

Los siguientes métodos de preparación se usaron para la cromatografía en fase inversa:

**Método 1:**      Columna:            Atlantis C18, 5 µM, 100 x 30 mm  
 Detección:        210 - 500 nm  
 Eluyente A:        agua con ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Eluyente B:        acetonitrilo  
 Gradiente:

10

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	5
0,5	95,0	5,0	50
8,0	5,0	95,0	50
9,0	5,0	95,0	50
9,5	95,0	5,0	50
10,0	95,0	5,0	50
10,1	95,0	5,0	5

**Método 2:**      Columna:            Varian Pursuit 5 µM, 50 x 200 mm  
 Eluyente A:        agua con ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Eluyente B:        acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Gradiente:

15

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	180
1,15	95,0	5,0	180
12,4	2,0	98,0	180
14,0	2,0	98,0	180
15,3	95,0	5,0	180
15,3	95,0	5,5	180

**Método 3:** Columna: YMC-Pack ODS-AQ 5 µM, 30 x 100 mm

Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,15 %

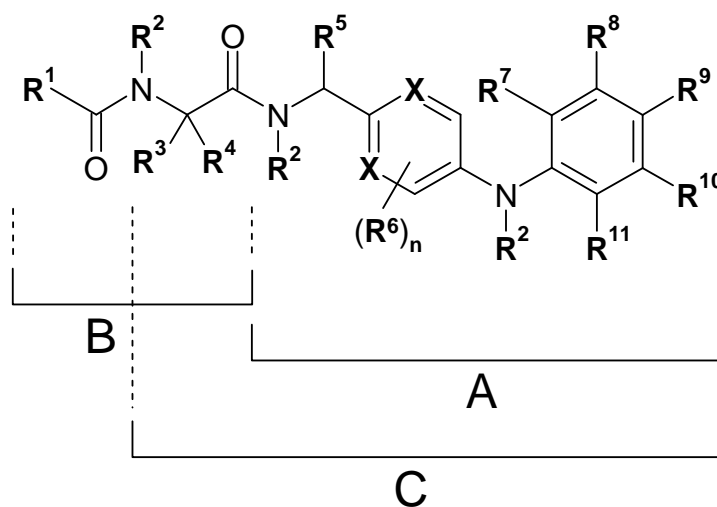
Eluyente B: acetonitrilo

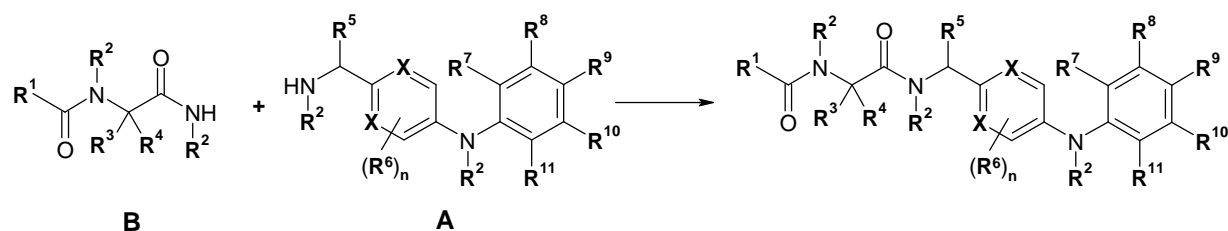
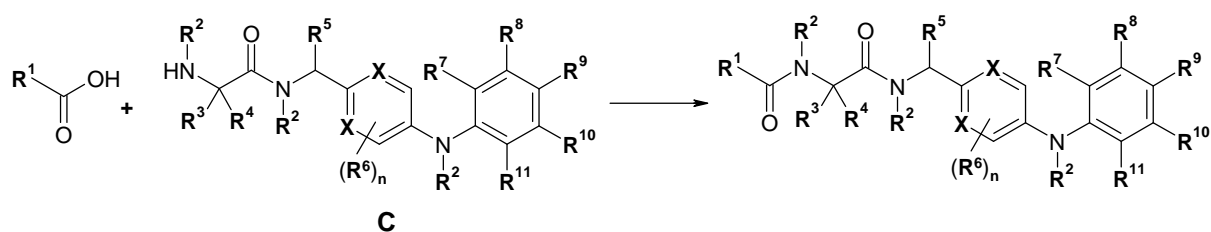
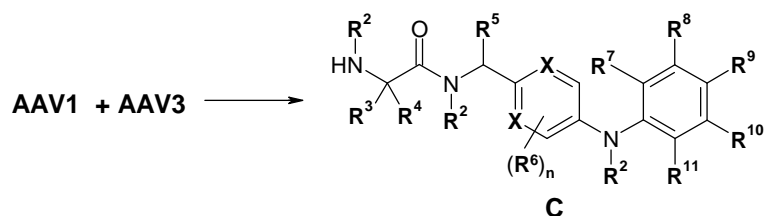
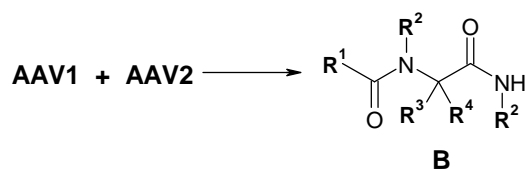
Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min.
0,0	95,0	5,0	50
2,0	95,0	5,0	50
6,0	10,0	90,0	50
12,0	10,0	90,0	50
13	90,0	10,0	50

**Preparación de los compuestos de partida:**

Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse a partir de los siguientes productos intermedios A, B y C:



**AAV 1:** Acoplamiento con amida

- 5 Una solución del componente ácido carboxílico (1 equivalente por mol), trietilamina (2,5 equivalentes por mol) y TBTU (1,1 equivalentes por mol) en THF se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después se añadió el componente de amina (1,1 equivalentes por mol en forma de hidrocloreuro) y se continuó agitando durante una noche. Luego, la mezcla se concentró por evaporación, se combinó con agua, se alcalinizó con solución diluida de carbonato de potasio y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Mediante cromatografía en columna (gel de sílice o cromatografía en fase inversa) se aisló y purificó el producto.

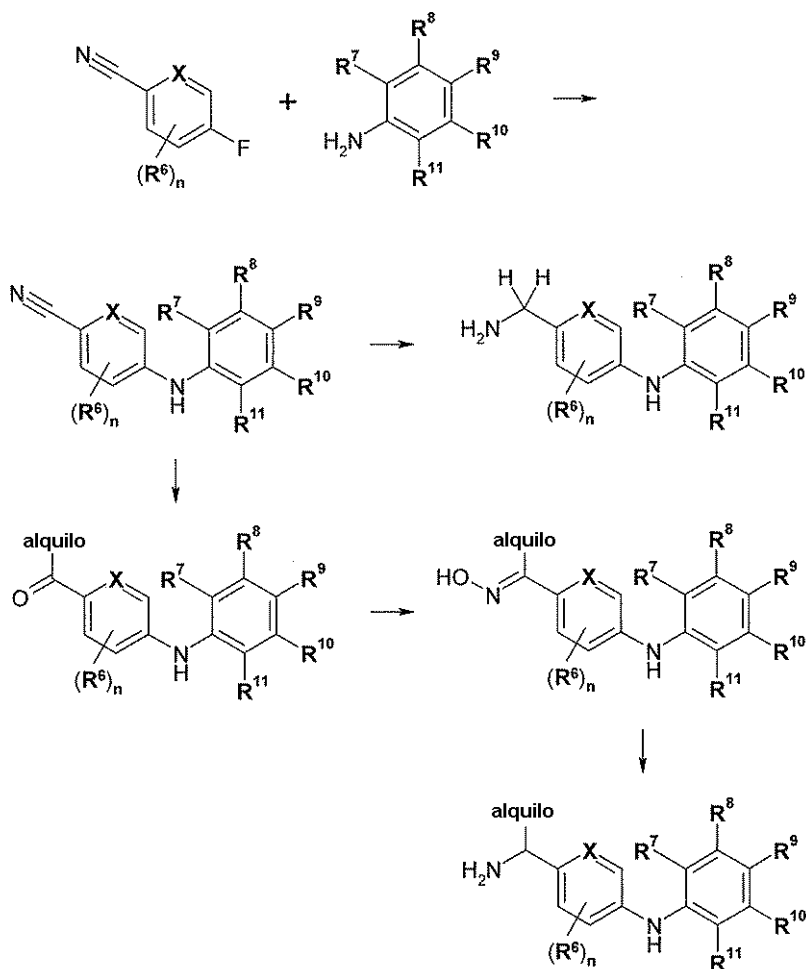
**AAV 2:** Hidrólisis con éster

- 10 A una solución del éster (1 equivalente por mol) en metanol se añadió lejía de sosa 2N (2 equivalentes por mol) y la mezcla se agitó durante 1 a 5 horas a la temperatura ambiente. Luego se acidificó con ácido acético y la mezcla se concentró por evaporación al vacío hasta sequedad. El producto bruto, obtenido de esta manera, se purificó habitualmente por cromatografía en columna en gel de sílice.

**AAV 3:** Separación del grupo protector de *tert*-butiloxicarbonilo

- 15 Una solución del compuesto *tert*-butiloxicarbonil-amino (1 equivalente por mol) en diclorometano se mezcló con ácido trifluoroacético (3 a 10 equivalentes por mol) y se agitó a la temperatura ambiente hasta que se había separado por completo el grupo protector. La mezcla de reacción se concentró entonces por evaporación hasta sequedad y el producto bruto, obtenido de esta manera, se purificó por cromatografía.

**AAV 4:** Preparación de los productos intermedios A



Una solución del componente de anilina (1 equivalente por mol) y una base fuerte tal como, por ejemplo, *terc.*-butilato de potasio (1 equivalente por mol) en DMSO se agitó durante una hora a la temperatura ambiente, luego se mezcló con el componente de 4-fluoro-benzonitrilo (1 equivalente por mol) y se continuó agitando durante una noche a aprox. 80°C. Para el tratamiento, la mezcla se filtró a través de Alox y se concentró por evaporación hasta sequedad en vacío.

El grupo nitrilo del producto intermedio de difenilamina, obtenido de esta manera, se redujo a continuación, bajo la adición de níquel Raney a 55°C y una presión de hidrógeno de 3 bar, en el grupo aminometilo y el producto, obtenido de esta manera, se purificó por cromatografía.

Para la preparación de los productos intermedios **A** con el grupo alfa-alkilbencilo (por ejemplo, A1, A4, A5), el derivado de nitrilo (1 equivalente por mol) se disolvió en dietiléter y se añadió gota a gota, a 0 hasta 5°C y con agitación, a una solución de bromuro de alquilmagnesio (4 equivalentes por mol) en dietiléter y, a continuación, se continuó agitando todavía durante aprox. 30 minutos. La mezcla de reacción se incorporó luego, a -5°C, con agitación en ácido clorhídrico 1M y la alquilcetona, obtenida de esta manera, se aisló y purificó por cromatografía de manera habitual.

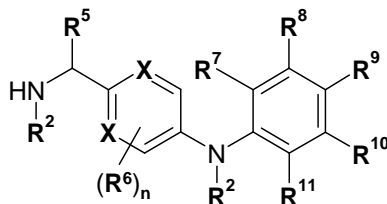
Una solución de la cetona, obtenida de esta manera, (1 equivalente por mol) en acetonitrilo se mezcló con trietilamina (2 equivalentes por mol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (1,3 equivalentes por mol) y se calentó durante 4 horas a reflujo. Luego se agregó agua y se extrajo con diclorometano. A partir de la fase orgánica se aisló y purificó, según un procedimiento habitual, la oxima resultante.

Una solución de la oxima (1 equivalente por mol) en metanol se mezcló con ácido clorhídrico metanólico (6,6 equivalentes por mol). Después de la adición de polvo de zinc (1,4 equivalentes por mol) se calentó a reflujo, durante 3 horas, con agitación. Después del enfriamiento, la mezcla se combinó con agua y se extrajo con diclorometano. En caso necesario, la amina, obtenida de esta manera, se purificó por cromatografía.

Otra posibilidad de reducir la oxima en la correspondiente amina consiste en la hidrogenación catalítica. Para ello, la oxima se hidrogenó en solución amoniacal metanólica, hasta la absorción completa de hidrógeno, después de la

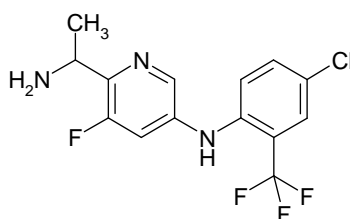
adición de níquel Raney a 50°C y una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm<sup>2</sup>. En caso necesario, la amina, obtenida de esta manera, se purificó por cromatografía.

**Preparación de los productos intermedios A**



5 Los siguientes productos intermedios A1 a A31 se prepararon según el protocolo general de trabajo AAV4:

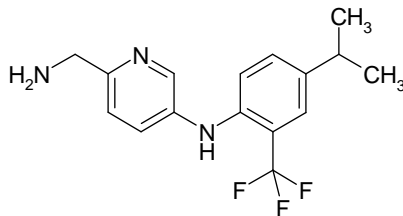
Producto intermedio A1: [6-(1-amino-etil)-5-fluoro-piridin-3-il]-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina



HPLC: R<sub>t</sub>= 1,98 minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 334

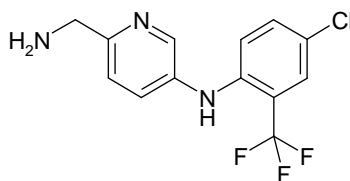
10 Producto intermedio A2: (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-isopropil-2-trifluorometil-fenil)-amina



HPLC: R<sub>t</sub>= 1,95 minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 310

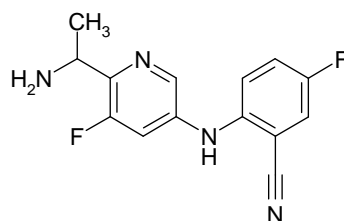
15 Producto intermedio A3: (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina



HPLC: R<sub>t</sub>= 1,74 minutos (método 13)

Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 302

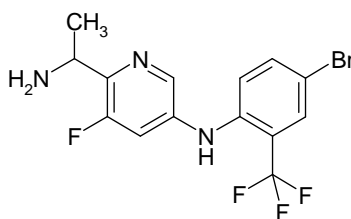
20 Producto intermedio A4: 2-[6-(1-amino-etil)-5-fluoro-piridin-3-ilamino]-5-fluoro-benzonitrilo



HPLC:  $R_t = 1,39$  minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 275$ ;  $[M-H]^- = 273$

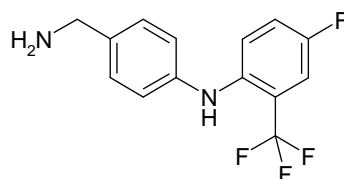
Producto intermedio A5: [6-(1-amino-etil)-5-fluoro-piridin-3-il]-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-amina



5

HPLC:  $R_t = 1,92$  minutos (método 2)

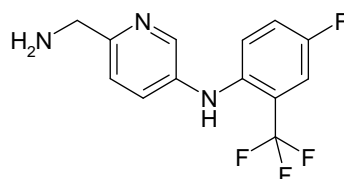
Producto intermedio A6: (4-aminometil-fenil)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina



Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 285$

10 Cromatograma en capa fina (gel de sílice,  $CH_2Cl_2$ /etanol 19:1):  $R_f = 0,16$

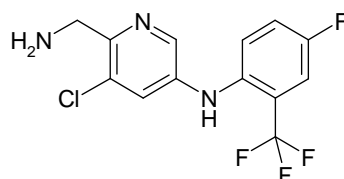
Producto intermedio A7: (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina



HPLC:  $R_t = 2,06$  minutos (método 3)

15 Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 286$ ;  $[M-H]^- = 284$

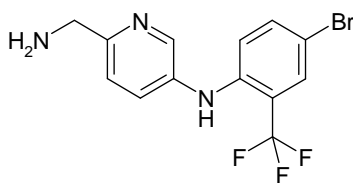
Producto intermedio A8: (6-aminometil-5-cloro-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina



Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 320$ ;  $[M-H]^- = 320$

20 Producto intermedio A9: (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-amina

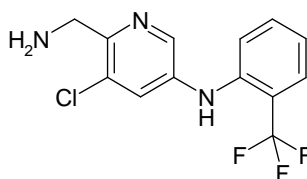




HPLC:  $R_t = 1,97$  minutos (método 2)

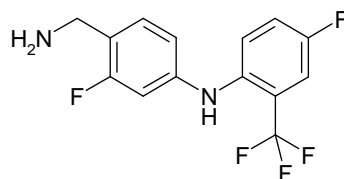
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 346$

5 Producto intermedio A10: (6-aminometil-5-cloro-piridin-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-amina



Cromatograma en capa fina (gel de sílice,  $CH_2Cl_2$ /etanol/ $NH_4OH$  9:1:0,1):  $R_f = 0,52$

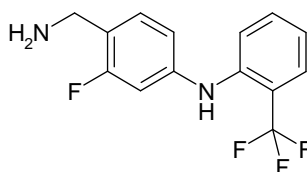
Producto intermedio A11: (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina



10 Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 303$

Cromatograma en capa fina (gel de sílice,  $CH_2Cl_2$ /etanol 19:1):  $R_f = 0,08$

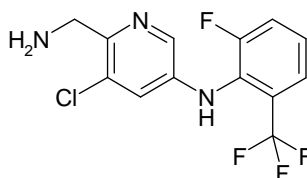
Producto intermedio A12: (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(2-trifluorometil-fenil)-amina



Espectro de masas (ESI):  $[M-H]^- = 283$

15 Cromatograma en capa fina (gel de sílice,  $CH_2Cl_2$ /etanol 19:1):  $R_f = 0,09$

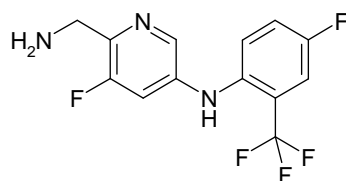
Producto intermedio A13: (6-aminometil-5-cloro-piridin-3-il)-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amina



Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 320$

Cromatograma en capa fina (gel de sílice,  $CH_2Cl_2$ /etanol/ $NH_4OH$  9:1:0,1):  $R_f = 0,58$

20 Producto intermedio A14: (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina

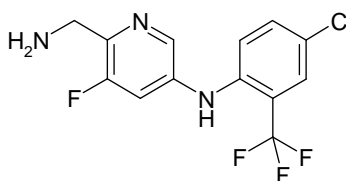


Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 304$

Cromatograma en capa fina (gel de sílice,  $CH_2Cl_2$ /etanol/ $NH_4OH$  9:1:0,1):  $R_f = 0,56$

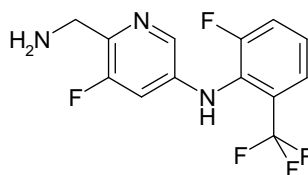
Producto intermedio A15: (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina

5



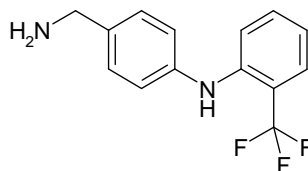
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 320$ ;  $[M-H]^- = 318$

Producto intermedio A16: (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amina



HPLC:  $R_t = 1,44$  minutos (método 2)

10 Producto intermedio A17: (4-aminometil-fenil)-(2-trifluorometil-fenil)-amina

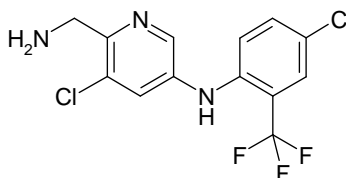


HPLC:  $R_t = 1,36$  minutos (método 1)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H-NH_3]^+ = 250$

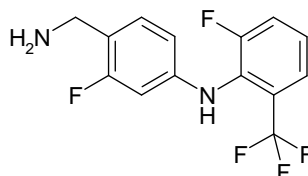
Producto intermedio A18: (6-aminometil-5-cloro-piridin-3-il)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina

15



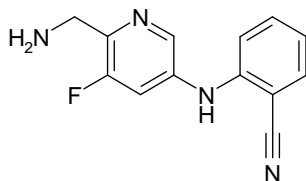
HPLC:  $R_t = 2,05$  minutos (método 2)

Producto intermedio A19: (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(6-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina



Cromatograma en capa fina (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etanol 9:1): R<sub>f</sub> = 0,18

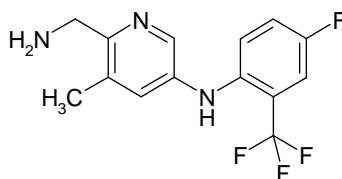
Producto intermedio A20: 2-(6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-ilamino)-benzonitrilo



HPLC: R<sub>t</sub> = 1,14 minutos (método 2)

5 Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 243

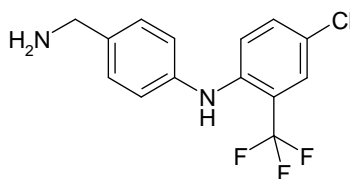
Producto intermedio A21: (6-aminometil-5-metil-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina



HPLC: R<sub>t</sub> = 1,79 minutos (método 2)

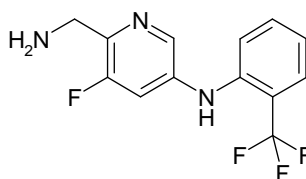
Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 300

10 Producto intermedio A22: (4-aminometil-fenil)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina



Espectro de masas (ESI): [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> = 284/286

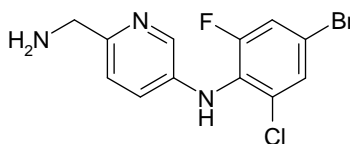
Producto intermedio A23: (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-amina



15

Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 286

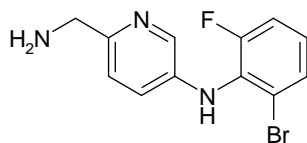
Producto intermedio A24: (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-bromo-2-cloro-6-fluorofenil)-amina



20 HPLC: R<sub>t</sub> = 1,87 minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 330

Producto intermedio A25: (6-aminometil-piridin-3-il)-(2-bromo-6-fluoro-fenil)-amina

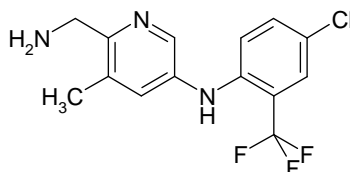


HPLC: R<sub>t</sub>= 2,18 minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 296

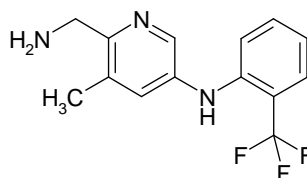
Producto intermedio A26: (6-aminometil-5-metil-piridin-3-il)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina

5



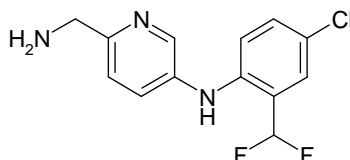
HPLC: R<sub>t</sub>= 2,33 minutos (método 2)

Producto intermedio A27: (6-aminometil-5-metil-piridin-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-amina



10 Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 282

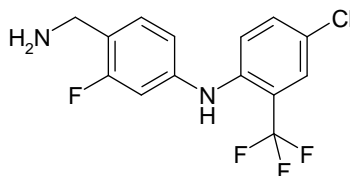
Producto intermedio A28: (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-cloro-2-difluorometil-fenil)-amina



HPLC: R<sub>t</sub>= 1,66 minutos (método 2)

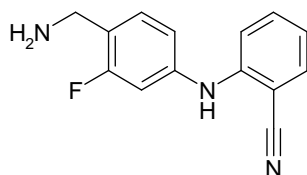
15 Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 284

Producto intermedio A29: (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina



HPLC: R<sub>t</sub>= 1,83 minutos (método 2)

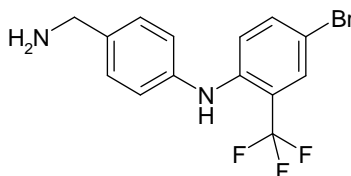
Producto intermedio A30: 2-(4-aminometil-3-fluoro-fenilamino)-benzonitrilo



20

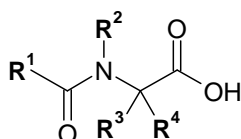
HPLC:  $R_t = 1,38$  minutos (método 2)

Producto intermedio A31: (4-aminometil-fenil)-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-amina



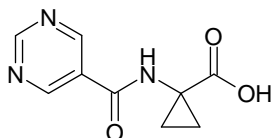
HPLC:  $R_t = 1,81$  minutos (método 2)

5 **Preparación de los productos intermedios B**



Los siguientes productos intermedios B1 a B11 se prepararon mediante acoplamiento con amida según el protocolo general de trabajo AAV1 y subsiguiente saponificación con éster según el protocolo general de trabajo AAV2:

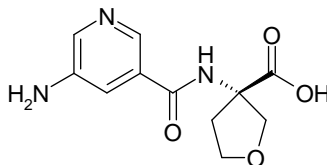
Producto intermedio B1: Ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico



10

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 208$ ;  $[M-H]^- = 206$

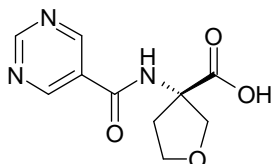
Producto intermedio B2: Ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



HPLC:  $R_t = 0,85$  minutos (método 7)

15 Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 252$

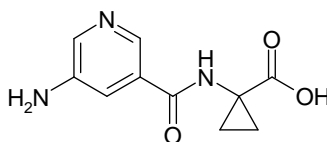
Producto intermedio B3: Ácido (S)-3-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 238$ ;  $[M-H]^- = 236$

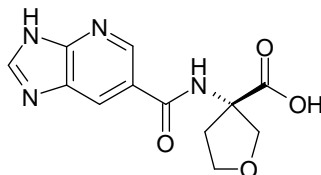
Producto intermedio B4: Ácido 1-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico

20



Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 222$

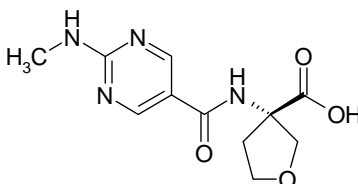
Producto intermedio B5: Ácido (S)-3-[(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



5 HPLC:  $R_t = 1,49$  minutos (método 3)

Espectro de masas (ESI):  $[M-H]^- = 275$

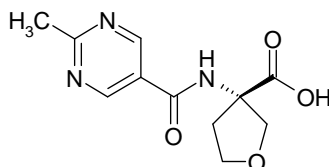
Producto intermedio B6: Ácido (S)-3-[(2-metilamino-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



10 HPLC:  $R_t = 0,47$  minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 267$

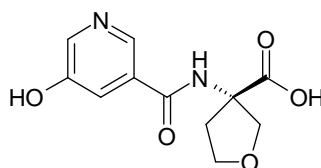
Producto intermedio B7: Ácido (S)-3-[(2-metil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



HPLC:  $R_t = 0,43$  minutos (método 2)

15 Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 252$ ;  $[M-H]^- = 250$

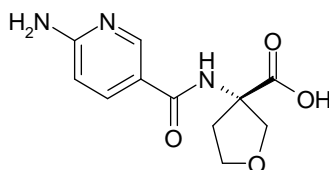
Producto intermedio B8: Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



HPLC:  $R_t = 0,48$  minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 253$

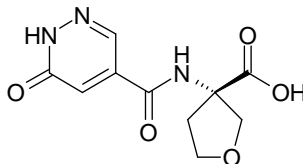
20 Producto intermedio B9: Ácido (S)-3-[(6-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



HPLC:  $R_t = 0,33$  minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 252$ ;  $[M-H]^- = 250$

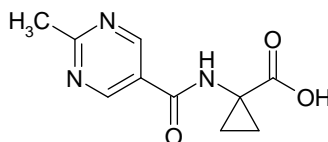
Producto intermedio B10: Ácido (S)-3-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



5 HPLC:  $R_t = 0,33$  minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 254$

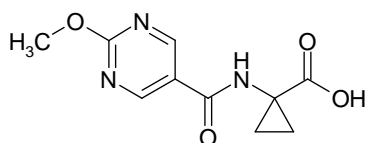
Producto intermedio B11: Ácido 1-[(2-metil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico



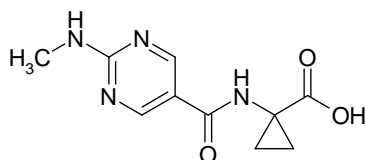
10 Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 222$ ;  $[M-H]^- = 220$

Análogamente pueden prepararse los siguientes productos intermedios B12 a B15:

Producto intermedio B12:

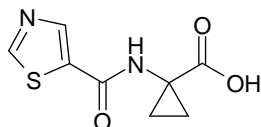


Producto intermedio B13:

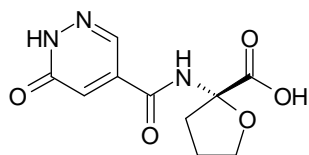


15

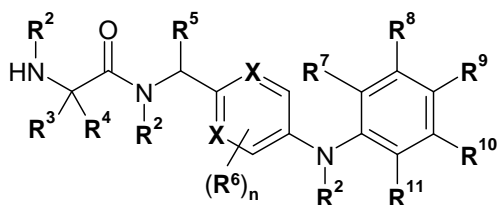
Producto intermedio B14:



Producto intermedio B15:

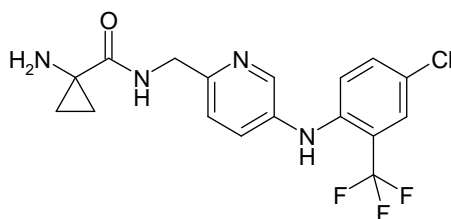


20 **Preparación de los productos intermedios C**



Los siguientes productos intermedios C1 a C22 se prepararon mediante acoplamiento con amida según el protocolo general de trabajo AAV1 y subsiguiente separación del grupo protector de *tert*-butiloxicarbonilo según el protocolo general de trabajo AAV3:

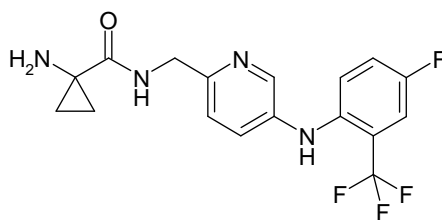
- 5 Producto intermedio C1: [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



HPLC:  $R_t = 1,55$  minutos (método 13)

Espectro de masas (ESI):  $[M-H]^- = 383$

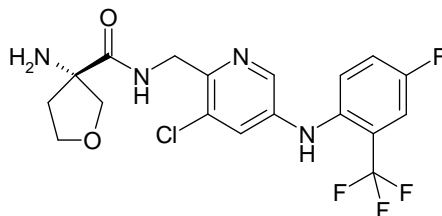
- 10 Producto intermedio C2: [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



HPLC:  $R_t = 2,33$  minutos (método 7)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 369$ ;  $[M-H]^- = 367$

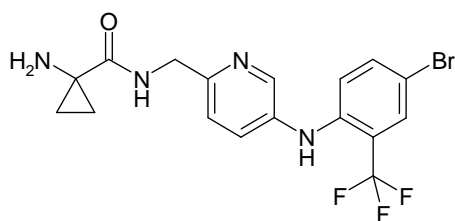
- 15 Producto intermedio C3: [3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico



Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 433$

- 20 Producto intermedio C4: [5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico

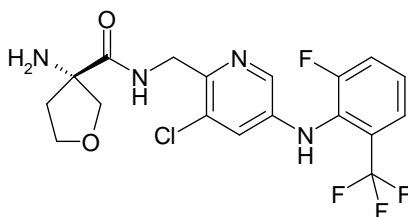




HPLC:  $R_t = 1,65$  minutos (método 2)

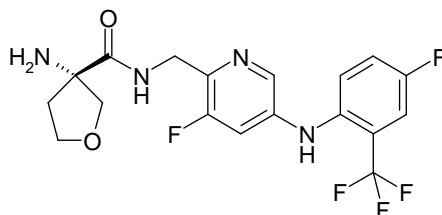
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 429$

5 Producto intermedio C5: [3-cloro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico



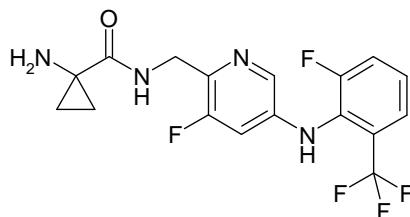
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 433$

10 Producto intermedio C6: [3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico



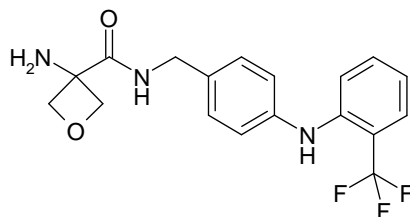
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 417$

15 Producto intermedio C7: [3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-amino-ciclopropancarboxílico



HPLC:  $R_t = 1,50$  minutos (método 2)

Producto intermedio C8: 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 3-amino-oxetan-3-carboxílico



(a) 3-dibencilamino-oxetan-3-carbonitrilo

5 Una solución de 3-oxetanona (908 mg, 12,6 mmol), dibencilamina (6,08 mL, 31,6 mmol) y cianuro de trimetilsililo (2,00 mL, 15,8 mmol) en 20 mL de ácido acético concentrado se agitó durante una noche a 60°C. Después del enfriamiento, se ajustó a pH 10 con amoníaco concentrado, y la solución se extrajo con cloroformo. Después de concentrar por evaporación, se obtuvo el producto bruto que se purificó mediante cromatografía a través de gel de sílice.

$C_{18}H_{18}N_2O$  (278,35)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 279$

(b) Ácido 3-dibencilamino-oxetan-3-carboxílico

10 Una solución de 3-dibencilamino-oxetan-3-carbonitrilo (370 mg, 1,33 mmol) y 5 mL de lejía de sosa 4M en 20 mL de etanol se calentó a reflujo durante una noche y, a continuación, se neutralizó con ácido clorhídrico 1M y se concentró por evaporación hasta sequedad. El producto bruto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía.

$C_{18}H_{19}NO_3$  (297,35)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 298$

(c) 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 3-dibencilamino-oxetan-3-carboxílico

15 Preparada a partir de ácido 3-dibencilamino-oxetan-3-carboxílico y 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamina mediante acoplamiento con amida según el protocolo general de trabajo AAV1.

$C_{32}H_{30}F_3N_3O_2$  (545,59)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 546$

(d) 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 3-amino-oxetan-3-carboxílico

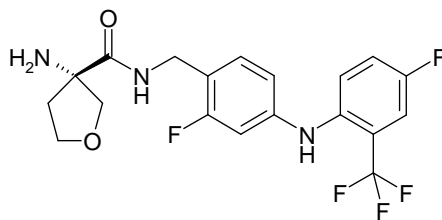
20 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 3-dibencilamino-oxetan-3-carboxílico (32,0 mg, 0,059 mmol) se disolvió en 10 mL de metanol, se mezcló con 20 mg de Pd/carbono (al 10%) y se desbenciló a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 3 bar.

$C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$  (365,35)

HPLC:  $R_t = 1,93$  minutos (método 5)

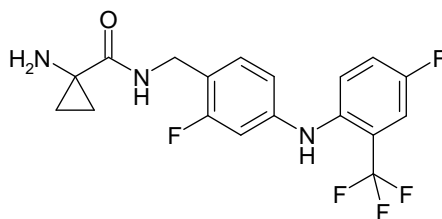
25 Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 366$

Producto intermedio C9: 2-fluoro-4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-amino-tetrahydrofuran-3-carboxílico



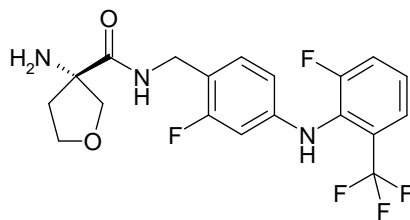
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 416$

30 Producto intermedio C10: 2-fluoro-4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



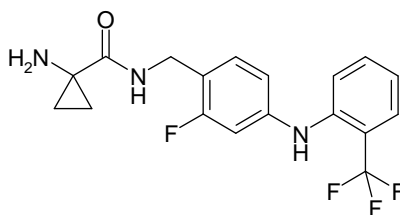
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 386$

Producto intermedio C11: 2-fluoro-4-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-amino-tetrahydrofuran-3-carboxílico



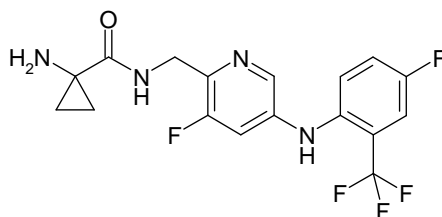
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 416$

5 Producto intermedio C12: 2-fluoro-4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



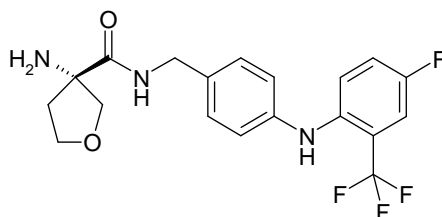
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 368$

10 Producto intermedio C13: [3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-amino-ciclopropanocarboxílico 1-ilmetil]-amida del ácido 1-



Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 387$

Producto intermedio C14: 4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-amino-tetrahydrofuran-3-carboxílico

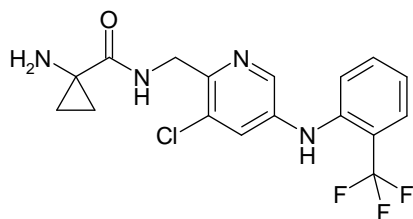


15

HPLC:  $R_t = 1,99$  minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 398$

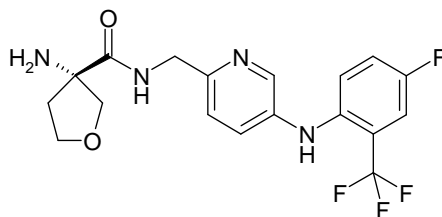
Producto intermedio C15: [3-cloro-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 385$

Producto intermedio C16: [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico

amida del ácido (S)-3-



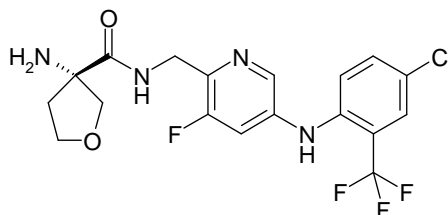
5

HPLC:  $R_t = 1,34$  minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 399$

Producto intermedio C17: [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico

ilmetil]-amida del ácido

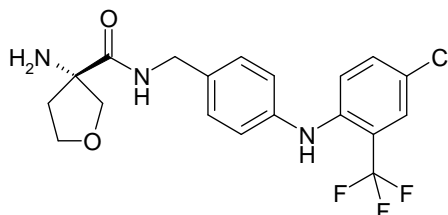


10

HPLC:  $R_t = 2,35$  minutos (método 2)

Producto intermedio C18: 4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico

(S)-3-amino-

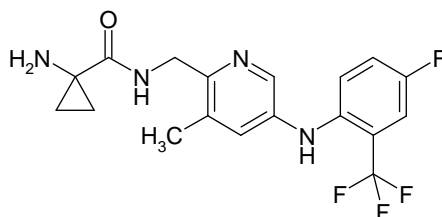


15

HPLC:  $R_t = 2,41$  minutos (método 2)

Producto intermedio C19: [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-piridin-2-amino-ciclopropancarboxílico

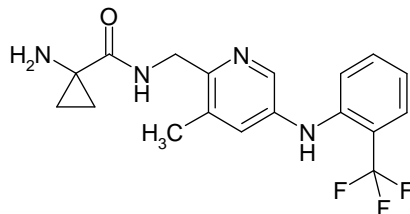
ilmetil]-amida del ácido 1-



HPLC:  $R_t = 1,24$  minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 383$

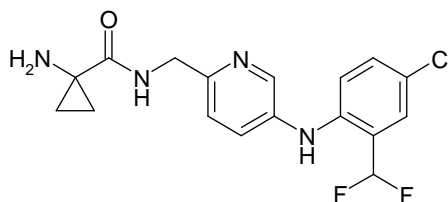
Producto intermedio C20: [3-metil-5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



5 HPLC:  $R_t = 1,30$  minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 365$

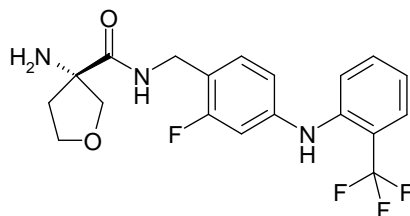
Producto intermedio C21: [5-(4-cloro-2-difluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



10 HPLC:  $R_t = 1,48$  minutos (método 2)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 367$

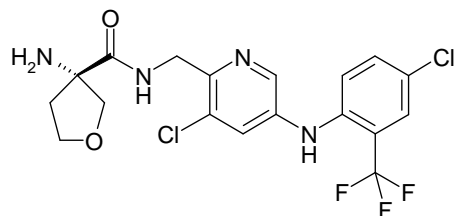
Producto intermedio C22: 2-fluoro-4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico



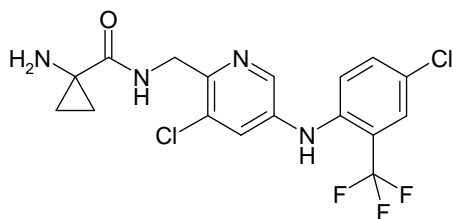
15 Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 398$

Análogamente pueden prepararse los siguientes productos intermedios C23 a C25:

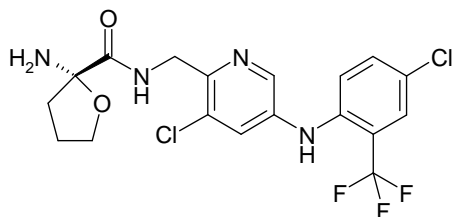
Producto intermedio C23:



Producto intermedio C24:

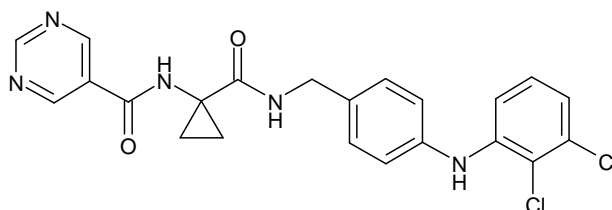


Producto intermedio C25:



### Preparación de los compuestos finales:

- 5 Ejemplo 1 N-(1-(4-(2,3-diclorofenilamino)benzyl)carbamoyl)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



1a) Éster etílico del ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico

Una solución de 15,74 g (126,9 mmol) de ácido pirimidin-5-carboxílico, 43,57 mL (312,6 mmol) de trietilamina y 44,61 g (138,9 mmol) de TBTU en 460 mL de THF se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadieron 9,11 g (127,3 mmol) de hidrocloreuro de éster etílico de ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y se siguió agitando durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró por evaporación y el residuo se mezcló con 200 mL de agua, se alcalinizó con solución diluida de carbonato de potasio y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano + 0-4% de metanol) se purificó el producto intermedio.

Rendimiento: 95% de la teoría

15  $C_{11}H_{13}N_3O_3$  (235,24)

$R_t = 1,23$  min método 1

1b) Ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico

A una solución de 13,36 g (56,79 mmol) de éster etílico de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico en 240 mL de metanol se añadieron 28,39 mL de una lejía de sosa 2 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego se acidificó con ácido acético concentrado y se concentró por evaporación al vacío hasta sequedad. El producto bruto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano + 5-30% de ácido acético al 10% en metanol).

Rendimiento: 100% de la teoría

25  $C_9H_9N_3O_3$  (207,19)

$R_t = 1,23$  min método 1

1c) Trifluoroacetato de N-(4-aminometil)fenil)-2,3-dicloroanilina

Una solución de 32 mg (0,2 mmol) de 2,3-dicloroanilina y 22 mg (0,2 mmol) de terc.-butilato de potasio en 9 mL de DMSO se agitó durante una hora a la temperatura ambiente, después se mezcló con 24 mg (0,2 mmol) de 4-fluorobenzonitrilo y se continuó agitando durante una noche a 80°C. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de Alox B, se lavó con DMF y se concentró por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo se hidrogenó en 100  $\mu$ L de solución amoniacal metanólica con 20 mg de níquel Raney en calidad de catalizador a 55°C

y una presión de hidrógeno de 3 bar a lo largo de 5 horas. A continuación, el catalizador se separó por filtración, el filtrado se liberó de disolvente y el producto bruto se purificó mediante HPLC (método 1).

Rendimiento: 47% de la teoría

$C_{13}H_{12}Cl_2N_2$  (267,15)

5 1d) N-(1-(4-(2,3-diclorofenilamino)encilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

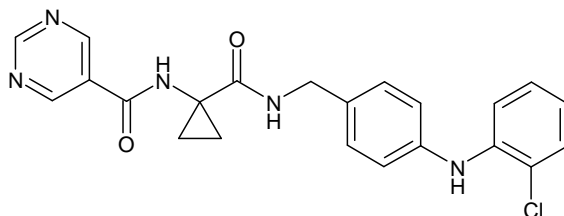
A una solución de 250 mg (1,2 mmol) de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b) en 15 mL de tetrahidrofurano se añadieron 0,5 mL (3,6 mmol) de trietilamina, 433 mg (1,35 mmol) de TBTU y 326 mg (1,2 mmol) de trifluoroacetato de N-(4-aminometil)fenil)-2,3-dicloroanilina (de 1c). La mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente, a continuación se concentró hasta sequedad y se purificó mediante HPLC (método 1).

10 Rendimiento: 16% de la teoría

$C_{22}H_{19}Cl_2N_5O_3$  (456,32)

$R_t = 2,1$  min método 5

Ejemplo 2: N-(1-(4-(2-clorofenilamino)encilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



15 2a) N-(4-(aminometil)fenil)-2-cloroanilina

Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de 2-cloroanilina, 4-fluorobenzonitrilo y níquel Raney, el compuesto del título.

$C_{13}H_9ClN_2$  (228,68)

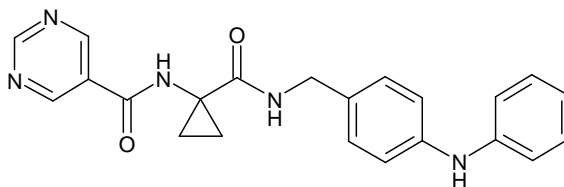
2b) N-(1-(4-(2-clorofenilamino)encilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

20 Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, partiendo de N-(4-(aminometil)fenil)-2-cloroanilina (de 2a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{22}H_{20}ClN_5O_2$  (421,88)

$R_t = 2,13$  min método 6

Ejemplo 3: N-(1-(4-(fenilamino)encilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



25

3a) 4-(aminometil)-N-fenil-anilina

Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de anilina, 4-fluorobenzonitrilo y níquel Raney, el compuesto del título.

$C_{13}H_{14}N_2$  (199,26)

30 3b) N-(1-(4-(fenilamino)encilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

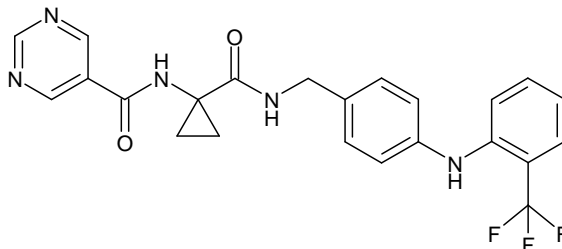
Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, partiendo de 4-(aminometil)-N-fenil-anilina (de 3a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{22}H_{20}ClN_5O_2$  (421,88)

R<sub>t</sub>= 1,82 min

método 5

Ejemplo 4: N-(1-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)encilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



5 4a) N-(4-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)anilina

Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de 2-(trifluorometil)anilina, 4-fluorobenzonitrilo y níquel Raney, el compuesto del título.

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (266,26)

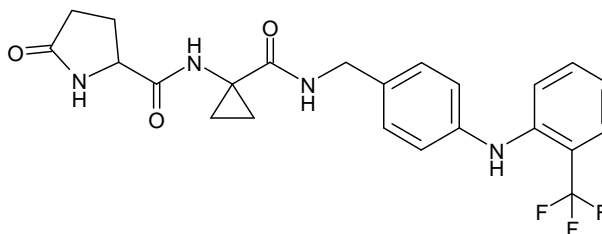
4b) N-(1-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)encilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

10 Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, partiendo de N-(4-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)anilina (de 4a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (455,43)

R<sub>t</sub>= 2,27 min método 6

15 Ejemplo 5: {1-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-encilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico



5a) 1-amino-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)encil)ciclopropanocarboxamida

20 Una solución de 376 mg (1,87 mmol) de ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)-ciclopropanocarboxílico en 20 mL de DMF se combinó con 0,4 mL (2,85 mmol) de trietilamina y 600 mg (1,87 mmol) de TBTU y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadieron 500 mg de N-(4-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)anilina (de 4a) y se dejó agitar durante el fin de semana a la temperatura ambiente. La mezcla se filtró, a continuación, a través de Alox B, se lavó con DMF:metanol = 9:1 y se concentró por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo se mezcló con una mezcla 1:1 a base de diclorometano y ácido trifluoroacético y se agitó durante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró por evaporación al vacío hasta sequedad y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano + 2-8% de metanol:amoniaco = 9:1).

Rendimiento: 16% de la teoría

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (456,32)

5b) {1-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-encilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

30 Análogamente al protocolo (1d), partiendo de 1-amino-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)encil)ciclopropanocarboxamida (de 5a) y ácido 5-oxopirrolidin-2-carboxílico, se preparó el compuesto del título.

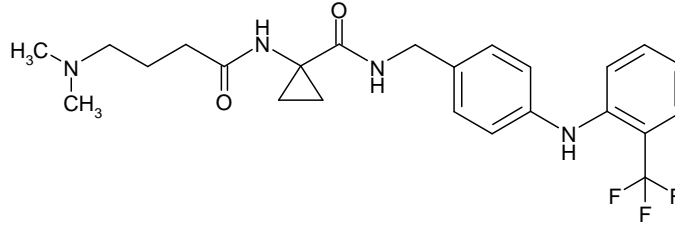
C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (460,46)

R<sub>t</sub>= 1,89 min método 5



Los Ejemplos 6 a 22 recogidos a continuación se prepararon análogamente a la prescripción (1d) a partir de 1-amino-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)-bencil)ciclopropanocarboxamida y de los correspondientes ácidos:

Ejemplo 6: 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-(4-dimetilamino-butilamino)-ciclopropanocarboxílico



5

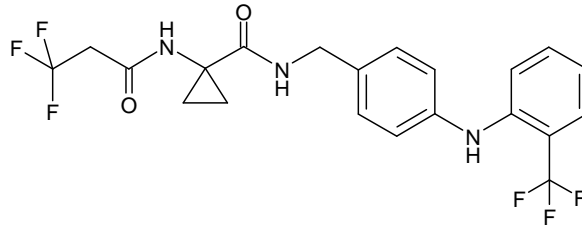
$C_{24}H_{29}F_3N_4O_2$

(462,5)

$R_t = 1,67$  min

método 5

Ejemplo 7: 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-(3,3,3-trifluoro-propionilamino)-ciclopropanocarboxílico



10

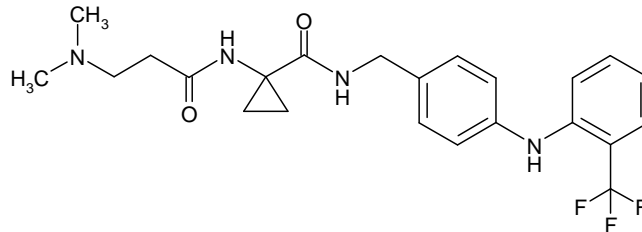
$C_{21}H_{19}F_6N_3O_2$

(459,4)

$R_t = 2,21$  min

método 5

Ejemplo 8: 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-(3-dimetilamino-propionilamino)-ciclopropanocarboxílico



15

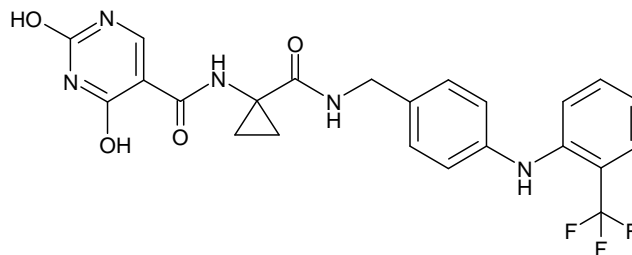
$C_{23}H_{27}F_3N_4O_2$

(448,5)

$R_t = 1,67$  min

método 5

Ejemplo 9: {1-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 2,4-dihidroxipirimidin-5-carboxílico



20

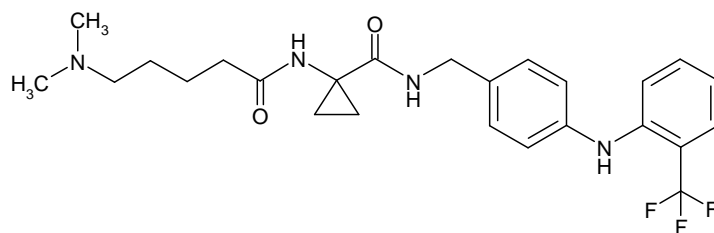
$C_{23}H_{20}F_3N_5O_4$

(487,4)

$R_t = 1,93$  min

método 5

**Ejemplo 10:** 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-(5-dimetilamino-pentanoilamino)-ciclopropanocarboxílico



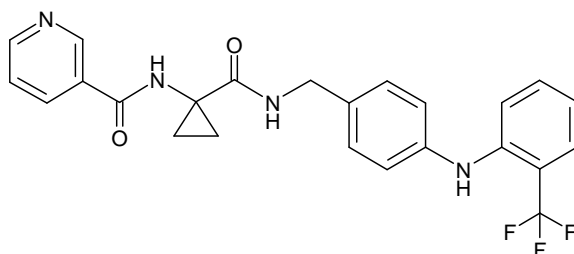
$C_{25}H_{31}F_3N_4O_2$

(476,5)

5  $R_t = 1,69$  min

método 5

**Ejemplo 11:** N-{1-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-nicotinamida



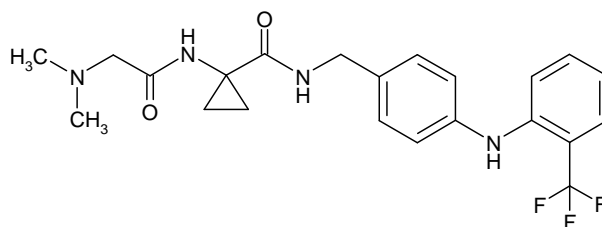
$C_{24}H_{21}F_3N_4O_2$

(454,4)

$R_t = 1,79$  min

método 5

10 **Ejemplo 12:** 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-(2-dimetilamino-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



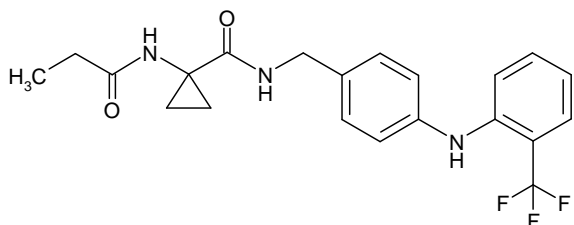
$C_{22}H_{25}F_3N_4O_2$

(434,5)

$R_t = 1,68$  min

método 5

15 **Ejemplo 13:** 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-propionilamino-ciclopropanocarboxílico



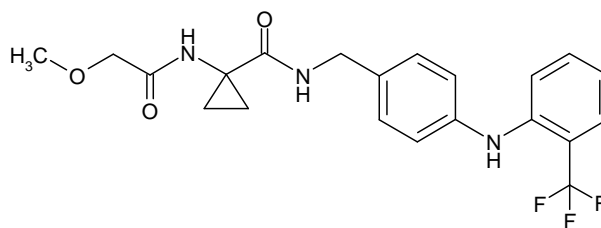
$C_{21}H_{22}F_3N_3O_2$

(405,4)

$R_t = 2,09$  min

método 5

20 **Ejemplo 14:** 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-(2-metoxi-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



$C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$

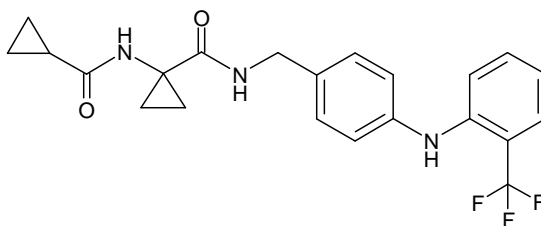
(421,4)

$R_t = 2,07$  min

método 5

5

Ejemplo 15: 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-(ciclopropano-carbonil-amino)-ciclopropanocarboxílico



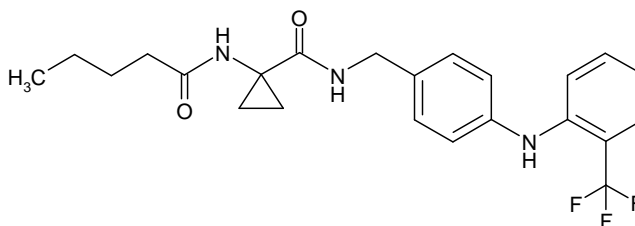
$C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$

(417,4)

$R_t = 2,13$  min

método 5

Ejemplo 16: 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-pentanoilamino-ciclopropanocarboxílico



10

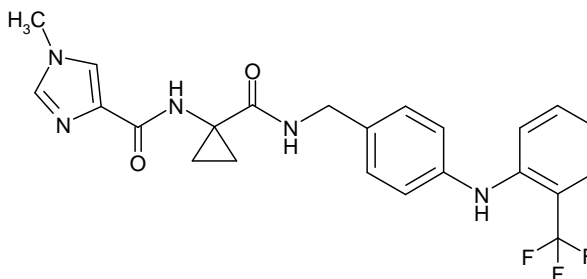
$C_{23}H_{26}F_3N_3O_2$

(433,5)

$R_t = 2,24$  min

método 5

Ejemplo 17: {1-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico



15

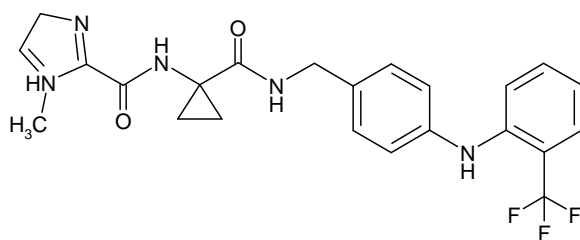
$C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$

(457,5)

$R_t = 1,73$  min

método 5

Ejemplo 18: {1-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-metil-4H-imidazol-2-carboxílico



$C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$

(457,5)

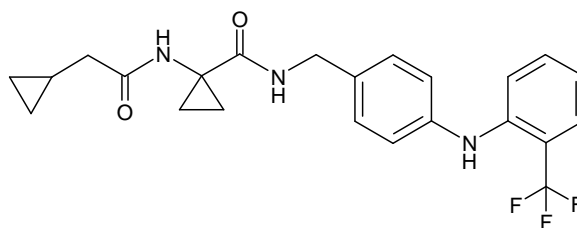
$R_t = 1,88$  min

método 5

5

Ejemplo 19:

4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-(2-ciclopropil-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



$C_{23}H_{24}F_3N_3O_2$

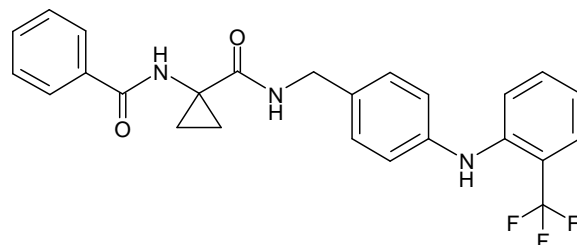
(431,5)

$R_t = 2,18$  min

método 5

Ejemplo 20:

N-{1-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-benzamida



10

$C_{25}H_{22}F_3N_3O_2$

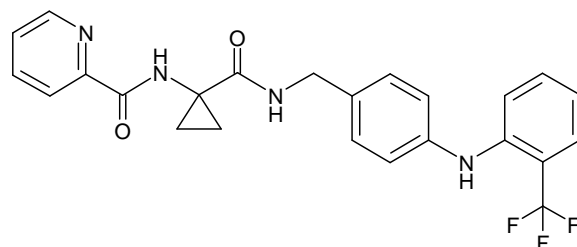
(453,5)

$R_t = 2,26$  min

método 5

Ejemplo 21:

{1-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido piridin-2-carboxílico



15

$C_{24}H_{21}F_3N_4O_2$

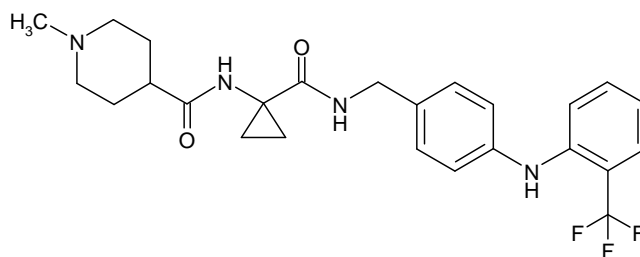
(454,4)

$R_t = 2,20$  min

método 5

Ejemplo 22:

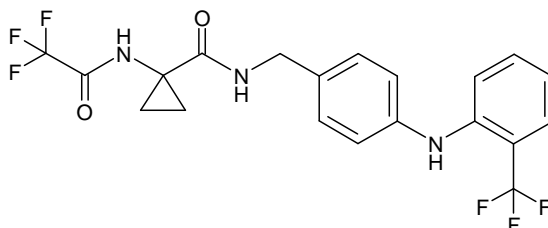
{1-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico

C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(474,5)

R<sub>t</sub>= 1,68 min

método 5

Ejemplo 23: 1-(2,2,2-trifluoroacetamido)-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)-ciclopropancarboxamida

5

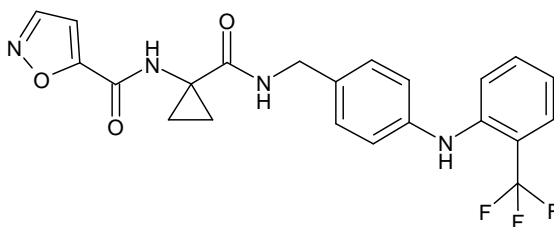
Análogamente a la prescripción (1d), partiendo de 1-amino-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)ciclopropancarboxamida (de 5a) y ácido trifluoroacético, se preparó el compuesto del título.

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

(445,37)

R<sub>t</sub>= 2,27 min

método 5

10 Ejemplo 24: N-(1-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoyl)ciclopropil)isoxazol-5-carboxamida

15 A una solución de 35 mg (0,1 mmol) de 1-amino-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)ciclopropancarboxamida (de 5a) y 70 µL (0,50 mmol) de trietilamina en 1 mL de DMF se añadieron 20 mg (0,15 mmol) de cloruro de isoxazol-5-carbonilo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó a través de una RP-HPLC-MS preparativa con gradiente de agente eluyente (agua:acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1% = 95:5 a 5:95).

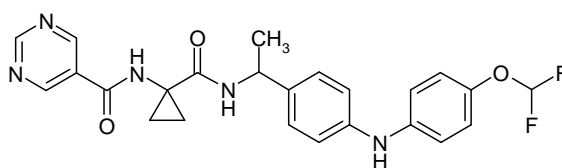
Rendimiento: 29% de la teoría

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

(444,41)

R<sub>t</sub>= 2,42 min

método 6

20 Ejemplo 25 N-(1-(1-(4-(4-(difluorometoxi)fenilamino)fenil)etilcarbamoyl)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico25a) 1-(4-(4-(difluorometoxi)fenilamino)fenil)etanona

La reacción tiene lugar bajo gas protector (argón). Una mezcla a base de 2,39 g (12 mmol) de 1-(4-bromofenil)etanona, 0,99 mL (8 mmol) de 4-(difluorometoxi)anilina, 2,21 g (16 mmol) de carbonato de potasio, 150 mg (0,8 mmol) de yoduro de cobre y 180 mg (1,6 mmol) de L-prolina en 12 mL de DMSO se agitó durante 72 horas a 95°C. La mezcla de reacción se añadió a agua, se combinó con algo de amoníaco y se extrajo dos veces con terc.-butil-metiléter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo + éster etílico del ácido acético al 30%). El producto se siguió haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 33% de la teoría

$C_{15}H_{13}F_2NO_2$  (277,27)

10  $R_t = 1,98$  min método 1

25b) (Z)-1-(4-(4-(difluorometoxi)fenilamino)fenil)etanon-oxima

Una mezcla a base de 1,08 g (3,9 mmol) de 1-(4-(4-(difluorometoxi)fenilamino)fenil)etanona y 0,92 mL (15,58 mmol) de solución acuosa de hidroxilamina al 50% en 10 mL de etanol se agitó durante 3 horas a 100°C. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (método 2).

Rendimiento: 19% del teórico

$C_{15}H_{14}F_2N_2O_2$  (292,28)

$R_t = 1,96$  min método 1

25c) 4-(1-aminoetil)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)anilina

20 0,22 g (0,75 mmol) de (Z)-1-(4-(4-(difluorometoxi)fenilamino)fenil)etanon-oxima en 20 mL de solución amoniacal metanólica se hidrogenaron bajo la adición de 50 mg de níquel Raney a 50°C y una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm<sup>2</sup> durante 5 horas. Luego se separó por filtración el catalizador y el filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad. El producto bruto obtenido de esta manera se siguió haciendo reaccionar directamente.

$C_{15}H_{16}F_2N_2O$  (278,3)

25  $R_t = 1,37$  min método 1

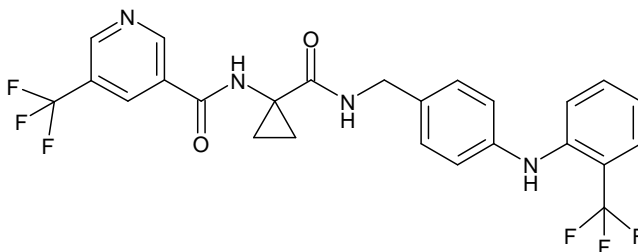
25 d) N-(1-(1-(4-(4-(difluorometoxi)fenilamino)fenil)etilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, partiendo de 4-(1-aminoetil)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)anilina (de 25c) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{24}H_{23}F_2N_5O_3$  (467,47)

30  $R_t = 1,78$  min. método 1

Ejemplo 26: 5-(trifluorometil)-N-(1-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)encilcarbamoil)ciclo-propil)nicotinamida



26a) Ácido 5-(trifluorometil)nicotínico

35 A una mezcla a base de 9,96 mL (15,9 mmol) de una solución de butil-litio 1,6 molar en hexano y 3,98 mL (8 mmol) de solución de cloruro de butilmagnesio 2 molar en dietiléter y 10 mL de THF se añadió gota a gota, a -75°C, una solución de 1,5 g de 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina en 50 mL de tolueno. Al cabo de 20 minutos se añadieron 20 g (454 mmol) de hielo seco y se agitó de nuevo durante 20 minutos a -75°C y durante 3 horas a TA. La mezcla de reacción se combinó con 50 mL de lejía de sosa 1 molar y se extrajo dos veces con dietiléter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 4 molar y se extrajo tres veces con dietiléter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo se mezcló con

40

diclorometano y el precipitado resultante se filtró con succión y se secó en la estufa de secado por aire circulante a 55°C.

Rendimiento: 9% del teórico

$C_7H_4F_3NO_2$  (191,11)

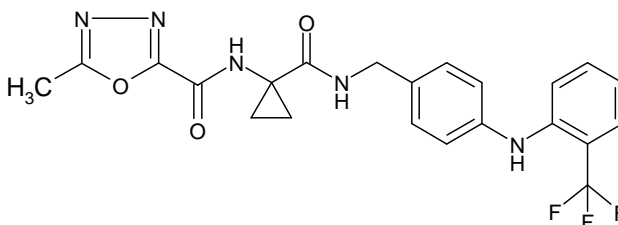
5 26b) 5-(trifluorometil)-N-(1-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoil)ciclopropil)nicotinamida

Análogamente a la prescripción (1d), partiendo de 1-amin-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)-bencil)ciclopropancarboxamida (de 5a) y ácido 5-(trifluorometil)nicotínico (de 26a), se preparó el compuesto del título.

$C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$  (459,42)

10  $R_t = 2,41$  min método 6

Ejemplo 27: 5-metil-N-(1-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida



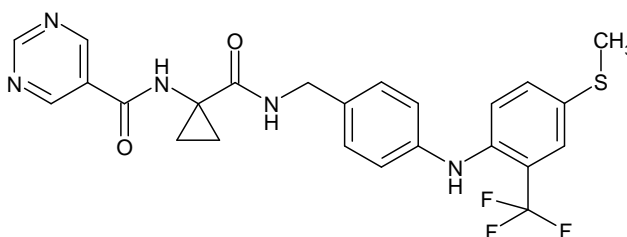
27a) 5-metil-N-(1-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

15 Análogamente a la prescripción (1d), partiendo de 1-amin-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)-bencil)ciclopropancarboxamida (de 5a) y ácido 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico, se preparó el compuesto del título.

$C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$  (459,42)

$R_t = 1,66$  min método 6

20 Ejemplo 28: N-(1-(4-(4-(metiltio)-2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoil)ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



28a) N-(4-(aminometil)fenil)-4-(metiltio)-2-(trifluorometil)anilina

25 Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de 4-(metiltio)-2-(trifluorometil)anilina y 4-fluorobenzonitrilo, el compuesto del título.

$C_{15}H_{15}F_3N_2S$  (312,35)

$R_t = 1,88$  min método 2

28b) N-(1-(4-(4-(metiltio)-2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

30 Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, partiendo de N-(4-(aminometil)fenil)-4-(metiltio)-2-(trifluorometil)anilina (de 28a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

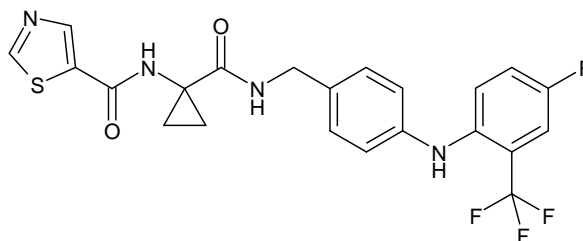
$C_{24}H_{22}F_3N_5O_2S$  (501,53)

R<sub>t</sub>= 2,33 min

método 2

Ejemplo 29

N-(1-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoil)ciclopropil)-tiazol-5-carboxamida

29a) N-(4-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)anilina

- 5 Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de 2-trifluorometil-4-fluoroanilina y 4-fluorobenzonitrilo, el compuesto del título.

C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>

(280,22)

R<sub>t</sub>= 0,38 min

método 4

29b) 1-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoil)ciclopropilcarbamato de terc.-butilo

- 10 A una solución de 710 mg (3,52 mmol) de ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)-ciclopropancarboxílico en 60 mL de DMF se añadieron 0,98 mL (7,04 mmol) de trietilamina y 1,24 g (3,87 mmol) de TBTU y se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Luego se añadió 1 g de N-(4-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)anilina y se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo se recogió en éster etílico del ácido acético y se lavó dos veces con solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5%. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 96% del teórico

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

(467,46)

R<sub>t</sub>= 1,50 min

método 4

20 29c) 1-amino-N-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)ciclopropancarboxamida

- 1,57 g (3,36 mmol) de 1-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)bencil-carbamoil)ciclopropilcarbamato de terc.-butilo en 10 mL de dietiléter se mezclaron con 20 mL de cloruro de hidrógeno 4 molar en dioxano y se agitaron durante 10 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combinó con éster etílico del ácido acético y se alcalinizó con solución saturada de carbonato de potasio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 101% del teórico

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O

(367,34)

R<sub>t</sub>= 1,33 min

método 4

29d) N-(1-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoil)ciclopropil)tiazol-5-carboxamida

- 30 Análogamente a la prescripción (1d), partiendo de 1-amino-N-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)-bencil)ciclopropancarboxamida (de 29c) y ácido tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto del título.

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (478,46)R<sub>t</sub>= 2,76 min

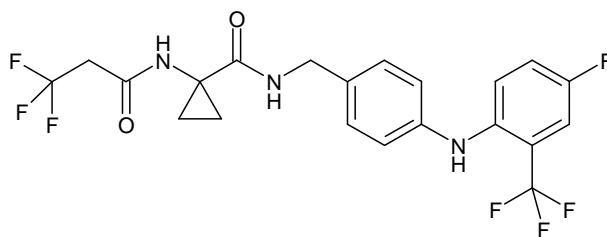
método 3

Ejemplo 30:

N-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamin)bencil)-1-(3,3,3-trifluoropropan-amido)ciclopropancarboxamida

35





30a) N-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamin)bencil)-1-(3,3,3-trifluoropropanamido)ciclopropancarboxamida

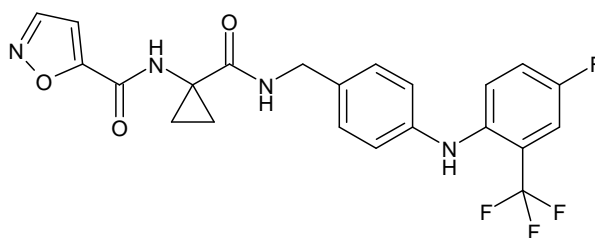
A una solución de 110,2 mg (0,3 mmol) de 1-amino-N-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)ciclopropancarboxamida (de 29c) y 80  $\mu$ L (0,6 mmol) de trietilamina en 10 mL de diclorometano se añadieron gota a gota 44,0 mg (0,15 mmol) de cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo, disueltos en 5 mL de diclorometano. A continuación, se dejó agitar a la temperatura ambiente durante el fin de semana y luego se purificó la mezcla de reacción a través de una RP-HPLC-MS preparativa (método 3). El material eluido se alcalinizó con amoniaco conc. y el acetonitrilo se separó por destilación. La mezcla acuosa se extrajo con éster etílico del ácido acético y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad.

10 Rendimiento: 44% del teórico

$C_{21}H_{18}F_7N_3O_2$  (477,38)

$R_t = 2,85$  min método 3

Ejemplo 31: N-(1-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoyl)-ciclopropil)isoxazol-5-carboxamida

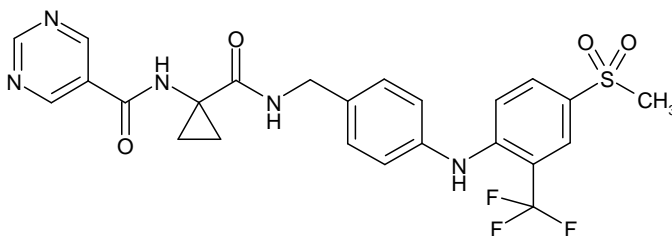


15 Análogamente a la prescripción (30a), partiendo de 1-amino-N-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)ciclopropancarboxamida (de 29c) y cloruro de isoxazol-5-carbonilo, se preparó el compuesto del título.

$C_{22}H_{18}F_4N_4O_3$  (462,4)

$R_t = 2,79$  min método 3

20 Ejemplo 32: N-(1-(4-(4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoyl)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



A 66 mg (0,13 mmol) de N-(1-(4-(4-(metil)io)-2-(trifluorometil)fenilamino)-bencilcarbamoyl)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico (de 28b), disueltos en 5 mL de diclorometano, se añadieron 34 mg (0,2 mmol) de ácido 3-cloroperoxibenzoico y se dejó agitar durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación, la tanda se añadió a solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo mediante sacudimiento con diclorometano. La fase orgánica se secó a través de un cartucho de separación de fases y el filtrado se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad.

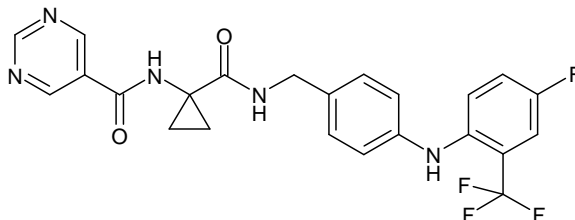
Rendimiento: 40% del teórico

30  $C_{24}H_{22}F_3N_5O_4S$  (533,52)

R<sub>t</sub>= 1,84 min

método 2

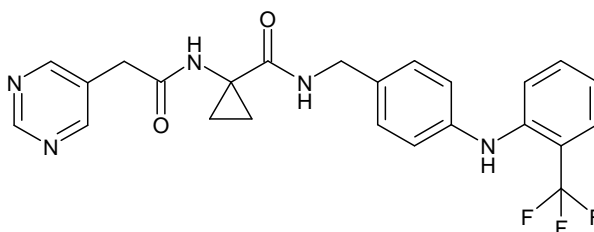
**Ejemplo 33:** N-(1-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoyl)ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



- 5 Análogamente a la prescripción (1d), partiendo de 1-amino-N-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)ciclopropancarboxamida (de 29c) y ácido pirimidin-5-carboxílico, se preparó el compuesto del título.

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (473,42)R<sub>t</sub>= 2,09 min método 2

- 10 **Ejemplo 34:** 1-(2-(pirimidin-5-il)acetamido)-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)ciclopropancarboxamida

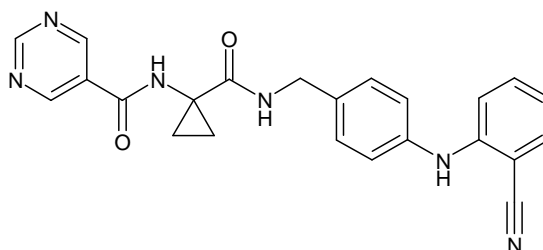


Análogamente a la prescripción (1d), partiendo de 1-amino-N-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)ciclopropancarboxamida (de 29c) y ácido pirimidin-5-carboxílico, se preparó el compuesto del título.

- 15 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (469,46)

R<sub>t</sub>= 2,21 min método 6

**Ejemplo 35:** N-(1-(4-(2-cianofenilamino)bencilcarbamoyl)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



35a) 4-aminobencilcarbamato de terc.-butilo

- 20 A 61,85 g (424,4 mmol) de 4-aminometil-anilina, disueltos en 850 mL de cloroformo, se añadieron 92,65 g (424,5 mmol) de dicarbonato de di-terc.-butilo y se agitó a la temperatura ambiente hasta que ya no había presente precursor alguno. La tanda se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad y el residuo se recristalizó en éster etílico del ácido acético/hexano (aprox. 3 mL/g).

Rendimiento: 66% de la teoría

- 25 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (222,28)

R<sub>t</sub>= 0,49 hexano: éster etílico del ácido acético (1/1)

35b) 4-(2-cianofenilamino)bencilcarbamato de terc.-butilo

La reacción tuvo lugar bajo gas protector (nitrógeno). A 100 mg (0,45 mmol) de 4-aminobencilcarbamato de terc.-butilo, 138 mg (0,63 mmol) de sulfato de potasio y 98 mg (0,54 mmol) de 2-bromobenzonitrilo en 5 mL de tolueno se añadieron 8 mg (0,01 mmol) de tris(dibencilidenacetone)dipaladio y 17 mg (0,04 mmol) de Xantphos. Se dejó agitar durante una noche a 110°C y, a continuación, las sales inorgánicas se separaron por filtración. El filtrado se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad y el residuo se purificó a través de una columna RP con gradiente de disolvente (agua/acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1%).

Rendimiento: 82% del teórico

$C_{19}H_{21}N_3O_2$  (323,39)

$R_t = 2,57$  min método 2

10 35c) 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-(aminometil)fenilamino)benzonitrilo

119 mg (0,37 mmol) de 4-(2-cianofenilamino)bencilcarbamato de terc.-butilo se disolvieron en 5 mL de diclorometano y se mezclaron con 1 mL (13,06 mmol) de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente y, a continuación, se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 99% de la teoría

15  $C_{14}H_{13}N_3 \cdot C_2HF_3O_2$  (337,3)

$R_t = 1,30$  min método 2

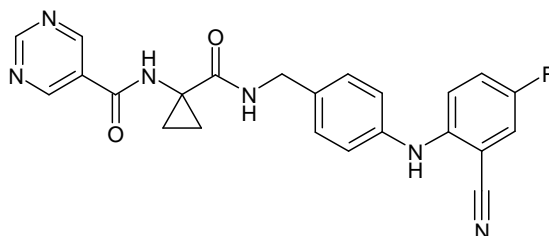
35d) N-(1-(4-(2-cianofenilamino)bencilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

20 Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, partiendo de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-(aminometil)fenilamino)benzonitrilo (de 35c) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{23}H_{20}N_6O_2$  (412,44)

$R_t = 1,84$  min método 2

Ejemplo 36: N-(1-(4-(2-cian-4-fluorofenilamino)bencilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



25

36a) 4-(2-cian-4-fluorofenilamino)bencilcarbamato de terc.-butilo

Análogamente a la prescripción (35b) se preparó, partiendo de 4-aminobencilcarbamato de terc.-butilo (de 35a), sulfato de potasio, 2-bromo-5-fluorobenzonitrilo, tris(dibencilidenacetone)dipaladio y Xantphos, el compuesto del título.

$C_{19}H_{20}FN_6O_2$  (341,38)

30  $R_t = 2,61$  min método 2

36b) 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-(aminometil)fenilamino)-5-fluorobenzonitrilo

Análogamente a la prescripción (35c) se preparó, partiendo de 4-(2-cian-4-fluorofenilamino)bencilcarbamato de terc.-butilo y ácido trifluoroacético, el compuesto del título.

$C_{14}H_{12}FN_3 \cdot C_2HF_3O_2$  (355,29)

35  $R_t = 1,39$  min método 2

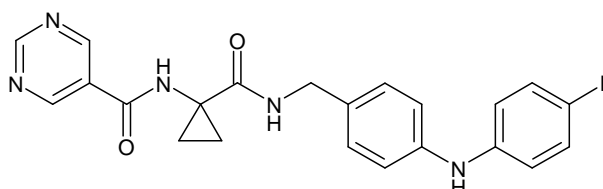
36c) N-(1-(4-(2-cian-4-fluorofenilamin)bencilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-(aminometil)fenilamino)-5-fluorobenzonitrilo (de 36b) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$  (430,43)

5  $R_t = 1,91$  min método 2

Ejemplo 37: N-(1-(4-(4-fluorofenilamino)encilcarbamoi)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



37a) 4-(aminometil)-N-(4-fluorofenil)anilina

10 Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de 2-bromo-4-fluoro-anilina, 4-fluorobenzonitrilo y níquel Raney, el compuesto del título.

$C_{13}H_{13}FN_2$  (216,25)

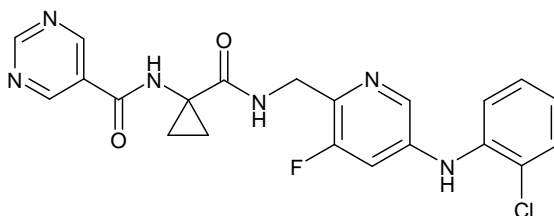
37b) N-(1-(4-(4-fluorofenilamino)encilcarbamoi)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de 4-(aminometil)-N-(4-fluorofenil)anilina (de 37a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

15  $C_{22}H_{20}FN_5O_2$  (405,43)

espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 406$

Ejemplo 38 N-(1-((5-(2-clorofenilamino)-3-fluoropiridin-2-il)metilcarbamoi)ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



20 38a) 6-(aminometil)-N-(2-clorofenil)-5-fluoropiridin-3-amina

Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de 2-cloro-anilina, 2-cian-3,5-difluoropiridina y níquel Raney, el compuesto del título.

$C_{12}H_{11}FN_3$  (251,69)

$R_t = 1,295$  min método 1

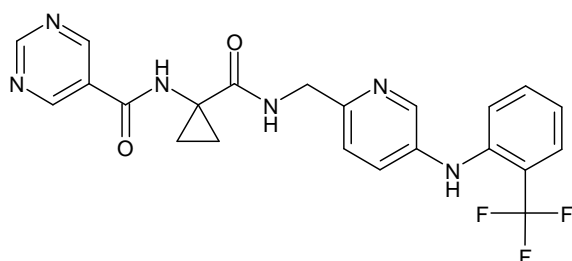
25 38b) N-(1-((5-(2-clorofenilamino)-3-fluoropiridin-2-il)metilcarbamoi)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de 6-(aminometil)-N-(2-clorofenil)-5-fluoropiridin-3-amina (de 38a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{21}H_{18}FN_6O_2$  (440,86)

30  $R_t = 1,73$  min método 1

Ejemplo 39: N-(1-((5-(2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoi)ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

39a) 6-(aminometil)-N-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de 2-(trifluorometil)anilina, nitrilo de ácido 5-picolínico y níquel Raney, el compuesto del título.

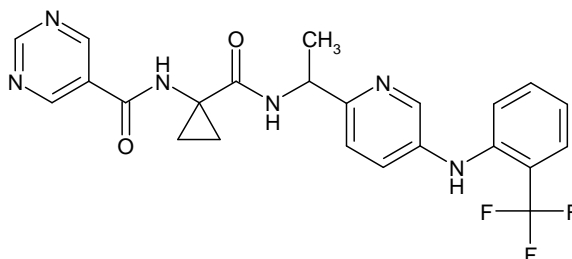
5  $C_{13}H_{12}F_3N_3$  (267,25)  
 $R_t = 1,29$  min método 1

39b) N-(1-((5-(2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

10 Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de 6-(aminometil)-N-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 39a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$  (456,42)  
 $R_t = 1,39$  min método 1

Ejemplo 40: N-(1-(1-(5-(2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



15  
 20 40a) Nitrilo del ácido 5-(2-(trifluorometil)fenilamino)picolínico  
 820 mg (6,72 mmol) de nitrilo de ácido 5-fluoropicolínico y 0,84 mL (6,72 mmol) de 2-(trifluorometil)anilina en 10 mL de DMSO se mezclaron con 1,51 g (13,43 mmol) de terc.-butilato de potasio y se agitaron durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre una solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con terc.-butilmetiléter. La fase orgánica se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad y el producto bruto, así obtenido, se purificó mediante HPLC (método 2).

Rendimiento: 54% del teórico

$C_{13}H_8F_3N_3$  (263,22)

40b) 1-(5-(2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etanona

25 La reacción tuvo lugar bajo gas protector (nitrógeno). A 9,34 mL (13,07 mmol) de una solución 1,4 molar de bromuro de metilmagnesio en tolueno/THF (3:1) se añadieron gota a gota 860 mg (3,27 mmol) de nitrilo de ácido 5-(2-(trifluorometil)fenilamino)picolínico en 5 mL de dietiléter a  $-10^\circ\text{C}$  y se dejó agitar durante 15 minutos a esta temperatura. La mezcla de reacción se combinó con solución saturada de cloruro de amonio, se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 molar a  $-5^\circ\text{C}$  y se extrajo con terc.-butilmetiléter. La fase orgánica se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 96% del teórico

$C_{14}H_{11}F_3N_2O$  (280,25)

$R_t = 1,97$  min método 1

40c) (Z)-1-(5-(2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etanon-oxima

A 870 mg (3,1 mmol) de 1-(5-(2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etanona en 5 mL de etanol se añadieron 0,73 mL (12,42 mmol) de una solución acuosa al 50% de hidroxilamina. Se dejó agitar durante 2 horas a 100°C y luego se separaron los disolventes por destilación.

5 Rendimiento: 98% de la teoría

$C_{14}H_{12}F_3N_3O$  (295,26)

$R_t = 1,75$  min método 1

40d) 6-(1-aminoetil)-N-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

10 900 mg (3,05 mmol) de (Z)-1-(5-(2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etanon-oxima y 100 mg de níquel Raney en 25 mL de amoníaco metanólico se hidrogenaron durante 1,5 días a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm<sup>2</sup>. La mezcla de reacción se filtró, se concentró por evaporación hasta sequedad y, a continuación, se continuó haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 96% del teórico

$C_{14}H_{14}F_3N_3$  (281,28)

15  $R_t = 1,33$  min método 1

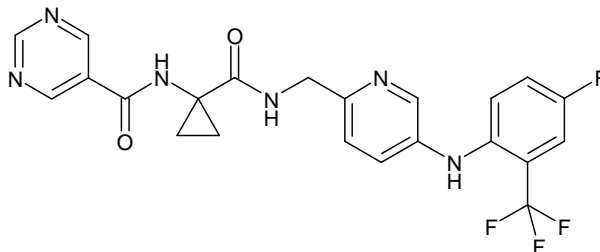
40e) N-(1-(1-(5-(2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de 6-(1-aminoetil)-N-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 40d) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

20  $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$  (470,45)

$R_t = 1,46$  min método 1

Ejemplo 41: N-(1-((5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



25 41a) 6-(aminometil)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de 2-trifluorometil-4-fluoroanilina, 2-ciano-5-fluoropiridina y níquel Raney, el compuesto del título.

$C_{13}H_{11}F_4N_3$  (285,24)

$R_t = 1,50$  min método 9

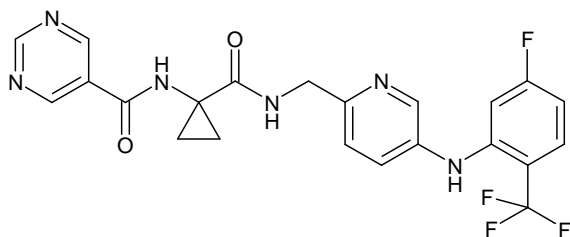
30 41b) N-(1-((5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente al Ejemplo (1d) se preparó, a partir de 6-(aminometil)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 41a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$  (474,41)

35  $R_t = 2,96$  min método 7

Ejemplo 42: N-(1-((5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

42a) 6-(aminometil)-N-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de 2-fluoro-6-(trifluorometil)anilina, 2-ciano-5-fluoropiridina y níquel Raney, el compuesto del título.

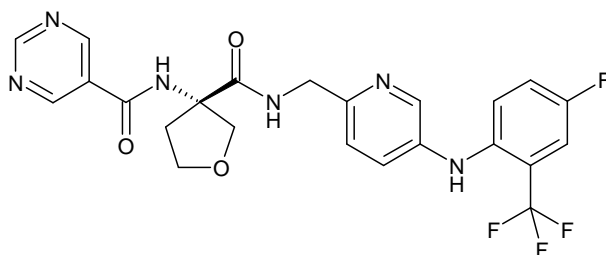
5  $C_{13}H_{11}F_4N_3$  (281,24)  
 $R_t = 1,95$  min método 8

42b) N-(1-((5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

10 Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, partiendo de 6-(aminometil)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 41a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$  (474,41)  
 $R_t = 3,10$  min método 7

Ejemplo 43: N-(3-((5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico

15 43a) (S)-fenetil-3-aminotetrahidrofuran-3-carboxilato

19,37 g (50 mmol) de (S)-fenetil-3-aminotetrahidrofuran-3-carboxilato (S)-2-hidroxi-2-fenilacetato se suspendieron en 75 mL de THF y 75 mL de agua, se mezclaron con 6,3 g (75 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio y se agitaron durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con solución de cloruro de sodio al 14%, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido de esta manera se siguió haciendo reaccionar directamente.

20 Rendimiento: 85% del teórico  
 $C_{13}H_{17}NO_3$  (235,28)  
 25  $R_t = 1,19$  min método 1

43b) (S)-fenetil-3-(pirimidin-5-carboxamido)tetrahidrofuran-3-carboxilato

30 A una solución de 2 g (16,1 mmol) de ácido pirimidin-5-carboxílico en 50 mL de DMF se añadieron 4,43 mL (40,3 mmol) de N-metilmorfolina y 5,69 g (17,7 mmol) de TBTU. Se dejó agitar durante 30 minutos a la temperatura ambiente y luego se mezcló con 3,8 g (16,16 mmol) de (S)-fenetil-3-aminotetrahidrofuran-3-carboxilato. La mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente y, a continuación, se concentró hasta sequedad. El producto bruto, obtenido de esta manera, se purificó por HPLC (método 2).

Rendimiento: 93% de la teoría  
 $C_{18}H_{19}N_3O_4$  (341,36)

R<sub>t</sub>= 1,60 min                      método 1

43c) Ácido (S)-3-(pirimidin-5-carboxamido)tetrahidrofuran-3-carboxílico

5 A una solución de 5,14 g (15,1 mmol) de (S)-fenetil 3-(pirimidin-5-carboxamido)tetrahidrofuran-3-carboxilato en 97 mL de etanol se añadieron 60,24 mL (60,24 mmol) de una lejía de sosa 1 molar. Se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente y luego se acidificó con ácido clorhídrico 4 molar. La purificación tuvo lugar mediante HPLC (método 2).

Rendimiento:                      93% de la teoría

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>                      (237,21)

R<sub>t</sub>= 0,87 min                      método 1

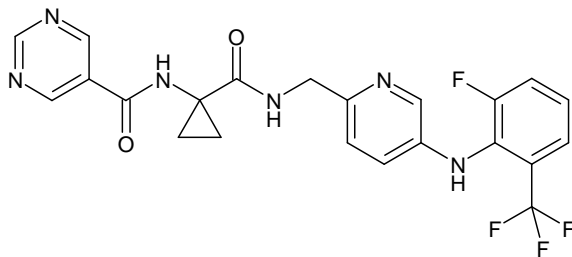
10 43d) (S)-N-(3-((5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de 6-(aminometil)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 41a) y ácido (S)-3-(pirimidin-5-carboxamido)tetrahidrofuran-3-carboxílico (de 43c), el compuesto del título.

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>                      (504,44)

15 R<sub>t</sub>= 2,86 min                      método 7

Ejemplo 44:                      N-(1-((5-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



44a) 6-(aminometil)-N-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

20 Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de 2-trifluorometil-5-fluoro-anilina, 2-ciano-5-fluoropiridina y níquel Raney, el compuesto del título.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>                      (285,24)

R<sub>t</sub>= 1,95 min                      método 8

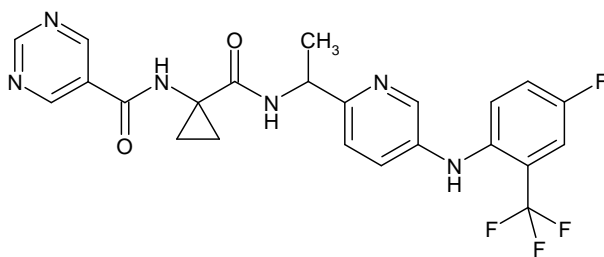
25 44b) N-(1-((5-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, partiendo de 6-(aminometil)-N-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 44a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>                      (474,41)

R<sub>t</sub>= 2,71 min                      método 7

30 Ejemplo 45:                      N-(1-(1-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico





45a) Nitrilo del ácido 5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)picolínico

Análogamente a la prescripción (40a), partiendo de nitrilo del ácido 5-fluoro-picolínico, 4-fluoro-2-(trifluorometil)anilina y terc.-butilato de potasio en DMSO, se preparó el compuesto del título.

$C_{13}H_8F_3N_3$  (281,21)

5  $R_t = 1,40$  min método 4

45b) 1-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etanona

Análogamente a la prescripción (40b), a partir de bromuro de metilmagnesio y nitrilo del ácido 5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)picolínico, se preparó el compuesto del título.

$C_{14}H_{11}F_4N_2O$  (298,24)

10  $R_t = 1,43$  min método 4

45c) (E)-1-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etanon-oxima

Análogamente a la prescripción (40c), partiendo de 1-(5-(2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etanona y solución acuosa de hidroxilamina al 50%, se preparó el compuesto del título.

$C_{14}H_{11}F_4N_3O$  (313,25)

15  $R_t = 1,31$  min método 4

45d) 6-(1-aminoetil)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

Análogamente a la prescripción (40d), partiendo de (E)-1-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etanon-oxima y níquel Raney, se preparó el compuesto del título.

$C_{14}H_{14}F_4N_3$  (299,27)

20  $R_t = 1,65$  min método 9

45e) N-(1-(1-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etilcarbamoil)ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

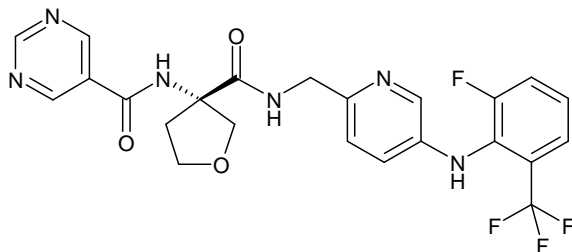
Análogamente a la prescripción (1d) se hicieron reaccionar 6-(1-aminoetil)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 45d) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b) para dar el compuesto del título.

25

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$  (488,44)

$R_t = 3,01$  min método 7

Ejemplo 46: N-(3-((5-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico



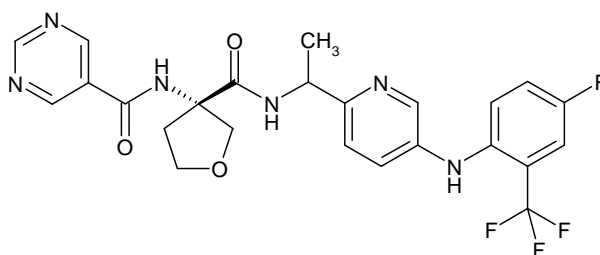
30

Análogamente a la prescripción (1d) se obtuvo, a partir de 6-(aminometil)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 41a) y ácido (S)-3-(pirimidin-5-carboxamido)tetrahidrofuran-3-carboxílico (de 43c), el compuesto del título.

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$  (504,44)

$R_t = 2,74$  min método 7

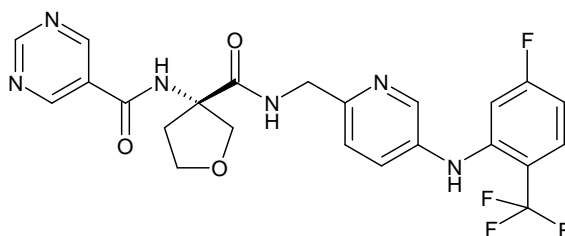
35 Ejemplo 47: N-(3-(1-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)etilcarbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico



Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de 6-(1-aminometil)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 45d) y ácido (S)-3-(pirimidin-5-carboxamido)tetrahidrofuran-3-carboxílico (de 43c), el compuesto del título.

5  $C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$  (518,46)  
 $R_t = 3,00$  min método 7

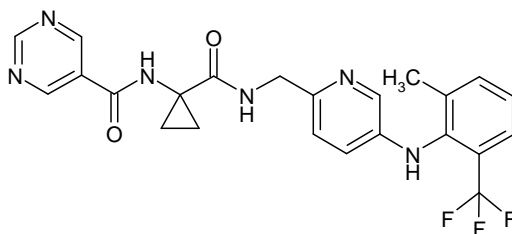
Ejemplo 48: N-(3-((5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico



10 Análogamente a la prescripción (1d) se obtuvo, a partir de 6-(aminometil)-N-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 42a) y ácido (S)-3-(pirimidin-5-carboxamido)tetrahidrofuran-3-carboxílico (de 43c), el compuesto del título.

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$  (504,44)  
 $R_t = 3,15$  min método 7

15 Ejemplo 49: N-(1-((5-(2-metil-6-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



49a) 6-(aminometil)-N-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, a partir de 2-metil-6-(trifluorometil)-anilina y 2-ciano-5-fluoropiridina con níquel Raney como catalizador, el compuesto del título.

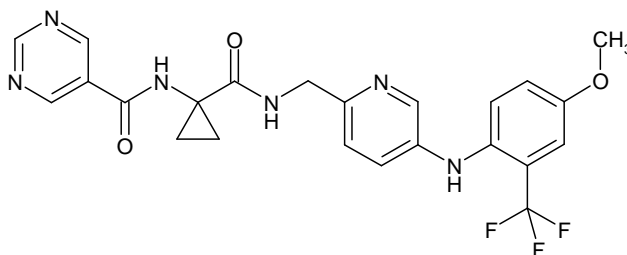
20  $C_{14}H_{14}F_3N_3$  (281,28)  
 $R_t = 1,52$  min método 2

49b) N-(1-((5-(2-metil-6-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

25 Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de 6-(aminometil)-N-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 49a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$  (470,45)  
 $R_t = 1,57$  min método 2

**Ejemplo 50:** N-(1-((5-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



50a) 6-(aminometil)-N-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

5 Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de benzotrifluoruro de 2-amino-5-metoxi y 2-ciano-5-fluoropiridina con níquel Raney como catalizador, el compuesto del título.

$C_{14}H_{14}F_3N_3O$  (297,28)

$R_f = 0,21$  éster etílico del ácido acético/metanol/amoníaco = 9:1:0,1

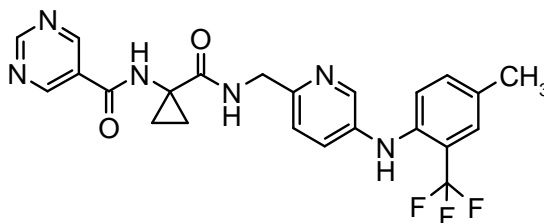
10 50b) N-(1-((5-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de 6-(aminometil)-N-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 50a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{23}H_{21}F_3N_6O_3$  (486,45)

$R_t = 2,82$  min método 7

15 **Ejemplo 51:** N-(1-((5-(4-metil-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



51a) 6-(aminometil)-N-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

20 Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, a partir de benzotrifluoruro de 2-amino-5-metilo y 2-ciano-5-fluoropiridina, con empleo de níquel Raney, el compuesto del título.

$C_{14}H_{14}F_3N_3$  (281,28)

$R_t = 1,63$  min método 2

51b) N-(1-((5-(4-metil-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

25 A una solución de 50 mg (0,24 mmol) de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b) en 2 mL de THF se añadieron 0,1 mL (0,56 mmol) de DIPEA y 87 mg (0,27 mmol) de tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometileno]-N,N,N',N'-tetrametiluronio, disueltos en 0,5 mL de DMF. Se dejó agitar durante 15 minutos a la temperatura ambiente y luego se añadieron 82 mg (0,29 mmol) de 6-(aminometil)-N-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 51a) en 0,5 mL de DMF. La mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente y, a continuación, se purificó mediante HPLC (Microsorb C18; 41,4 x 250 mm con acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 10/90/0,1 => 100/0/0,1).

30

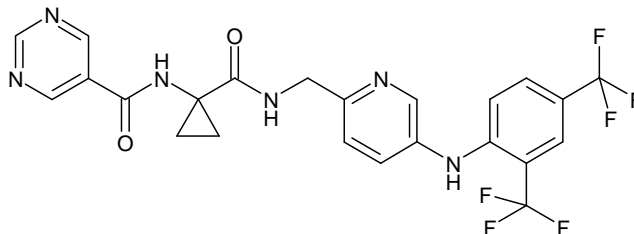
Rendimiento: 33% de la teoría

$C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$  (470,45)

R<sub>t</sub>= 1,63 min

método 2

**Ejemplo 52:** N-(1-((5-(2,4-bis(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



5 52a) 6-(aminometil)-N-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, a partir de 2,4-bis(trifluorometil)anilina y 2-ciano-5-fluoropiridina, con empleo de níquel Raney, el compuesto del título.

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub> (335,25)

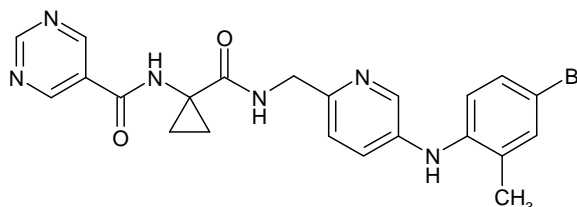
10 52b) N-(1-((5-(2,4-bis(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se obtuvo, a partir de 6-(aminometil)-N-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 52a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (524,42)

R<sub>t</sub>= 3,63 min método 10

15 **Ejemplo 53:** N-(1-((5-(4-bromo-2-metilfenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



53a) Nitrilo del ácido 5-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenilamino)picolínico

20 Análogamente a la prescripción (40a) se preparó, partiendo de 2-ciano-5-fluoropiridina, benzotrifluoruro de 2-amino-5-bromo y terc.-butilato de potasio con DMSO como disolvente, el compuesto del título.

C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (342,11)

R<sub>t</sub>= 2,50 min método 2

53b-1) 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(aminometil)-N-(4-bromo-2-metilfenil)piridin-3-amina

25 A una solución de 564 mg (1,65 mmol) de nitrilo del ácido 5-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenilamino)picolínico en 5 mL de THF se añadieron 1,65 mL (3,3 mmol) de solución de hidruro de litio y aluminio 2 molar en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se mezcló con agua. Las sales se filtraron con succión y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (con gradiente del disolvente, acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1%). Resultaron 2 productos.

Rendimiento: 65% del teórico

30 C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>\*C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (406,2)

R<sub>t</sub>= 1,63 min método 2

53b-2) 6-(aminometil)-N-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

Rendimiento: 11% del teórico

$C_{13}H_{11}BrF_3N_3$  (346,15)

$R_t = 1,72$  min método 2

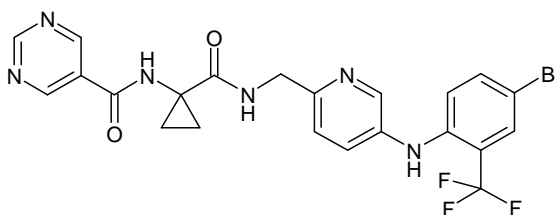
53c) N-(1-((5-(4-bromo-2-metilfenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

- 5 Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, partiendo de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(aminometil)-N-(4-bromo-2-metilfenil)piridin-3-amina (de 53b-1) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

$C_{22}H_{21}BrN_6O_2$  (481,35)

$R_t = 1,61$  min método 2

- 10 Ejemplo 54: N-(1-((5-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

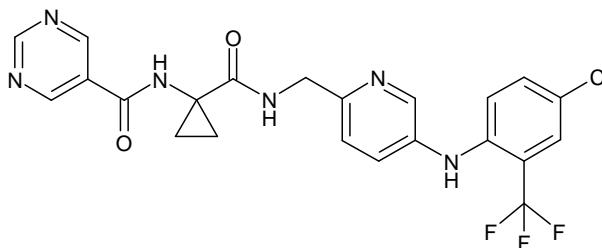


Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de 6-(aminometil)-N-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 53b-2) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

- 15  $C_{22}H_{18}BrF_3N_6O_2$  (535,32)

$R_t = 1,82$  min método 2

Ejemplo 55: N-(1-((5-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)-ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



- 20 55a) Nitrilo de 5-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenilamino)picolina

La reacción tuvo lugar bajo gas protector (nitrógeno). A una solución de 100 mg (0,55 mmol) de 5-bromo-2-cianopiridina, 93  $\mu$ L (0,66 mmol) de 2-amino-5-clorobenzotrifluoruro y 167 mg (0,77 mmol) de fosfato de potasio en 5 mL de tolueno se añadieron 21 mg (0,04 mmol) de Xantphos y 10 mg (0,01 mmol) de tris(dibencilideno)dicloropaladio. Se dejó agitar durante una noche a 110  $^{\circ}$ C, las sales se separaron mediante filtración y el filtrado se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC (con gradiente del agente eluyente, acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1%).

Rendimiento: 68% del teórico

$C_{13}H_7ClF_3N_3$  (297,66)

$R_t = 2,53$  min método 2

- 30 55b) 6-(aminometil)-N-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

Análogamente a la prescripción (53b) se preparó, partiendo de nitrilo del ácido 5-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenilamino)picolinico y solución de hidruro de litio y aluminio 2 molar, el compuesto del título.

$C_{13}H_{11}ClF_3N_3$  (301,69)

R<sub>t</sub>= 1,72 min                      método 2

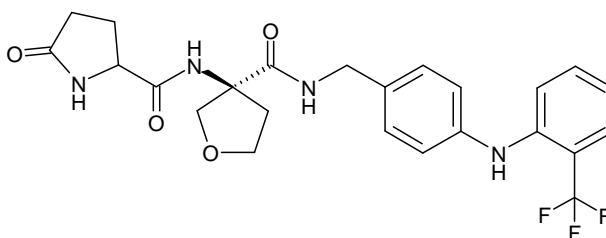
55c) N-(1-((5-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenilamino)piridin-2-il)metilcarbamoil)ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se obtuvo, a partir de 6-(aminometil)-N-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-amina (de 55b) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (490,87)

R<sub>t</sub>= 1,76 min                      método 2

Ejemplo 56:                      5-oxo-N-((S)-3-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoil)tetrahidrofuran-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



56a) (S)-fenetil-3-(terc.-butoxicarbonilamino)tetrahidrofuran-3-carboxilato

A una solución de 1,8 g (7,65 mmol) de (S)-fenetil 3-aminotetrahidrofuran-3-carboxilato (de 43a) en 30 mL de diclorometano se añadieron 2 g (9,18 mmol) de dicarbonato de di-terc.-butilo y 11,29 mL (9,18 mmol) de TEA. Se dejó agitar durante una noche a la temperatura ambiente y luego se añadieron de nuevo dicarbonato de di-terc.-butilo y 50 mg de dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se concentró en vacío hasta sequedad y el residuo se recogió en 50 mL de dioxano y se agitó durante 6 horas a 60°C. El disolvente se separó mediante destilación y el residuo se repartió entre éster etílico del ácido acético y solución de hidrógeno-sulfato de potasio 0,5 molar. La fase orgánica se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice con éter de petróleo/éster etílico del ácido acético en la relación 4:1.

Rendimiento:                      63% de la teoría

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>                      (335,39)

R<sub>t</sub>= 2,05 min                      método 1

56b) Ácido (S)-3-terc.-butoxicarbonilamino)tetrahidrofuran-3-carboxílico

A una solución de 1,5 g (4,47 mmol) de (S)-fenetil-3-(terc.-butoxicarbonilamino)tetrahidrofuran-3-carboxilato en 20 mL de etanol se añadieron 8,94 mL (17,89 mmol) de una lejía de sosa 2 molar. Se dejó agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente y luego se añadieron 8,94 mL (17,89 mmol) de ácido clorhídrico 2 molar. La tanda se concentró. el residuo se suspendió en etanol y las sales se filtraron con succión. El filtrado se liberó de disolvente y se continuó haciendo reaccionar en bruto.

Rendimiento:                      100% de la teoría

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>                      (231,25)

R<sub>t</sub>= 1,53 min                      método 1

56c) 3-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoil)tetrahidrofuran-3-ilcarbamato de (S)-terc.-butilo

Análogamente a la prescripción (1d) se obtuvo, a partir de N-4-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)anilina (de 4a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico (de 56b), el compuesto del título.

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>                      (479,49)

56d) (S)-3-amino-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)tetrahidrofuran-3-carboxamida

2 g (4,17 mmol) de 3-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencilcarbamoil)-tetrahidrofuran-3-ilcarbamato de (S)-terc.-butilo se agitaron en 15 mL de una mezcla 1:1 a base de diclorometano y ácido trifluoroacético durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en diclorometano, se basificó con lejía de sosa 4 molar y se añadió a un cartucho de separación de fases. El filtrado se liberó de

disolvente y el producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice con ciclohexano / éster etílico del ácido acético en la relación 1:1 y luego se cromatografió una segunda vez con diclorometano / metanol en la relación 9:1.

Rendimiento: 77% de la teoría

$C_{19}H_{20}F_3N_3O_2$  (379,38)

5  $R_t = 1,97$  min método 6

56e) (S)-5-oxo-N-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)encilcarbamoi)tetrahidrofuran-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

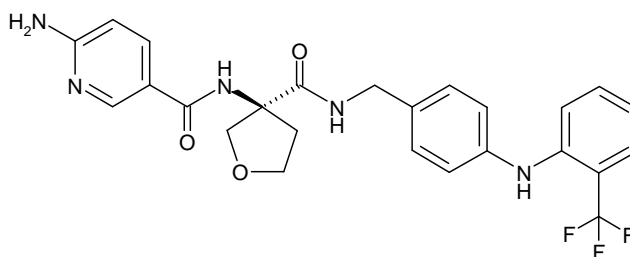
Análogamente a la prescripción (1d), partiendo de (S)-3-amino-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)encil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (de 56a) y ácido 5-oxopirrolidin-2-carboxílico, se preparó el compuesto del título.

10  $C_{24}H_{25}F_3N_4O_4$  (490,49)

$R_t = 1,84$  min método 5

Los Ejemplos 57 a 107 recogidos a continuación se prepararon análogamente a la prescripción de realización (1d) a partir de (S)-3-amino-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)encil)tetrahidrofuran-3-carboxamida y de los correspondientes ácidos.

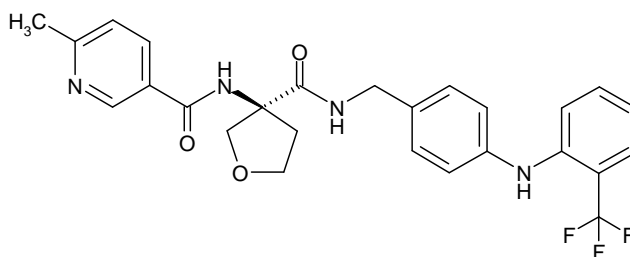
15 Ejemplo 57: (S)-6-amino-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-encilcarbamoi]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida



$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$  (499,5)

$R_t = 1,66$  min método 5

Ejemplo 58: (S)-6-metil-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-encilcarbamoi]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida

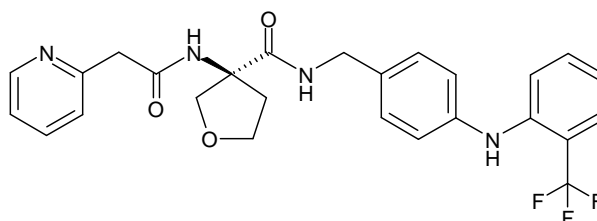


20

$C_{26}H_{25}F_3N_4O_3$  (498,5)

$R_t = 1,69$  min método 5

Ejemplo 59: 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-encilamida del ácido 3-(2-piridin-2-il-acetilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxílico



25

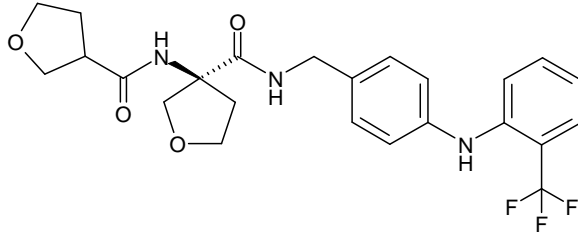
$C_{26}H_{25}F_3N_4O_3$  (498,5)

R<sub>t</sub>= 1,64 min

método 5

Ejemplo 60:

4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-[(tetrahidrofuran-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



5 C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

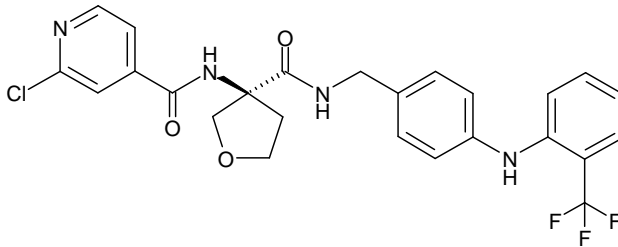
(477,5)

R<sub>t</sub>= 1,96 min

método 5

Ejemplo 61:

(S)-2-cloro-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-isonicotinamida



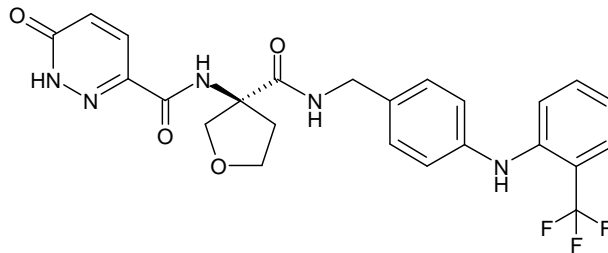
10 C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (518,9)

R<sub>t</sub>= 2,15 min

método 5

Ejemplo 62:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico



15 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

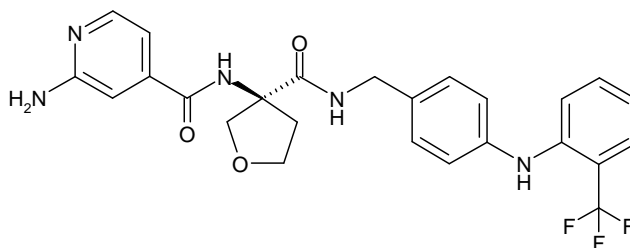
(501,5)

R<sub>t</sub>= 1,91 min

método 5

Ejemplo 63:

(S)-2-amino-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-isonicotinamida



20 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

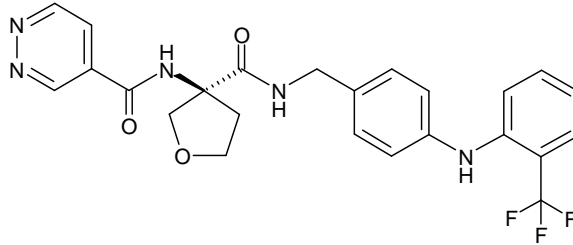
(499,5)



R<sub>t</sub>= 1,64 min

método 5

Ejemplo 64: {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-4-il)-amida del ácido (S)-piridazin-3-carboxílico



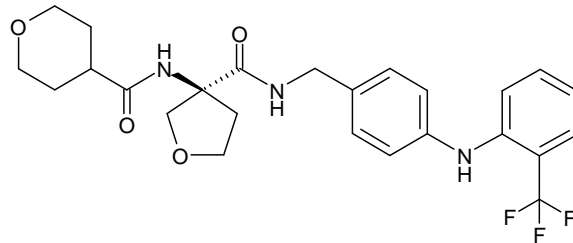
5 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

(485,5)

R<sub>t</sub>= 1,92 min

método 5

Ejemplo 65: {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-tetrahidropiran-4-carboxílico



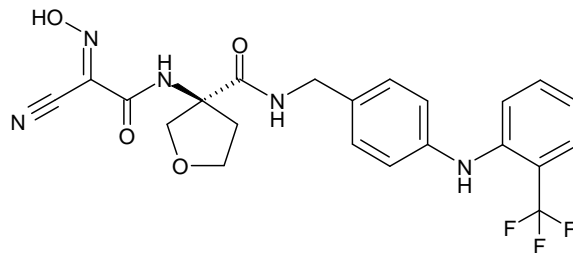
10 C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

(491,5)

R<sub>t</sub>= 1,97 min

método 5

Ejemplo 66: 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-(2-cian-2-hidroxiimino-acetilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxílico



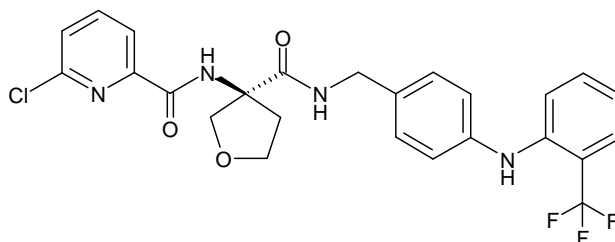
15 C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

(475,4)

R<sub>t</sub>= 2,07 min

método 5

Ejemplo 67: {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-6-cloropiridin-2-carboxílico

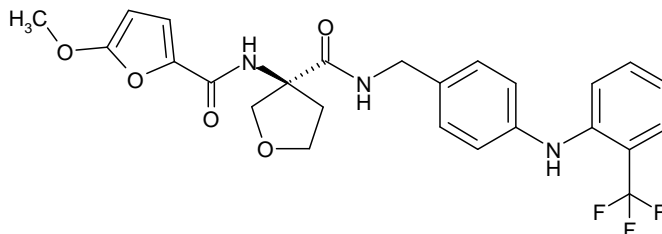


20 C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (518,9)

R<sub>t</sub>= 2,25 min

método 5

Ejemplo 68: {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-5-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-5-metoxi-furan-2-carboxílico



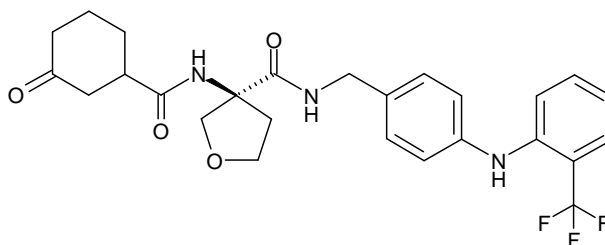
5 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

(503,5)

R<sub>t</sub>= 2,12 min

método 5

Ejemplo 69: 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-[(3-oxo-ciclohexanocarbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



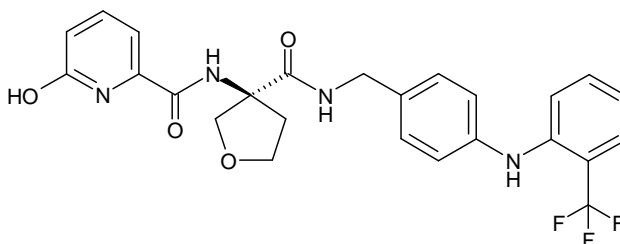
10 C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

(503,5)

R<sub>t</sub>= 2,00 min

método 5

Ejemplo 70: {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-hidroxi-piridin-2-carboxílico



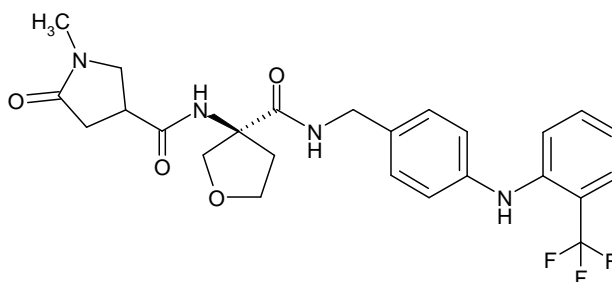
15 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

(500,5)

R<sub>t</sub>= 1,94 min

método 5

Ejemplo 71: {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico



C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

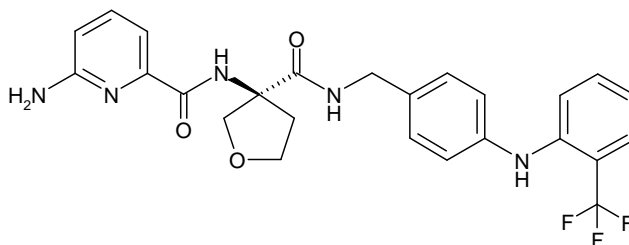
(504,5)

R<sub>t</sub>= 1,85 min

método 5

Ejemplo 72:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-6-amino-piridin-2-carboxílico



5

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

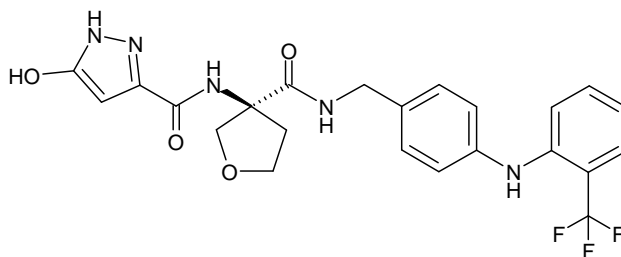
(499,5)

R<sub>t</sub>= 1,72 min

método 5

Ejemplo 73:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico



10

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

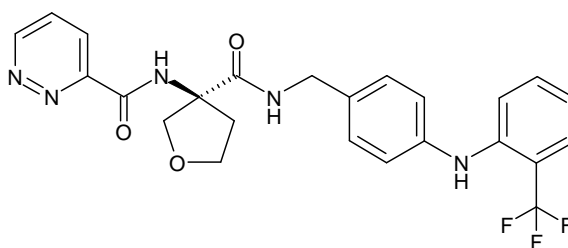
(489,5)

R<sub>t</sub>= 1,89 min

método 5

Ejemplo 74:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-piridazin-3-carboxílico



15

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

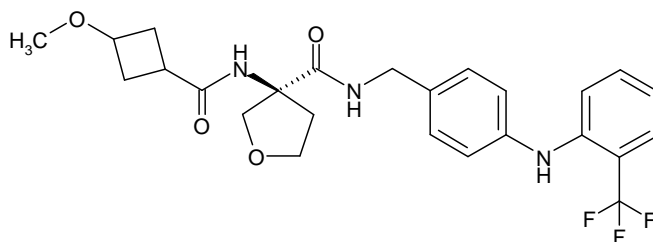
(485,5)

R<sub>t</sub>= 2,02 min

método 5

Ejemplo 75:

4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-[(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



20

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

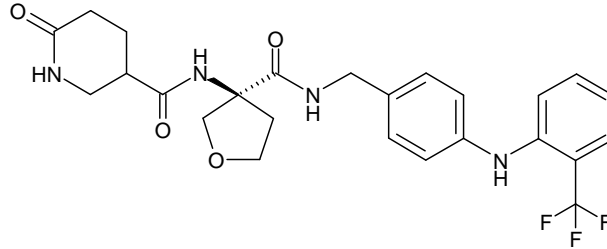
(491,5)

R<sub>t</sub>= 2,02 min

método 5

Ejemplo 76:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-piperidin-3-carboxílico



5

C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

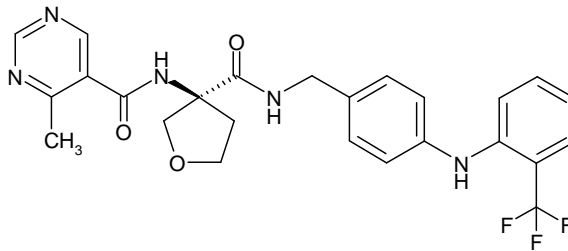
(504,5)

R<sub>t</sub>= 1,81 min

método 5

Ejemplo 77:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-4-metil-pirimidin-5-carboxílico



10

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

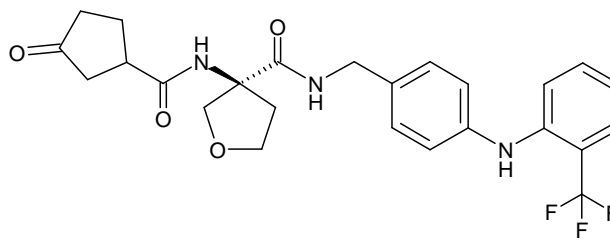
(499,5)

R<sub>t</sub>= 1,96 min

método 5

Ejemplo 78:

4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-[(3-oxo-ciclopentanocarbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



15

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

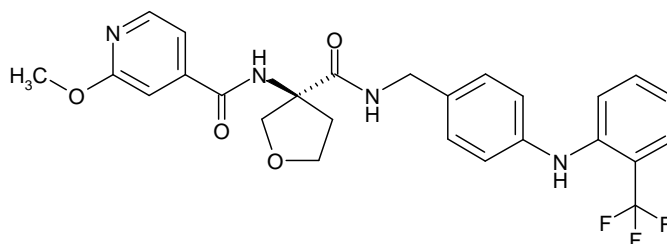
(489,5)

R<sub>t</sub>= 1,97 min

método 5

Ejemplo 79:

(S)-2-metoxi-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-isonicotinamida



20

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

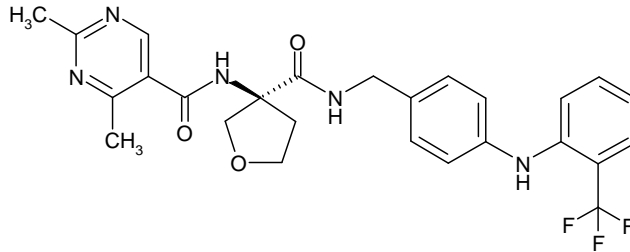
(514,5)

R<sub>t</sub>= 2,11 min

método 5

Ejemplo 80:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2,4-dimetil-pirimidin-5-carboxílico



5

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

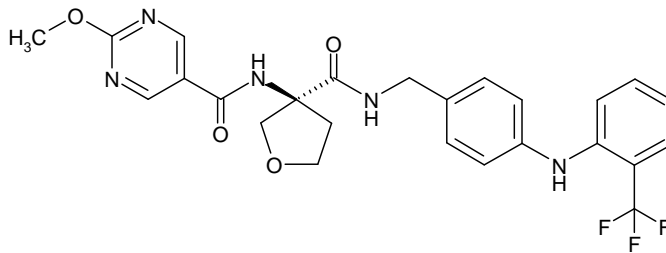
(513,5)

R<sub>t</sub>= 1,95 min

método 5

Ejemplo 81:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico



10

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

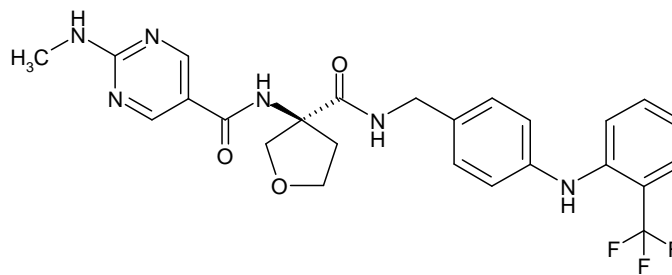
(515,5)

R<sub>t</sub>= 2,04 min

método 5

Ejemplo 82:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico



15

C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

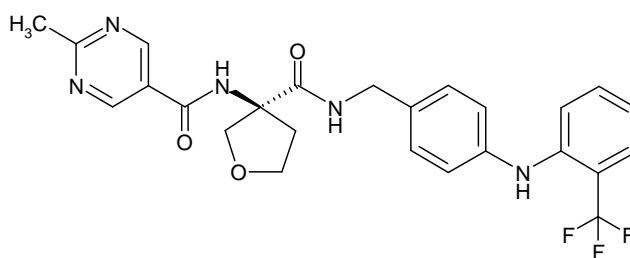
(514,5)

R<sub>t</sub>= 1,91 min

método 5

Ejemplo 83:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

(499,5)

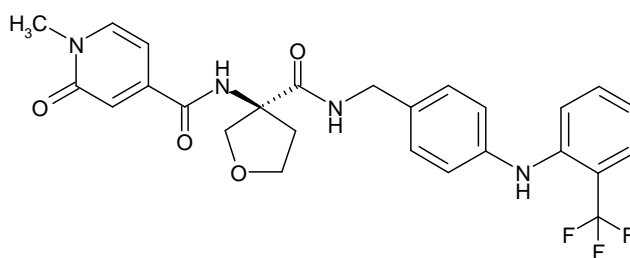
R<sub>t</sub>= 1,97 min

método 5

Ejemplo 84:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico

5

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

(514,5)

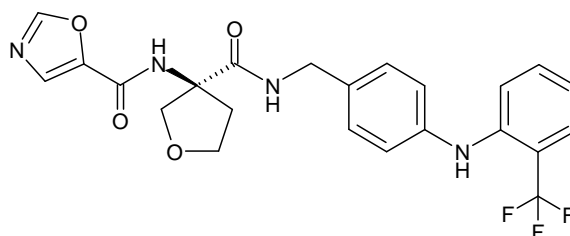
R<sub>t</sub>= 1,90 min

método 5

Ejemplo 85:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-oxazol-5-carboxílico

10

C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

(474,4)

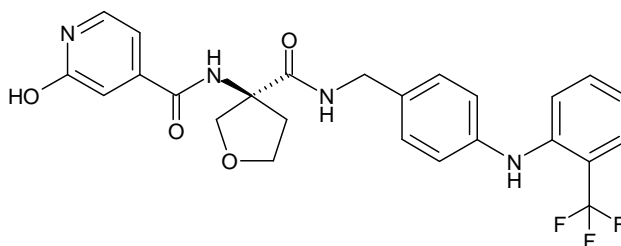
R<sub>t</sub>= 1,97 min

método 5

Ejemplo 86:

(S)-2-hidroxi-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-isonicotinamida

15

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

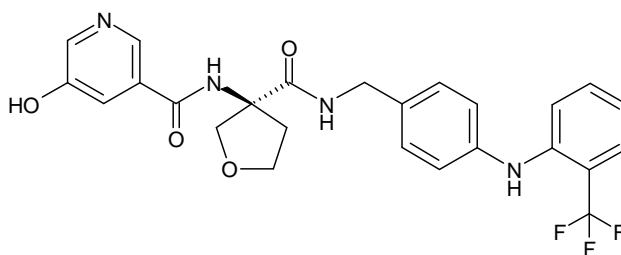
(500,5)

R<sub>t</sub>= 1,85 min

método 5

Ejemplo 87:

(S)-5-hidroxi-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida



$C_{25}H_{23}F_3N_4O_4$

(500,5)

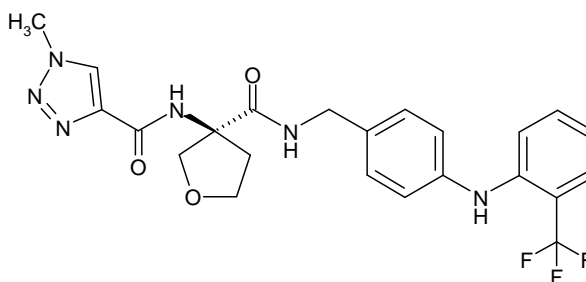
$R_t = 1,72$  min

método 5

Ejemplo 88:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

5



$C_{23}H_{23}F_3N_6O_3$

(488,5)

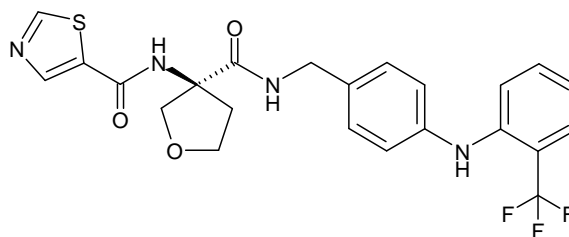
$R_t = 1,99$  min

método 5

Ejemplo 89:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-tiazol-5-carboxílico

10



$C_{23}H_{21}F_3N_4O_3S$

(490,5)

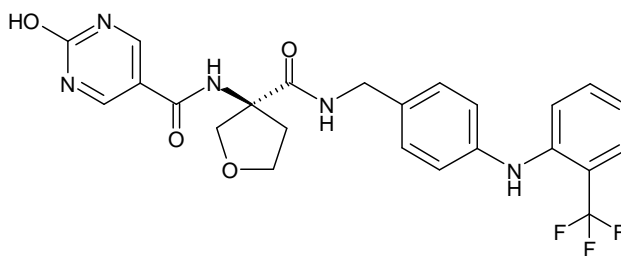
$R_t = 2,01$  min

método 5

Ejemplo 90:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-hidroxi-pirimidin-5-carboxílico

15



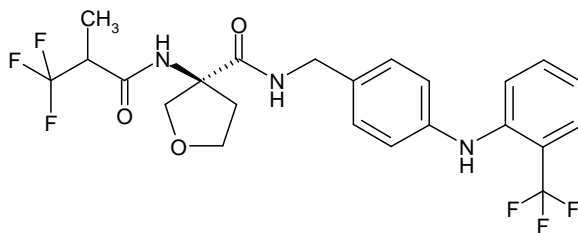
$C_{24}H_{22}F_3N_5O_4$

(501,5)

$R_t = 1,79$  min

método 5

**Ejemplo 91:** 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-(3,3,3-trifluoro-2-metil-propionilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxílico



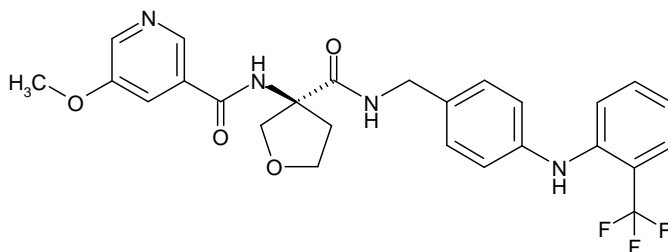
$C_{23}H_{23}F_6N_3O_3$

(503,4)

5  $R_t = 2,18$  min

método 5

**Ejemplo 92:** (S)-5-metoxi-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida



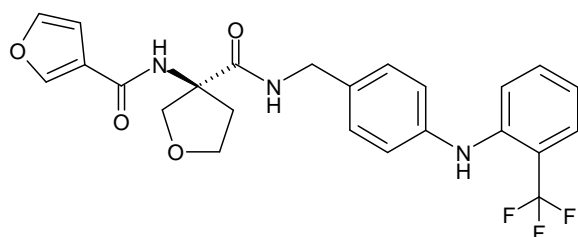
$C_{26}H_{25}F_3N_4O_4$

(514,5)

$R_t = 1,85$  min

método 5

10 **Ejemplo 93:** {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-furan-3-carboxílico



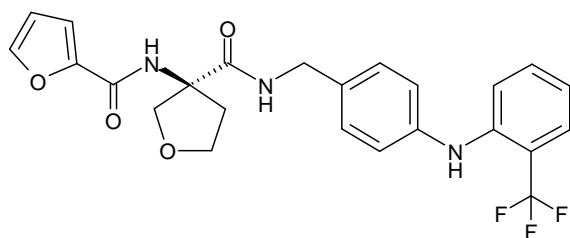
$C_{24}H_{22}F_3N_3O_4$

(473,4)

$R_t = 2,09$  min

método 5

15 **Ejemplo 94:** {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-furan-2-carboxílico



$C_{24}H_{22}F_3N_3O_4$

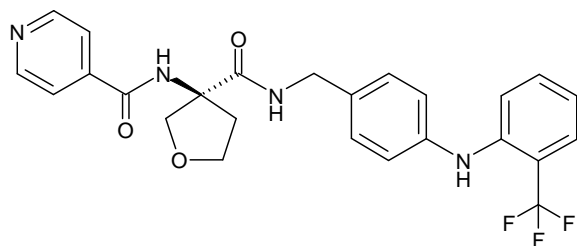
(473,4)

$R_t = 2,08$  min

método 5

20 **Ejemplo 95:** (S)-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-isonicotinamida





$C_{25}H_{23}F_3N_4O_3$

(484,5)

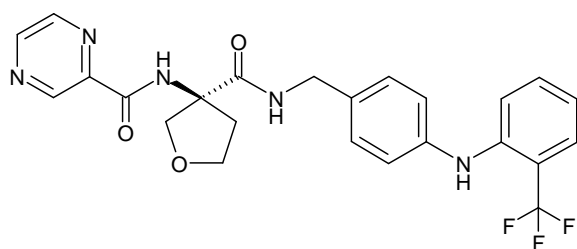
$R_t = 1,71$  min

método 5

Ejemplo 96:

{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-pirazin-2-carboxílico

5



$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$

(485,5)

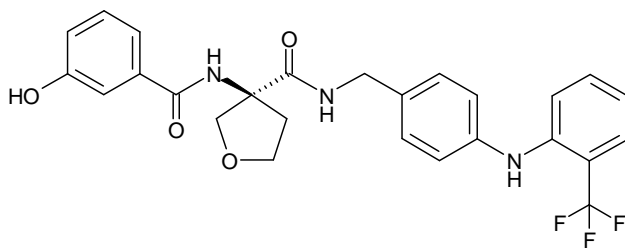
$R_t = 2,06$  min

método 5

Ejemplo 97:

4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-(3-hidroxi-benzoilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

10



$C_{26}H_{24}F_3N_3O_4$

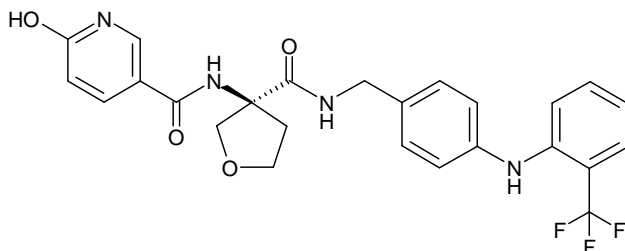
(499,5)

$R_t = 2,03$  min

método 5

Ejemplo 98:

(S)-6-hidroxi-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida



15

$C_{25}H_{23}F_3N_4O_4$

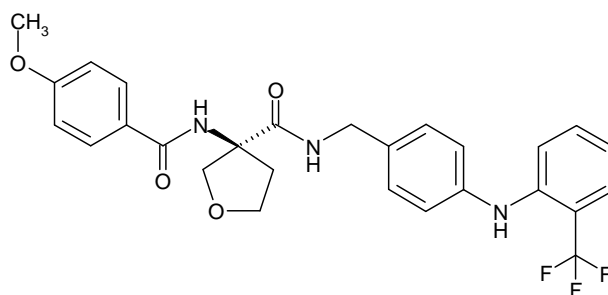
(500,5)

$R_t = 1,84$  min

método 5

Ejemplo 99:

4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-(4-metoxi-benzoilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxílico



C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

(513,5)

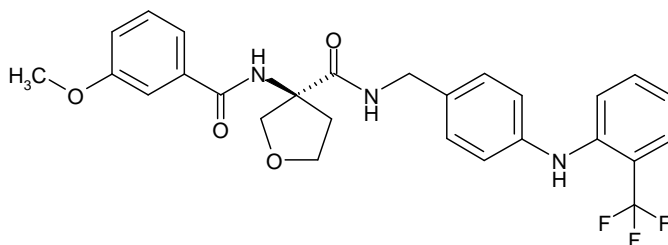
R<sub>t</sub>= 2,16 min

método 5

5

Ejemplo 100:

4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-(3-metoxi-benzoilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxílico



C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

(513,5)

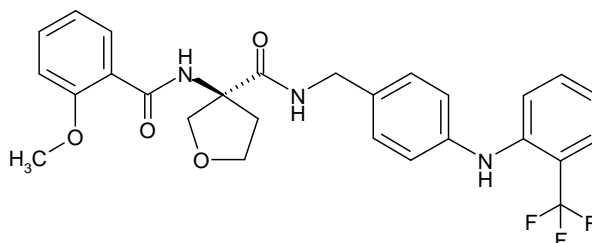
R<sub>t</sub>= 2,18 min

método 5

10

Ejemplo 101:

4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-(2-metoxi-benzoilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxílico



C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

(513,5)

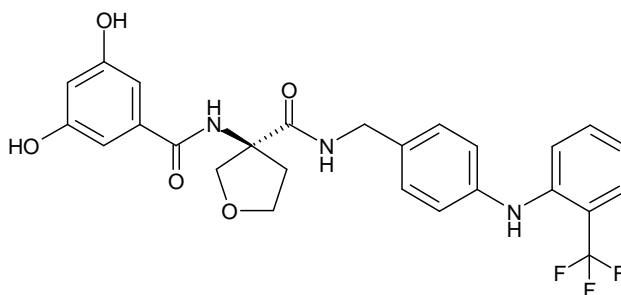
R<sub>t</sub>= 2,22 min

método 5

15

Ejemplo 102:

4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-(3,5-dihidroxi-benzoilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxílico



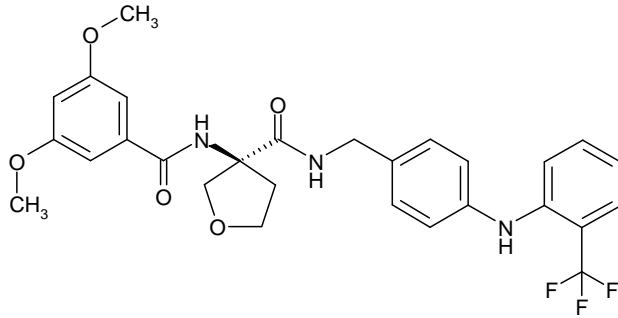
C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

(515,5)

R<sub>t</sub>= 1,93 min

método 5

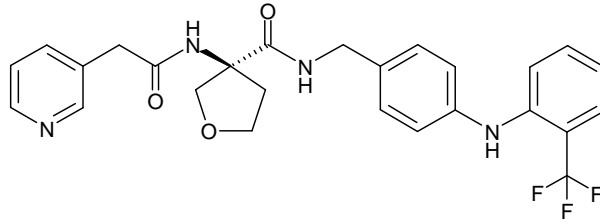
Ejemplo 103: 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-(3,5-dimetoxi-benzoilamino)-tetrahydrofuran-3-carboxílico



$C_{28}H_{28}F_3N_3O_5$  (543,5)

5  $R_t = 2,20$  min método 5

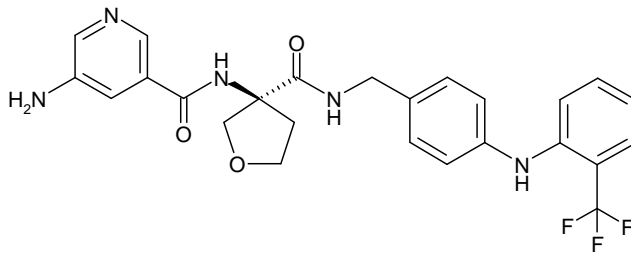
Ejemplo 104: 4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamida del ácido (S)-3-(2-piridin-3-il-acetilamino)-tetrahydrofuran-3-carboxílico



$C_{26}H_{25}F_3N_4O_3$  (498,5)

10  $R_t = 1,64$  min método 5

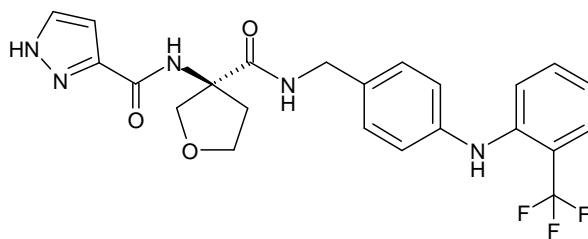
Ejemplo 105: (S)-5-amino-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahydrofuran-3-il}-nicotinamida



$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$  (499,5)

$R_t = 1,65$  min método 5

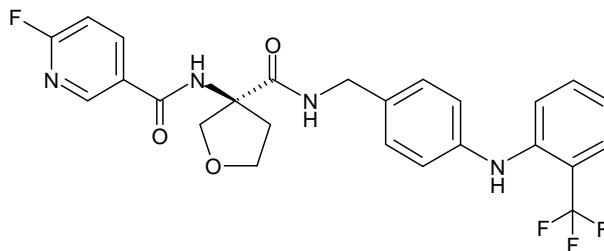
15 Ejemplo 106: {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahydrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-1H-pirazol-3-carboxílico



$C_{23}H_{22}F_3N_5O_3$  (473,5)

$R_t = 1,96$  min método 5

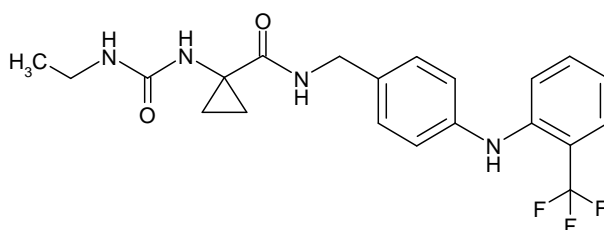
Ejemplo 107: (S)-6-fluoro-N-{3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoi]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida



$C_{25}H_{22}F_4N_4O_3$  (502,5)

$R_t = 2,10$  min método 5

5 Ejemplo 108: 1-(3-etilureido)-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)ciclopropan-carboxamida



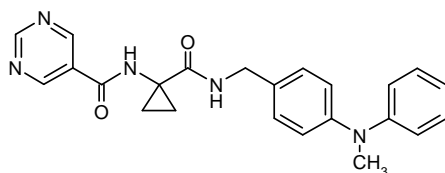
Una solución de 55 mg (0,16 mmol) de 1-amin-N-(4-(2-(trifluorometil)fenilamino)bencil)ciclopropan-carboxamida (de 5a) en 2 mL de diclorometano se combinó con 68  $\mu$ L (0,49 mmol) de TEA y 16  $\mu$ L (0,2 mmol) de isocianato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió otras tres veces isocianato de etilo y se continuó agitando a la temperatura ambiente o a 60°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío hasta sequedad y se purificó a través de una RP-HPLC-MS con gradiente de agente eluyente (agua/acetonitrilo = 1:1 a 1:20 + ácido trifluoroacético al 0,1%).

Rendimiento: 79% de la teoría

$C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$  (420,43)

15  $R_t = 2,27$  min método 5

Ejemplo 109: N-(1-(4-(metilfenil)amino)bencilcarbamoi)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



109a) 4-(aminometil)-N-metil-N-fenilanilina

20 Análogamente a la prescripción (1c), a partir de N-metil-anilina y 4-fluorobenzonitrilo se preparó el compuesto del título.

$C_{14}H_{16}N_2$  (212,3)

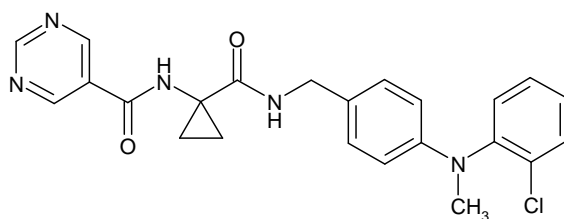
109b) N-(1-(4-(metilfenil)amino)bencilcarbamoi)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, partiendo de 4-(aminometil)-N-metil-N-fenilanilina (de 109a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropan-carboxílico (de 1b), el compuesto del título.

25  $C_{23}H_{23}N_5O_2$  (401,47)

$R_t = 2,87$  min método 5

Ejemplo 110: N-(1-(4-((2-clorofenil)(metil)amino)bencilcarbamoi)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

110a) N-(4-(aminometil)fenil)-2-cloro-N-metilaniлина

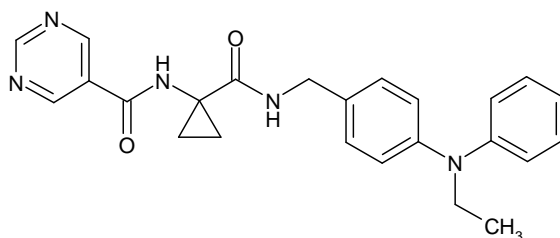
Análogamente al Ejemplo (1c) se preparó, partiendo de 2-cloro-N-metilaniлина y 4-fluorobenzonitrilo, el compuesto del título.

5  $C_{14}H_{15}ClN_2$  (246,74)110b) N-(1-(4-((2-clorofenil)metil)amino)encilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente al Ejemplo (1d) se preparó, partiendo de N-(4-(aminometil)fenil)-2-cloro-N-metilaniлина (de 110a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropan-carboxílico (de 1b), el compuesto del título.

 $C_{23}H_{22}ClN_5O_2$  (435,91)10  $R_t = 2,23$  min método 11

Ejemplo 111: N-(1-(4-(etil(fenil)amino)encilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

111a) 4-(aminometil)-N-etil-N-fenilaniлина

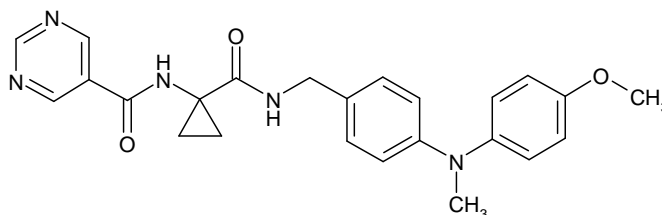
15 Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de N-etilaniлина y 4-fluorobenzonitrilo, el compuesto del título.

 $C_{15}H_{18}N_2$  (226,32)111b) N-(1-(4-(etil(fenil)amino)encilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de 4-(aminometil)-N-etil-N-fenilaniлина (de 111a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropan-carboxílico (de 1b), el compuesto del título.

20  $C_{24}H_{25}N_5O_2$  (415,49) $R_t = 2,26$  min método 11

Ejemplo 112: N-(1-(4-((4-metoxifenil)(metil)amino)encilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

25 112a) 4-(aminometil)-N-(4-metoxifenil)-N-metilaniлина

Análogamente a la prescripción (1c) se preparó, partiendo de 4-metoxi-N-metilaniлина y 3-fluoro-benzonitrilo, con empleo de níquel Raney, el compuesto del título.

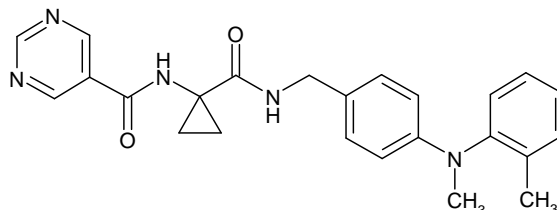
C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (242,32)

112b) N-(1-(4-((4-metoxifenil)(metil)amino)bencilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Análogamente a la prescripción (1d) se obtuvo, partiendo de 4-(aminometil)-N-(4-metoxifenil)-N-metilanilina (de 112a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

5 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (431,49)  
R<sub>t</sub>= 2,13 min método 11

Ejemplo 113: N-(1-(4-(metil(o-tolil)amino)bencilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



113a) N-(4-(aminometil)fenil)-2-cloro-N-metilanilina

10 Análogamente a la prescripción (1c) se hicieron reaccionar N-metil-o-toluidina y 4-fluorobenzonitrilo, con empleo de níquel Raney, para dar el compuesto del título.

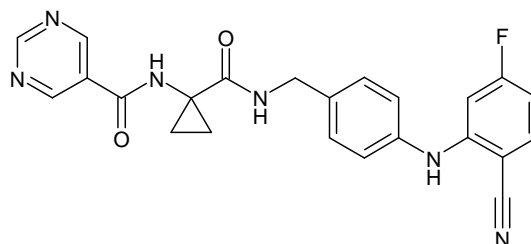
C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (226,32)

113b) N-(1-(4-(metil(o-tolil)amino)bencilcarbamoil)ciclopropil)amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

15 Análogamente a la prescripción (1d) se preparó, a partir de N-4-(aminometil)fenil)-2-cloro-N-metilanilina (de 113a) y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico (de 1b), el compuesto del título.

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (415,49)  
R<sub>t</sub>= 2,26 min método 11

Ejemplo 114: {1-[4-(2-cian-5-fluoro-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



20 114a) Éster terc.-butílico del ácido [4-(2-cian-5-fluoro-fenilamino)-bencil]-carbámico

Preparación en analogía a la prescripción (55a), a partir de 2-bromo-4-fluoro-benzonitrilo y éster terc.-butílico del ácido (4-amino-bencil)-carbámico.

Rendimiento: 60% de la teoría

25 C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (341,38)  
R<sub>t</sub>= 2,65 min método 12

114b) Di-trifluoroacetato de 2-(4-aminometil-fenilamino)-4-fluoro-benzonitrilo

92 mg (0,27 mmol) de éster terc.-butílico del ácido [4-(2-cian-5-fluoro-fenilamino)-bencil]-carbámico se agitaron en 1 mL de ácido trifluoroacético y 5 mL de diclorometano durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad.

30 Rendimiento: 96% del teórico

$C_{14}H_{12}FN_3 \cdot 2 C_2HF_3O_2$  (469,31)

$R_t = 1,41$  min método 12

114c) {1-[4-(2-cian-5-fluoro-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

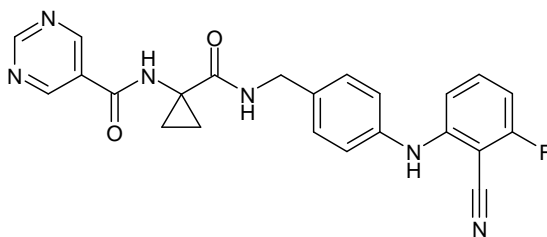
5 A una solución de 54 mg (0,26 mmol) de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico en 5 mL de DMF se añadieron 83 mg (0,21 mmol) de TBTU, 146  $\mu$ L (1,0 mmol) de trietilamina y 122 mg (0,21 mmol) de di-trifluoroacetato de 2-(4-aminometil-fenilamino)-4-fluoro-benzonitrilo. Se dejó agitar durante una noche a la temperatura ambiente y luego se separaron por destilación los disolventes en vacío. El residuo se purificó por cromatografía (RP con gradiente de agente eluyente, acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1%).

Rendimiento: 69% de la teoría

10  $C_{23}H_{19}FN_6O_2$  (430,44)

$R_t = 1,91$  min método 12

Ejemplo 115: {1-[4-(2-cian-3-fluoro-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



15 115a) Éster terc.-butílico del ácido 4-(2-cian-3-fluoro-fenilamino)-bencil]-carbámico

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-bromo-6-fluoro-benzonitrilo y éster terc.-butílico del ácido (4-amino-bencil)-carbámico, análogamente a la prescripción (55a).

$C_{19}H_{20}FN_3O_2$  (341,38)

$R_t = 2,65$  min método 12

20 115b) Di-trifluoroacetato de 2-(4-aminometil-fenilamino)-6-fluoro-benzonitrilo

A partir de éster terc.-butílico del ácido [4-(2-cian-3-fluoro-fenilamino)-bencil]carbámico se preparó el compuesto del título análogamente a la prescripción (114b).

$C_{14}H_{12}FN_3 \cdot 2 C_2HF_3O_2$  (469,31)

$R_t = 1,46$  min método 12

25 115c) {1-[4-(2-cian-3-fluoro-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

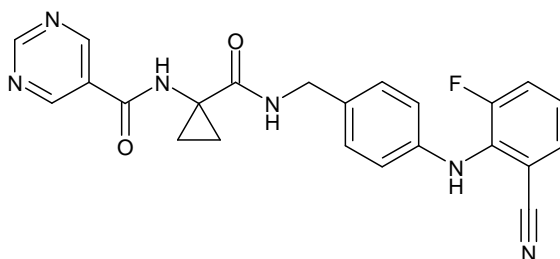
El compuesto del título se obtuvo análogamente a la prescripción (114c) a partir de di-trifluoroacetato de 2-(4-aminometil-fenilamino)-6-fluoro-benzonitrilo y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico.

Rendimiento: 44% del teórico

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$  (430,44)

30  $R_t = 1,94$  min método 12

Ejemplo 116: {1-[4-(2-cian-6-fluoro-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

116a) Éster terc.-butílico del ácido [4-(2-cian-6-fluoro-fenilamino)-bencil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-3-fluoro-benzonitrilo y éster terc.-butílico del ácido (4-amino-bencil)-carbámico, según la prescripción (55a).

5  $C_{19}H_{20}FN_3O_2$  (341,38)  
 $R_t = 2,50$  min método 12

116b) Di-trifluoroacetato de 2-(4-aminometil-fenilamino)-3-fluoro-benzonitrilo

Preparación del compuesto del título a partir de éster terc.-butílico del ácido [4-(2-cian-6-fluoro-fenilamino)-bencil]carbámico, análogamente a la prescripción (114b).

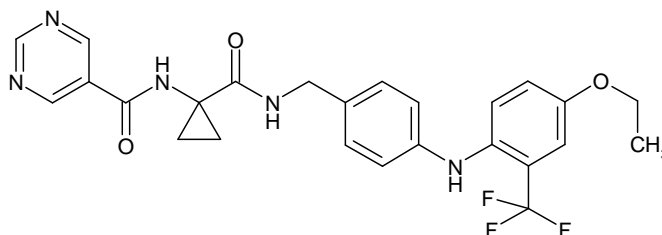
10  $C_{14}H_{12}FN_3 \cdot 2 C_2HF_3O_2$  (469,31)  
 $R_t = 1,27$  min método 12

116c) {1-[4-(2-cian-6-fluoro-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó análogamente a la prescripción (114c) a partir de di-trifluoroacetato de 2-(4-aminometil-fenilamino)-3-fluoro-benzonitrilo y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico.

15  $C_{23}H_{19}FN_6O_2$  (430,44)  
 $R_t = 1,78$  min método 12

Ejemplo 117: {1-[4-(4-etoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

20 117a) 4-(4-etoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-benzonitrilo

276 mg (2,28 mmol) de 4-fluoro-benzonitrilo y 550 mg (2,28 mmol) de hidrocloreto de 4-etoxi-2-trifluorometil-fenilamina se disolvieron en 10 mL de DMSO y, bajo enfriamiento con hielo, se mezclaron con 639 mg (5,69 mmol) de terc.-butilato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/éster etílico del ácido acético = 9:1).

Rendimiento: 20% del teórico

$C_{16}H_{13}F_3N_2O$  (306,28)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 307$

117b) (4-aminometil-fenil)-(4-etoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina

30 140 mg (0,46 mmol) de 4-(4-etoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-benzonitrilo en 10 mL de amoniaco metanólico se hidrogenaron, con níquel Raney como catalizador, a una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm<sup>2</sup>. Se separó por filtración el catalizador y el filtrado se liberó de disolvente.



$C_{16}H_{17}F_3N_2O$  (310,31)

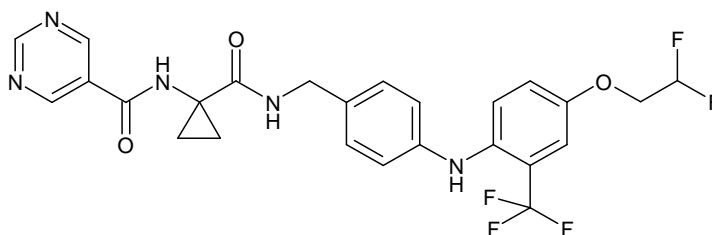
117c) {1-[4-(4-etoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

5 Ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico y (4-aminometil-fenil)-(4-etoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (1d). Al término de la reacción el disolvente se separó por destilación y el residuo se mezcló con éster etílico del ácido acético, se extrajo con solución de hidrógeno-carbonato de sodio y se secó con sulfato de sodio. La solución se concentró en vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (diclorometano/etanol = 19:1).

$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$  (499,49)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 500$

10 Ejemplo 118: Hidrocloruro de (1-[4-[4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-trifluorometil-fenilamino]-bencilcarbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



118a) 4-[4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-trifluorometil-fenilamino]-benzonitrilo

15 El compuesto del título se obtuvo en analogía a la prescripción (117a), a partir de 4-fluoro-benzonitrilo y 4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-trifluorometil-fenilamina.

Rendimiento: 32% de la teoría

$C_{16}H_{11}F_5N_2O$  (342,26)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 343$

118b) (4-aminometil-fenil)-[4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-trifluorometil-fenil]-amina

20 El compuesto del título se preparó de forma análoga a la prescripción (117b), a partir de 4-[4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-trifluorometil-fenilamino]-benzonitrilo.

$C_{16}H_{15}F_5N_2O$  (346,30)

Espectroscopía de masas  $[M+H-NH_3]^+ = 330$

25 118c) Hidrocloruro de (1-[4-[4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-trifluorometil-fenilamino]-bencilcarbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

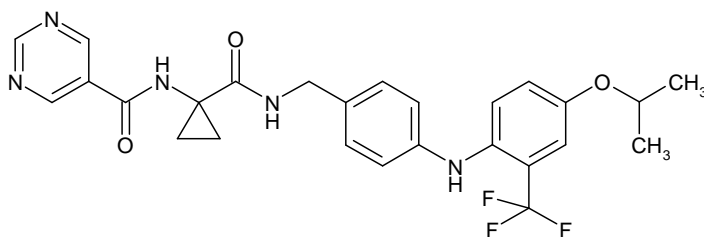
30 (4-aminometil-fenil)-[4-(2,2-difluoro-etoxi)-2-trifluorometil-fenil]-amina y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (1d). La mezcla de reacción se purificó, a continuación, por cromatografía (RP, acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0,15%). Las fracciones con contenido en producto se concentraron, se alcalinizaron con solución acuosa de amoníaco y se extrajeron con éster etílico del ácido acético. A continuación, se concentraron las fases orgánicas, el residuo se disolvió en éster etílico del ácido acético, con ácido clorhídrico se ajustó a un valor del pH ácido y el disolvente se separó por destilación.

Rendimiento: 56% de la teoría

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3 \cdot HCl$  (571,93)

$R_t = 3,96$  min método 10

35 Ejemplo 119: {1-[4-(4-isopropoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

119a) 4-(4-isopropoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-benzonitrilo

Preparación análoga a la prescripción (117a), a partir de 4-fluoro-benzonitrilo y 4-isopropoxi-2-trifluorometil-fenilamina.

5 Rendimiento: 37% del teórico

$C_{17}H_{15}F_3N_2O$  (320,31)

Espectroscopía de masas  $[M+H]^+ = 321$

119b) (4-aminometil-fenil)-(4-isopropoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina

10 El compuesto del título se obtuvo según la prescripción (117b), a partir de 4-(4-isopropoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-benzonitrilo.

$C_{17}H_{19}F_3N_2O$  (324,34)

Espectroscopía de masas  $[M+H-NH_3]^+ = 308$

119c) {1-[4-(4-isopropoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

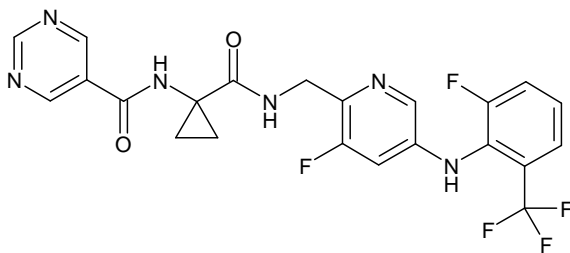
15 (4-aminometil-fenil)-(4-isopropoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (1d). Después de la purificación cromatográfica (RP, acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0,15%) de la mezcla de reacción se preparó el hidrocloreuro tal como se describe en la prescripción (118c).

Rendimiento: 28% del teórico

20  $C_{26}H_{26}F_3N_5O_3 \cdot HCl$  (549,97)

$R_t = 2,72$  min método 14

Ejemplo 120: (1-[[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

25 120a) 3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo

A una solución de 6,00 g (42,8 mmol) de 3,5-difluoro-piridin-2-carbonitrilo y 7,67 g (42,8 mmol) de 2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamina en 240 mL de DMSO se añadieron, bajo enfriamiento con hielo, 7,21 g (64,2 mmol) de terc.-butilato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente, se combinó con agua y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo con éster etílico del ácido acético al 0-15%).

30

120b) (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amina

3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo se hidrogenó análogamente a la prescripción (1c). El producto obtenido se siguió haciendo reaccionar directamente.

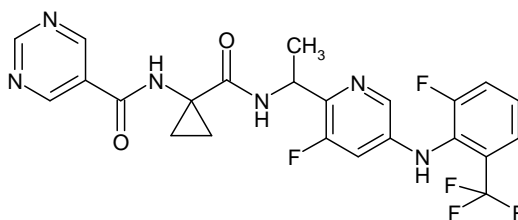
120c) 1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

(6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)amina y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (1d). Para el tratamiento, el disolvente se separó por destilación. A continuación, el residuo se mezcló con agua, se alcalinizó con solución de carbonato de potasio y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto remanente se purificó por cromatografía.

$C_{22}H_{17}F_5N_6O_2$  (492,40)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 493$

10 Ejemplo 121: (1-{1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



121a) 1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]carbonitrilo

15 A 12 mL de una solución 3 molar de bromuro de metilmagnesio en 50 mL de dietiléter se añadió gota a gota, a  $-25^{\circ}C$ , una solución de 2,70 g (9,02 mmol) de (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amina en 50 mL de dietiléter. La mezcla de reacción se calentó hasta  $5^{\circ}C$  y luego se mezcló, bajo enfriamiento, con ácido clorhídrico acuoso 1 molar. A continuación, se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se empleó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

$C_{14}H_9F_5N_2O$  (316,23)

20 Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 317$

121b) 1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]etanon-oxima

25 1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanona se hizo reaccionar análogamente a la prescripción (40c). Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentró, se combinó con agua y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Se lavaron con solución de cloruro de sodio las fases orgánicas reunidas y se secaron con sulfato de sodio. Después de separar por destilación el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano con metanol al 2-6%).

$C_{14}H_{10}F_5N_3O$  (331,24)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 332$

121c) 6-(1-amino-etil)-5-fluoro-piridin-3-il)-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amina

30 La reacción de 1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanon-oxima tuvo lugar de forma análoga a la prescripción (40d). El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, éster etílico del ácido acético con metanol al 0-10%/amoníaco = 9:1).

$C_{14}H_{12}F_5N_3$  (317,26)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 318$

35 121d) 1-({1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

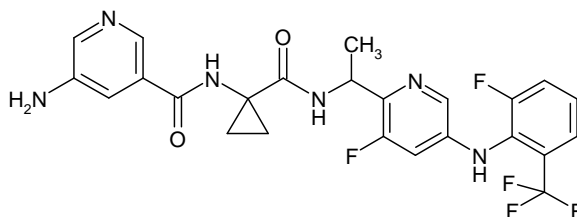
40 6-[(1-amino-etil)-5-fluoro-piridin-3-il)-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amina y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (1d). Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentró y se alcalinizó con solución de carbonato de potasio. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice y las fracciones con contenido en producto se liberaron de disolvente. Se obtuvo el hidrocloreto, al disolver el residuo en algo de éster etílico del ácido acético y al mezclarlo con ácido clorhídrico etéreo.

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2 \cdot 2 HCl$  (579,35)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 507$

Los enantiómeros (R) y (S) del Ejemplo 121 se obtuvieron mediante HPLC quiral (SFC) a partir del compuesto racémico (columna: Daicel AD-H, 250 x 20 mm, agente eluyente: 80% de dióxido de carbono supercrítico y 20% de isopropanol con dietilamina al 0,2%, caudal: 70 mL/min).

Ejemplo 122: 5-amino-N-(1-{1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-nicotinamida



122a) Éster terc.-butílico del ácido (1-{1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-carbámico

Ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico y 6-(1-amino-etil)-5-fluoro-piridin-3-il)-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amina se hicieron reaccionar y se trataron como se describe en la prescripción (121d). En la subsiguiente purificación cromatográfica se utilizó una columna de gel de sílice (éter de petróleo con éster etílico del ácido acético al 30-50%).

122b) {1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico

400 mg (0,80 mmol) de éster terc.-butílico del ácido (1-{1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-carbámico en 10 mL de diclorometano se mezclaron con 3 mL de ácido clorhídrico 4 molar en dioxano y se agitaron durante dos horas a la temperatura ambiente. A continuación, los disolventes se separaron por destilación. El residuo se siguió haciendo reaccionar directamente.

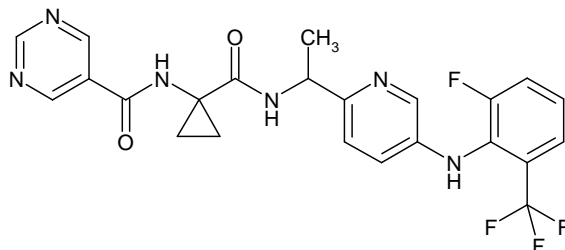
122c) 5-amino-N-(1-{1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-nicotinamida

Dihidrocloreto de {1-[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico y ácido 5-amino-nicotínico se hicieron reaccionar y se trataron tal como se describe en la prescripción (121d). En el caso de la purificación cromatográfica sobre gel de sílice se utilizó diclorometano con metanol al 0-15% para la elución.

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_2 \cdot 2 HCl$  (593,38)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 521$

Ejemplo 123: N-(1-{1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)piridin-2-il]etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



123a) 1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanona

Se dispusieron 39,7 mL de una solución 1,4 molar de bromuro de metilmagnesio en tolueno/THF (3:1) y 200 mL de dietiléter y se enfriaron hasta -30°C. A continuación, se añadieron gota a gota 3,90 g (13,9 mmol) de 5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo en 100 mL de dietiléter, y la mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche bajo calentamiento hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combinó con ácido

clorhídrico acuoso 1 molar y se agitó durante algún tiempo. A continuación, se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se empleó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

$C_{14}H_{10}F_4N_2O_2$  (298,24)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+$  = 299

5 123b) 1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanon-oxima

1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanona se hizo reaccionar y se trató análogamente a la prescripción (121b). En la subsiguiente cromatografía en columna sobre gel de sílice se eluyó con diclorometano/etanol 50:1.

$C_{14}H_{11}F_4N_3O$  (313,25)

10 123c) [6-(1-amino-etil)-piridin-3-il]-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amina

1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanon-oxima se hidrogena análogamente a la prescripción (40d). El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, diclorometano con 2 a 5% de metanol/amoniaco 10:1).

$C_{14}H_{13}F_4N_3$  (299,27)

15  $R_t$  = 2,76 min método 7

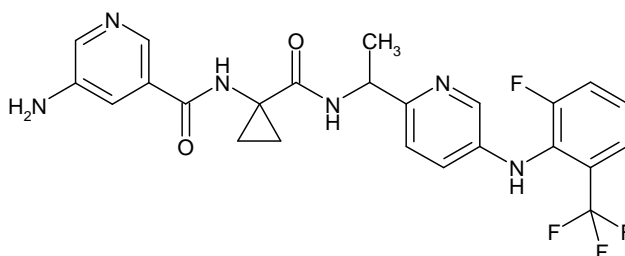
123d) (1-{1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)piridin-2-il]etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

20 [6-[(1-amino-etil)-5-fluoro-piridin-3-il]-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)amina y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (1d). Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentró, se combinó éster etílico del ácido acético y se lavó con solución de hidrógeno-carbonato de sodio. A continuación, se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano/etanol = 50:1).

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$  (488,44)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+$  = 489

25 Ejemplo 124: 5-amino-N-(1-{1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]etilcarbamoil}-ciclopropil)-nicotinamida



124a) Éster terc.-butílico del ácido (1-{1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-carbámico

30 Ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-ciclopropancarboxílico y [6-(1-amino-etil)-piridin-3-il]-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amina se hicieron reaccionar y se trataron como se describe en la prescripción (123d). El producto bruto se empleó sin purificación por cromatografía en columna en la siguiente reacción.

$C_{23}H_{26}F_4N_4O_3$  (482,47)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+$  = 483

35 124b) Hidrocloreto de {1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico

Reacción de éster terc.-butílico del ácido (1-{1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-carbámico, análogamente a la prescripción (122b).

$C_{18}H_{18}F_4N_4O \cdot HCl$  (418,82)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 383$

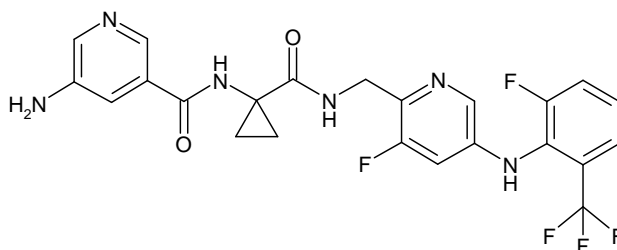
124c) 5-amino-N-(1-{1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etil-carbamoil}-ciclopropil)-nicotinamida

5 Hidrocloruro de {1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico y ácido 5-aminonicotínico se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (1d). Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentró, se combinó éster etílico del ácido acético y se lavó con solución de hidrógeno-carbonato de sodio. A continuación, se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano/etanol = 9:1).

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$  (502,46)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 503$

10 Ejemplo 125: 5-amino-N-(1-{[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-nicotinamida



125a) Éster terc.-butílico del ácido (1-{[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-carbámico

15 Reacción de (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)amina y ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico de forma análoga a la prescripción (1d). Después de finalizar la reacción, la solución se concentró y se alcalinizó con solución de carbonato de potasio. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó.

$C_{22}H_{23}F_5N_4O_3$  (486,44)

20 125b) {1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico

Éster terc.-butílico del ácido (1-{[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-carbámico se hizo reaccionar análogamente a la prescripción (122b).

$C_{17}H_{15}F_5N_4O \cdot 2 HCl$  (459,24)

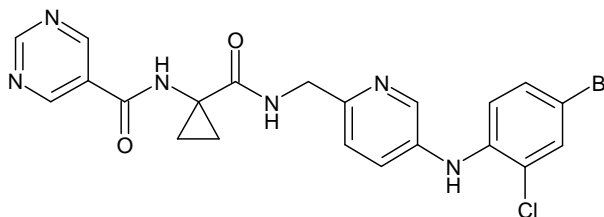
25 125c) 5-amino-N-(1-{[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-nicotinamida

Ácido 5-amino-nicotínico y {1-[5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (121d). En la purificación cromatográfica sobre gel de sílice se eluyó con diclorometano y 0 a 15% de metanol.

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2 \cdot 2 HCl$  (579,35)

30 Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 507$

Ejemplo 126: (1-{[5-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



126a) 5-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo

A una solución de 423 mg (2,0 mmol) de 4-bromo-2-cloroanilina y 459 mg (2,0 mmol) de terc.-butilato de potasio en 4 mL de DMSO se añadieron, a la temperatura ambiente, 250 mg (2,0 mmol) de 5-fluoro-2-piridin-2-carbonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, luego se combinó con solución de cloruro de sodio y se extrajo con terc.-butil-metiléter. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

5  $C_{12}H_7BrClN_3$  (308,56)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 308$

126b) (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-bromo-2-clorofenil)-amina

10 A 0,8 mL de una solución 2 molar de hidruro de litio y aluminio en THF se añadió gota a gota, a la temperatura ambiente, una solución de 250 mg de 5-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo en 4 mL de THF. A continuación, se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 20 minutos. Se hidrolizó cuidadosamente con agua y se extrajo con THF. Se lavaron con solución de cloruro de sodio las fases orgánicas reunidas, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (RP, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %).

$C_{12}H_{11}BrClN_3$  (312,59)

15 Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 311$

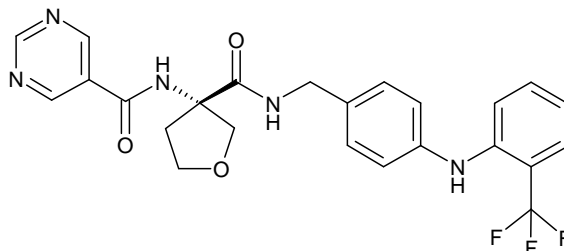
126c) (1-([5-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Preparación de forma análoga a la prescripción (51b), a partir de (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-bromo-2-cloro-fenil)-amina y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico.

20  $C_{21}H_{18}BrClN_6O_2$  (501,76)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 501$

Ejemplo 127: {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico

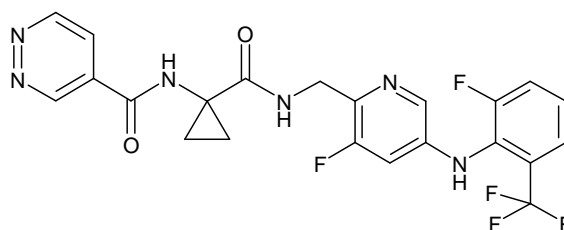


25 Ácido (S)-3-(pirimidin-5-carboxamido)tetrahidrofuran-3-carboxílico y N-(4-(aminometil)-fenil)-2-(trifluorometil)anilina se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (51b). La subsiguiente purificación tuvo lugar mediante cromatografía (RP, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$  (485,46)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 486$

30 Ejemplo 128: (1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazin-4-carboxílico



128a) Éster terc.-butílico del ácido (1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-carbámico

Reacción de éster terc.-butílico del ácido (1-carbamoil-ciclopropil)-carbámico y (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amina, de forma análoga a la prescripción (1d). Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentró y se alcalinizó con solución de carbonato de potasio. El producto resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó.

5  $C_{22}H_{23}F_5N_4O_3$  (486,44)  
 $R_t = 2,30$  min método 12

128b) Dihidrocloruro de [3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico

10 Éster terc.-butílico del ácido (1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-carbámico se hizo reaccionar como se describe en la prescripción (122b).

$C_{17}H_{15}F_5N_4O \cdot 2 HCl$  (459,24)  
 $R_t = 1,50$  min método 12

128c) (1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazin-4-carboxílico

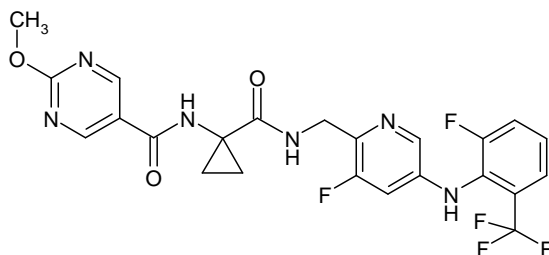
15 Dihidrocloruro de [3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y ácido piridazin-4-carboxílico se hicieron reaccionar tal como se describe en la prescripción (1d) y luego se purificaron mediante cromatografía (RP, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %).

Rendimiento: 47% de la teoría

20  $C_{22}H_{17}F_5N_6O_2$  (492,40)  
 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 493$

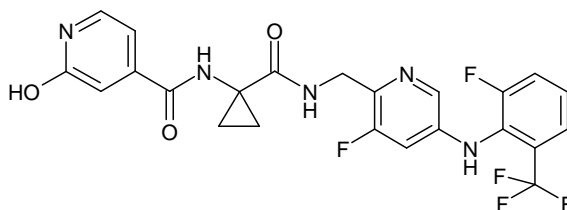
Los siguientes Ejemplos 129 a 137 se obtuvieron de forma análoga a la prescripción (128c), a partir de dihidrocloruro de [3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y del correspondiente ácido carboxílico.

25 Ejemplo 129: (1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico



$C_{23}H_{19}F_5N_6O_3 \cdot C_2HF_3O_2$  (636,45)  
 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 523$

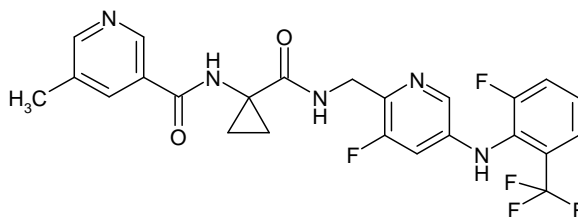
30 Ejemplo 130: N-(1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-2-hidroxi-isonicotinamida



$C_{23}H_{18}F_5N_5O_3$  (507,41)  
 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 508$



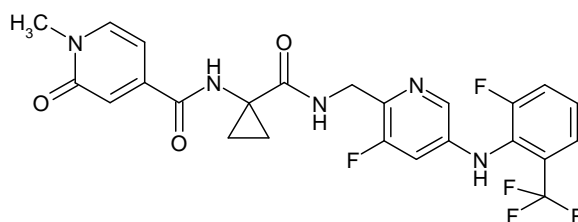
**Ejemplo 131:** N-(1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-metil-nicotinamida



$C_{24}H_{20}F_5N_5O_2$  (505,44)

5 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 506$

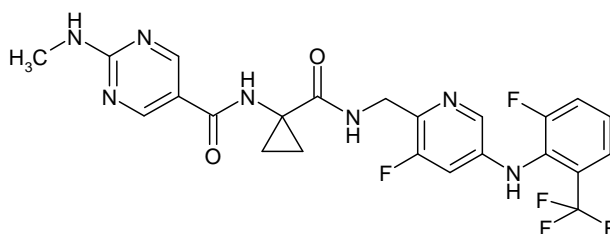
**Ejemplo 132:** (1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico



$C_{24}H_{20}F_5N_5O_3$  (521,44)

10 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 522$

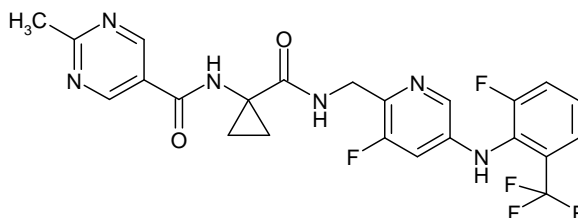
**Ejemplo 133:** (1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico



$C_{23}H_{20}F_5N_7O_2$  (521,44)

15 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 522$

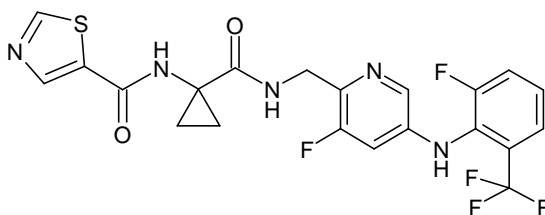
**Ejemplo 134:** (1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico



$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2$  (506,43)

20 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 507$

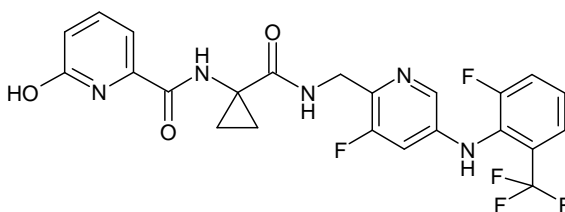
**Ejemplo 135:** (1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido tiazol-5-carboxílico



$C_{21}H_{16}F_5N_5O_2S$  (497,44)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 498$

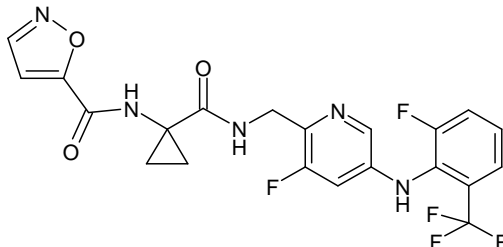
5 **Ejemplo 136:** (1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 6-hidroxi-piridin-2-carboxílico



$C_{23}H_{18}F_5N_5O_3$  (507,41)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 508$

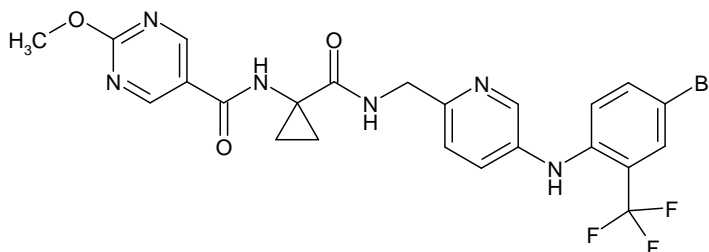
10 **Ejemplo 137:** (1-([3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico



$C_{21}H_{16}F_5N_5O_3$  (481,38)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 482$

15 **Ejemplo 138:** (1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico



138a) Éster terc.-butílico del ácido (1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-carbámico

20 Reacción de (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)amina y ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico de forma análoga a la prescripción (1d). A continuación, se concentró la mezcla de reacción y el residuo se cromatografió (RP, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %).

$C_{22}H_{24}BrF_3N_4O_3$  (529,35)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 529$

138b) Trifluoroacetato de [5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico

5 150 mg (0,28 mmol) de éster terc.-butílico del ácido (1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-carbámico en 2,5 mL de diclorometano se mezclaron con 1 mL de ácido trifluoroacético y se agitaron durante una hora a la temperatura ambiente. El disolvente se separó por destilación y el residuo se continuó haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 100% de la teoría

$C_{17}H_{16}BrF_3N_4O \cdot C_2HF_3O_2$  (543,26)

10  $R_t = 1,59$  min método 12

138c) (1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico

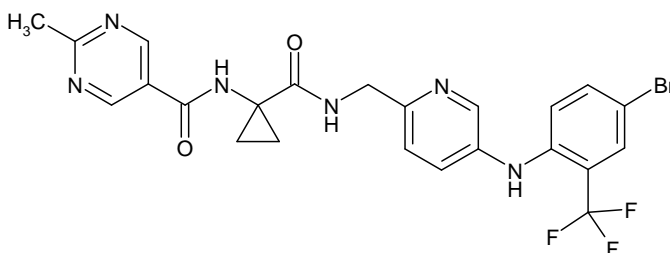
El producto se preparó según la prescripción (1d), a partir de trifluoroacetato de [5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico.

15  $C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_3$  (565,34)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 565$

Los siguientes Ejemplos 139 a 141 se prepararon según la prescripción (1d), a partir de trifluoroacetato de [5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y del correspondiente ácido carboxílico.

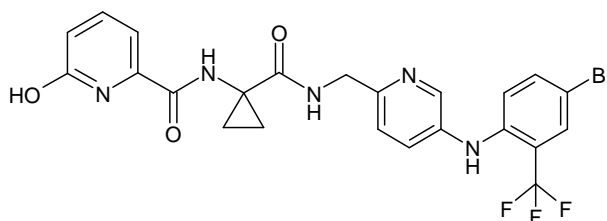
20 Ejemplo 139: (1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico



$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_2$  (549,34)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 549$

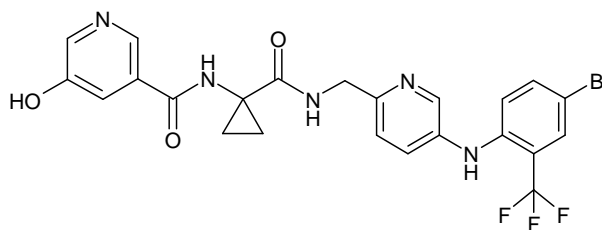
25 Ejemplo 140: (1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 6-hidroxi-piridin-2-carboxílico



$C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$  (550,33)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 550$

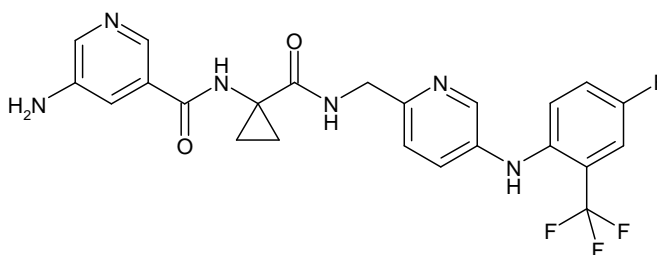
30 Ejemplo 141: N-(1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-hidroxi-nicotinamida



$C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$  (550,33)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 550$

5 Ejemplo 142: 5-amino-N-(1-((5-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenylamino)pyridin-2-ylmethyl)carbamoyl)cyclopropyl)nicotinamida



142a) Éster bencílico del ácido 1-((5-amino-piridin-3-carbonil)-amino)-ciclopropanocarboxílico

10 Ácido 5-amino-nicotínico e hidrocloreuro de éster bencílico del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico se acoplaron según la prescripción (1d). Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentró, se combinó con solución de carbonato de potasio y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y se liberaron del disolvente en vacío. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (agente eluyente: diclorometano con metanol al 0-10% ).

142b) Ácido 1-((5-amino-piridin-3-carbonil)-amino)-ciclopropanocarboxílico

15 1,90 g (6,1 mmol) de éster bencílico del ácido 1-((5-amino-piridin-3-carbonil)-amino)-ciclopropanocarboxílico se disolvieron en 70 mL de metanol y se hidrogenaron con paladio sobre carbono (al 10%) en calidad de catalizador a una presión de hidrógeno de 3 bar. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. Para la purificación, el residuo se mezcló agitando con dietiléter, se filtró y se secó.

Rendimiento: 85% del teórico

$C_{10}H_{11}N_3O_3$  (221,21)

20 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 222$

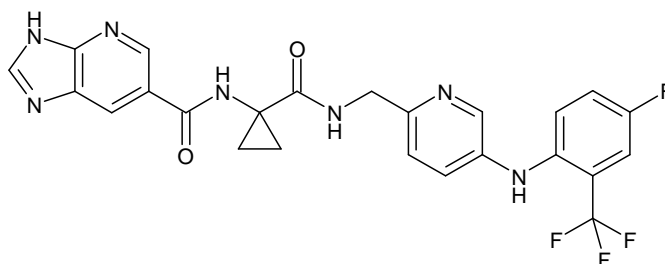
142c) 5-amino-N-((1-((5-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenylamino)pyridin-2-ylmethyl)carbamoyl)cyclopropyl)-nicotinamida

25 Ácido 1-((5-amino-piridin-3-carbonil)-amino)-ciclopropanocarboxílico y (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-(trifluorometil-fenil)-amina se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (1d). A continuación de la purificación cromatográfica (RP, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido fórmico al 0,15%) se alcalinizaron con solución de carbonato de potasio las fracciones con contenido en producto. Luego se separó por destilación el acetonitrilo y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se liberaron del disolvente y se mezclaron triturando con diisopropiléter.

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$  (488,44)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 489$

30 Ejemplo 143: (1-((5-(4-fluoro-2-(trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil)-carbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico



143a) Éster bencílico del ácido 1-[(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico

Preparación a partir de ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico e hidrocloreto de éster bencílico del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico de forma análoga a la prescripción (142a).

5  $C_{18}H_{16}N_4O_3$  (336,35)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 337$

143b) Ácido 1-[(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico

Obtenido a partir de la reacción de éster bencílico del ácido 1-[(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico según la prescripción (142b).

10  $C_{11}H_{10}N_4O_3$  (246,22)

$R_t = 1,64$  min método 10

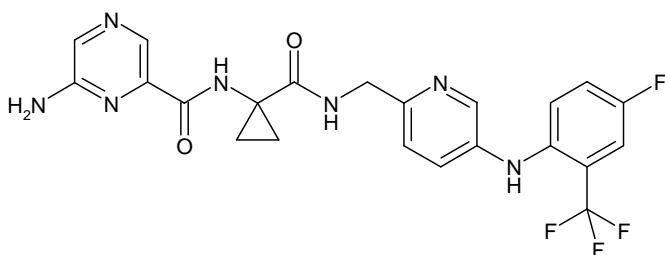
143c) (1-{[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico

15 El compuesto se obtuvo a partir de la reacción de ácido 1-[(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico y (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina de forma análoga a (142c).

$C_{24}H_{19}F_4N_7O_2$  (513,45)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 514$

Ejemplo 144: (1-{[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido 6-amino-pirazin-2-carboxílico



20 144a) Éster terc.-butílico del ácido (1-{[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-carbámico

25 Ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-ciclopropancarboxílico y (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina se acoplaron con TBTU de forma análoga a la prescripción (1d). La mezcla de reacción se concentró, se combinó con éster etílico del ácido acético y se lavó con solución de hidrógeno-carbonato de sodio. Después, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se liberó de disolvente. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/etanol en calidad de agente eluyente en la relación 1:50 a 1:20.

$C_{22}H_{24}F_4N_4O_3$  (468,45)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 469$

30 144b) Hidrocloreto de [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico

1,00 g (2,14 mmol) de éster terc.-butílico del ácido (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-carbámico se disolvieron en 30 mL de dioxano y, tras la adición de 3,2 mL de solución de hidrocloreto 4 molar se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. El disolvente se separó por destilación en vacío y el residuo se continuó haciendo reaccionar directamente.

5  $C_{17}H_{16}F_4N_4O \cdot HCl$  (404,79)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 369$

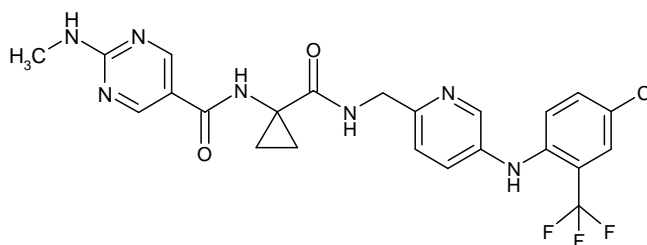
144c) (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 6-amino-pirazin-2-carboxílico

10 Obtenida de forma análoga a la prescripción (142c) a partir de hidrocloreto de [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y ácido 6-amino-pirazin-2-carboxílico.

$C_{22}H_{19}F_4N_7O_2$  (489,43)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 490$

Ejemplo 145: (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico



15 145a) Éster terc.-butílico del ácido (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-carbámico

20 Ácido 1-(terc.-butoxicarbonilamino)-ciclopropancarboxílico y (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina se acoplaron tal como se describe en la prescripción (1d). Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

$C_{22}H_{24}ClF_3N_4O_3$  (484,90)

$R_t = 2,23$  min método 12

25 145b) Trifluoroacetato de [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico

906 mg (1,40 mmol) de éster terc.-butílico del ácido (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-carbámico en 5 mL de diclorometano se mezclaron con 2 mL de ácido trifluoroacético y se agitaron durante una hora a la temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se separó por destilación en vacío y el residuo se hizo reaccionar sin purificación ulterior.

30  $C_{17}H_{16}ClF_3N_4O \cdot C_2HF_3O_2$  (498,81)

$R_t = 1,54$  min método 12

145c) (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico

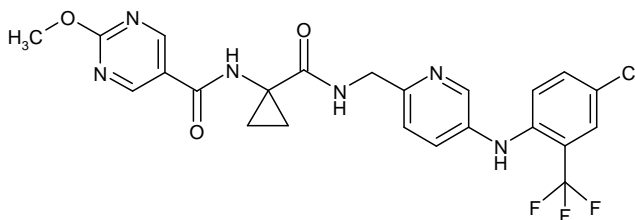
35 Trifluoroacetato de [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y ácido 2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (1d). A continuación, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía (RP, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %).

$C_{23}H_{21}ClF_3N_7O_2$  (519,91)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 520$

40 Los Ejemplos 146 a 149 se obtuvieron de forma análoga a partir de [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y el correspondiente ácido carboxílico.

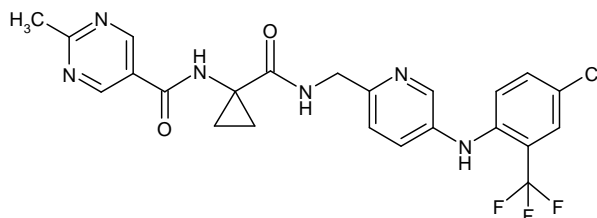
**Ejemplo 146:** (1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico



$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_3$  (520,89)

5 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 521$

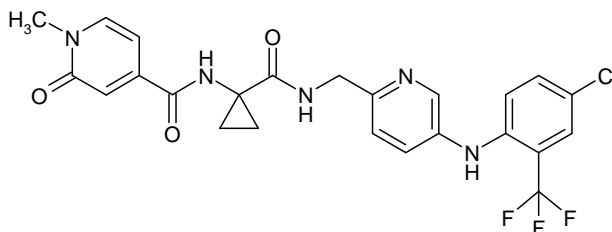
**Ejemplo 147:** (1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico



$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$  (504,89)

10 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 505$

**Ejemplo 148:** (1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico

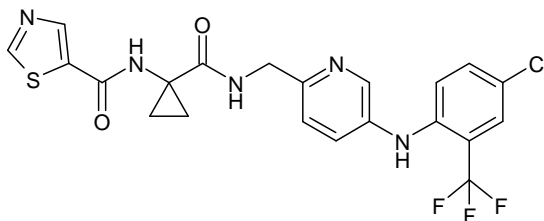


$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$  (519,90)

15 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 520$

$R_t = 1,74$  min método 13

**Ejemplo 149:** (1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido tiazol-5-carboxílico

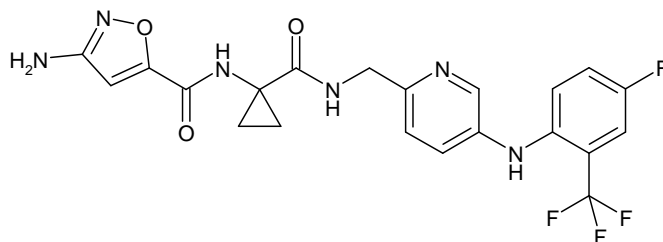


20  $C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2S$  (495,91)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 496$

$R_t = 1,84$  min método 13

**Ejemplo 150:** (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 3-amino-isoxazol-5-carboxílico

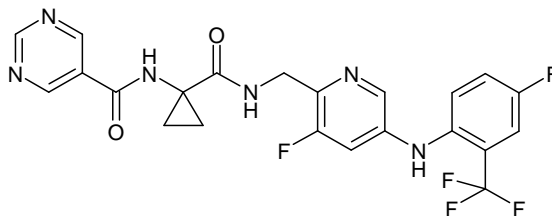


Preparado según la prescripción (142c), a partir de hidrocloreto de [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y ácido 3-amino-isoxazol-5-carboxílico.

$C_{21}H_{18}F_4N_6O_3$  (478,40)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 479$

**Ejemplo 151:** Dihidrocloreto de (1-[[3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

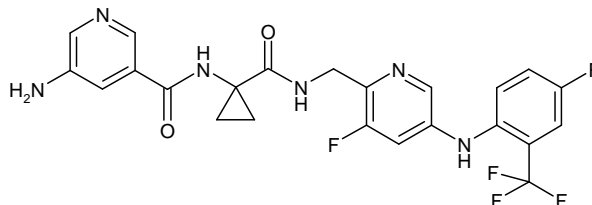


Ácido 1-[[pirimidin-5-carbonil]-amino]-ciclopropancarboxílico y (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (1d). La mezcla de reacción se concentró, se combinó con solución de carbonato de potasio y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas se lavaron con agua y solución de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y se liberaron del disolvente. Después de la purificación cromatográfica del residuo (RP, agente eluyente: agua y acetonitrilo con ácido fórmico) se alcalinizaron con amoníaco las fracciones con contenido en producto, el acetonitrilo se separó por destilación y se extrajo con éster etílico del ácido acético. A partir de la solución orgánica, después del secado con sulfato de sodio con solución etérea del hidrocloreto se precipitó el producto.

$C_{22}H_{17}F_5N_6O_2 \cdot 2 HCl$  (565,32)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 493$

**Ejemplo 152:** Dihidrocloreto de 5-amino-N-(1-[[3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-nicotinamida



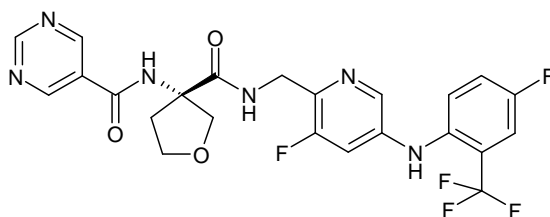
Obtenido de forma análoga a la prescripción para el Ejemplo 147 a partir de ácido 5-amino-nicotínico y [3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico. De forma distinta, para la purificación cromatográfica se utilizó una columna de gel de sílice (agente eluyente: diclorometano con metanol al 5 a 12 %).

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2 \cdot 2 HCl$  (579,35)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 507$

**Ejemplo 153:** Dihidrocloreto de (3-[[3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico



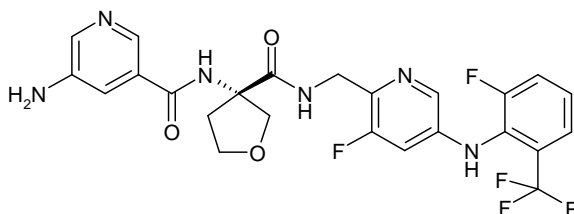


Preparado a partir de ácido (S)-3-(pirimidin-5-carboxamido)tetrahidrofuran-3-carboxílico y (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina, de forma análoga al Ejemplo 150. En la purificación por cromatografía en columna se utilizó una columna de gel de sílice y diclorometano con metanol al 0 a 7% de metanol en calidad de agente eluyente.

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_3 \cdot 2 HCl$  (595,35)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 523$

Ejemplo 154: (S)-5-amino-N-(3-([3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida



154a) Éster butílico del ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ácido 5-amino-nicotínico y éster butílico del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico se acoplaron con TBTU de forma análoga a la prescripción (1d). Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentró, se combinó con solución de carbonato de potasio y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas se lavaron con agua y solución de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y se liberaron del disolvente. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (agente eluyente: diclorometano con metanol al 5 a 10 %).

$C_{15}H_{21}N_3O_4$  (307,35)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 308$

154b) Ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico

2,45 g (7,97 mmol) de éster butílico del ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico en 50 mL de metanol se mezclaron con 16 mL de lejía de sosa 1 molar y se agitó durante una hora a la temperatura ambiente. Después de la adición de 16 mL de ácido clorhídrico 1 molar, los disolventes se separaron por destilación en vacío. El residuo se disolvió en etanol y las sales inorgánicas se separaron mediante filtración. A continuación, el filtrado se concentró.

Rendimiento: 99% de la teoría

$C_{11}H_{13}N_3O_4$  (251,24)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 252$

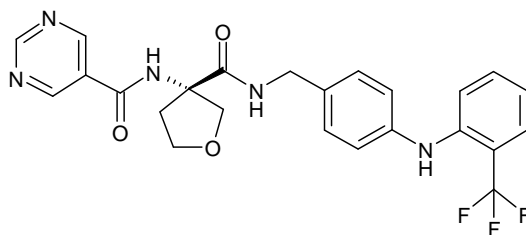
154c) Dihidrocloruro de (S)-5-amino-N-(3-([3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil-amino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

Ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico y (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina se hicieron reaccionar y se purificaron como se describe en la prescripción (154a). A continuación de la purificación cromatográfica, el producto se disolvió en éster etílico del ácido acético y se precipitó con solución etérea de hidrócloruro.

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_3 \cdot 2 HCl$  (609,38)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 537$

**Ejemplo 155:** {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico



Una solución de 64 mg (0,27 mmol) de ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico, 93 mg (0,28 mmol) de tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cian-metilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y 139  $\mu$ L (0,81 mmol) de DIPEA en 1 mL de DMF se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente y luego se mezcló con 144 mg (0,41 mmol) de N-(4-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)anilina y se dejó reposar durante una noche. A continuación, la mezcla se purificó por cromatografía (RP con gradiente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

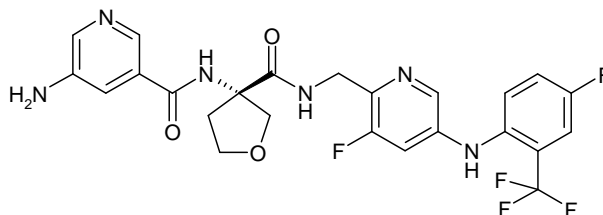
Rendimiento: 18% del teórico

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$  (485,46)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 486$

$R_t = 2,15$  min método 12

**Ejemplo 156:** Dihidrocloruro de (S)-5-amino-N-(3-[[3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

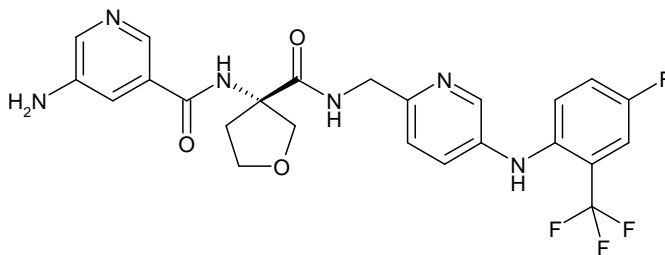


Ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico y (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina se hicieron reaccionar y se purificaron como se describe en la prescripción (154a). A continuación de la purificación cromatográfica, el producto se disolvió en éster etílico del ácido acético y se precipitó con solución etérea de hidrócloruro.

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_3 \cdot 2 HCl$  (609,38)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 537$

**Ejemplo 157:** (S)-5-amino-N-(3-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

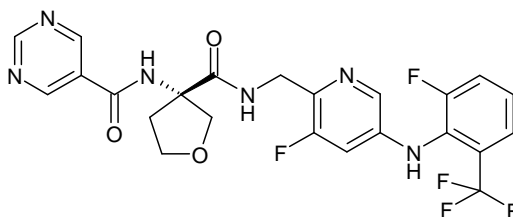


Obtenida a partir de ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico y (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina según la prescripción (142c).

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$  (518,46)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 519$

**Ejemplo 158:** Dihidrocloreto de (3-[[3-fluoro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico

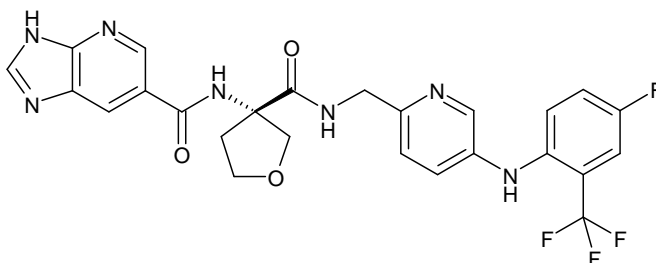


5 Preparación análoga a la prescripción (154a), a partir de ácido (S)-3-[[pirimidin-5-carbonil]-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico y (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amina.

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_3 \cdot 2 HCl$  (595,35)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 523$

**Ejemplo 159:** 3-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico



10

159a) Éster butílico del ácido (S)-3-[[3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonil]-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Preparación a partir de ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico y éster butílico del ácido (S)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico tal como se describe en la prescripción (154a), renunciándose a una purificación cromatográfica.

15  $C_{16}H_{20}N_4O_4$  (332,36)

$R_t = 1,99$  min método 13

159b) Ácido (S)-3-[[3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonil]-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico

20 400 mg (1,20 mmol) de éster butílico del ácido (S)-3-[[3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonil]-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico se disolvieron en 10 mL de THF y 5 mL de etanol, se mezcló con 1,2 mL de solución de hidróxido de litio 2 molar y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación, los disolventes se separaron por destilación y el residuo se mezcló con 2,4 mL de ácido clorhídrico acuoso 1 molar. La mezcla se concentró en vacío y los restos de agua se retiraron mediante destilación azeótropa renovada con etanol.

$C_{12}H_{12}N_4O_4$  (276,25)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M-H]^+ = 275$

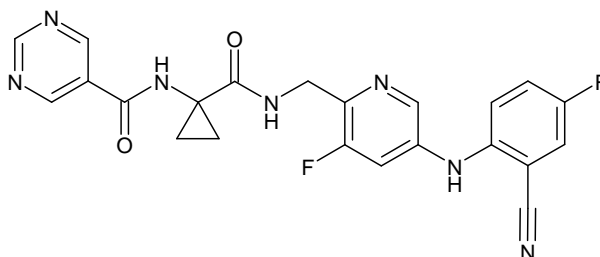
25 159c) 3-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico

Preparación a partir de ácido (S)-3-[[3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonil]-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico y (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina de forma análoga a la prescripción (154a).

$C_{25}H_{21}F_4N_7O_3$  (543,47)

30 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 544$

**Ejemplo 160:** (1-[[5-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

160a) Éster terc.-butílico del ácido (5-bromo-3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-carbámico

5 581 mg (2,41 mmol) de C-(5-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-metilamina se disolvieron en 5 mL de trietilamina y 1,5 mL de agua y, bajo enfriamiento con el baño de hielo, se mezclaron con 630 mg (2,89 mmol) de dicarbonato de di-terc.-butilo. A continuación, la mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche. El disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %). Las fracciones con contenido en producto se neutralizaron con trietilamina y se concentraron.

Rendimiento: 40% del teórico

10  $C_{11}H_{14}BrFN_2O_2$  (305,14)

$R_t = 2,29$  min método 12

160b) Éster terc.-butílico del ácido [5-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbámico

132 mg (0,97 mmol) de 2-amino-5-fluorobenzonitrilo y 295 mg (0,97 mmol) de éster terc.-butílico del ácido (5-bromo-3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-carbámico se hicieron reaccionar y se trataron de forma análoga a la prescripción (55a).

15 Rendimiento: 15% del teórico

$C_{18}H_{18}F_2N_4O_2$  (360,36)

$R_t = 2,35$  min método 12

160c) Trifluoroacetato de 2-(6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-ilamino)-5-fluoro-benzonitrilo

20 51 mg (0,14 mmol) de éster terc.-butílico del ácido [5-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbámico se agitaron con 1,5 mL de ácido trifluoroacético y 2,5 mL de diclorometano durante 3 horas a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío y se continuó haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 94% de la teoría

$C_{13}H_{10}F_2N_4 \cdot C_2HF_3O_2$  (374,27)

25  $R_t = 1,17$  min método 12

160d) (1-[[5-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-il-metil]carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

30 28 mg (0,13 mmol) de ácido 1-[[pirimidin-5-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico y 50 mg (0,13 mmol) de 2-(6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-ilamino)-5-fluoro-benzonitrilo se hicieron reaccionar con TBTU, con empleo de DMF como disolvente, de forma análoga a la prescripción (1d).

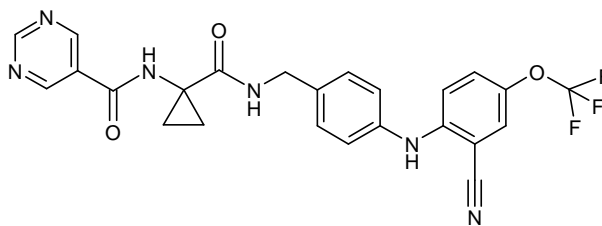
Rendimiento: 50% del teórico

$C_{22}H_{17}F_2N_7O_2$  (449,13)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 450$

$R_t = 1,67$  min método 12

35 Ejemplo 161: {1-[4-(2-cian-4-trifluorometoxi-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

161a) Éster terc.-butílico del ácido (4-bromo-bencil)-carbámico

5 A una solución a base de 2,00 g (8,99 mmol) de hidrocloreto de 4-bromobencilamina y 6,26 mL de trietilamina en 30 mL de diclorometano se añadieron gota a gota, bajo enfriamiento con el baño de hielo, 2,35 g (11 mmol) de dicarbonato de di-terc.-butilo en 20 mL de diclorometano. A continuación, se agitó durante una noche y luego se concentró. El residuo se disolvió en éster etílico del ácido acético, se acidificó con ácido cítrico y luego se lavó con agua y solución de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se liberó de disolvente.

Rendimiento: 96% del teórico

10  $C_{12}H_{16}BrNO_2$  (286,17)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 286$

161b) Éster terc.-butílico del ácido [4-(2-cian-4-trifluorometoxi-fenilamino)-bencil]-carbámico

Éster terc.-butílico del ácido (4-bromo-bencil)-carbámico y 2-amino-5-trifluorometoxi-benzonitrilo se hicieron reaccionar de forma análoga a la prescripción (55a).

15  $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$  (407,39)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 408$

$R_t = 4,63$  min método 13

161c) Trifluoroacetato de 2-(4-aminometil-fenilamino)-5-trifluorometoxi-benzonitrilo

20 Para la separación del grupo protector, se trató éster terc.-butílico del ácido [4-(2-cian-4-trifluorometoxi-fenilamino)-bencil]-carbámico con ácido trifluoroacético en diclorometano. A continuación, el disolvente se separó por destilación y el residuo se cromatógrafió (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

$C_{15}H_{12}F_3N_3O \cdot C_2HF_3O_2$  (421,29)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 308$

25  $R_t = 2,45$  min método 13

161d) {1-[4-(2-cian-4-trifluorometoxi-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

30 166 mg (0,39 mmol) de trifluoroacetato de 2-(4-aminometil-fenilamino)-5-trifluorometoxi-benzonitrilo y 82 mg (0,39 mmol) de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico se acoplaron de forma análoga a la prescripción (1d).

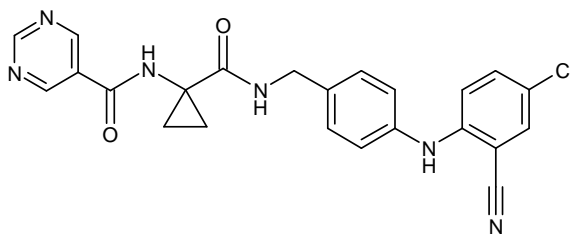
Rendimiento: 33% de la teoría

$C_{24}H_{19}F_3N_6O_3$  (496,44)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 497$

$R_t = 2,24$  min método 13

35 Ejemplo 162: {1-[4-(4-cloro-2-cian-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



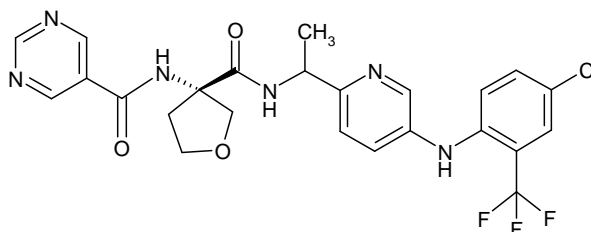
Preparación de acuerdo con la misma secuencia de reacción (reacción de Buchwald, separación de grupos protectores, enlace con amida) tal como en el Ejemplo 161, partiendo de éster terc.-butílico del ácido (4-bromobencil)-carbámico.

5  $C_{23}H_{19}ClN_6O_2$  (446,89)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 447$

$R_t = 2,10$  min método 13

**Ejemplo 163:** (3-{1-[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-tetrahydrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pimidin-5-carboxílico



10

163a) 1-[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanona

A una solución de 2,2 mL de bromuro de metilmagnesio 3 molar en dietiléter se añadieron gota a gota, a  $-5^\circ\text{C}$ , 500 mg (1,68 mmol) de 5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo en 5 mL de dietiléter. La mezcla de reacción se hidrolizó con solución de cloruro de amonio y se combinó con ácido clorhídrico 1 molar y terc.-butilmetiléter. Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se concentró.

15

Rendimiento: 50% del teórico

$C_{14}H_{10}ClF_3N_2O$  (314,69)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 315$

163b) 1-[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanon-oxima

20 266 mg (0,85 mmol) de 1-[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanona, 73 mg (1,04 mmol) de hidrocloreto de hidroxilamina y 238  $\mu\text{L}$  (1,69 mmol) de trietilamina se agitaron a reflujo durante una noche en 15 mL de acetonitrilo. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se empleó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 Rendimiento: 79% de la teoría

$C_{14}H_{11}ClF_3N_3O$  (329,71)

$R_t = 2,27$  min método 12

163c) [6-(1-amino-etil)-piridin-3-il]-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina

30 220 mg (0,67 mmol) de 1-[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanon-oxima en 1 mL de metanol se mezclaron en porciones con 50 mg de polvo de estaño y 1,1 mL de ácido clorhídrico 4 molar en metanol y luego se agitaron durante 3 horas a reflujo. A continuación, se añadió agua a la mezcla y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

Rendimiento: 62% de la teoría

$C_{14}H_{13}ClF_3N_3$  (315,72)

R<sub>t</sub>= 1,76 min método 12

163d) (3-{1-[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoi}-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico

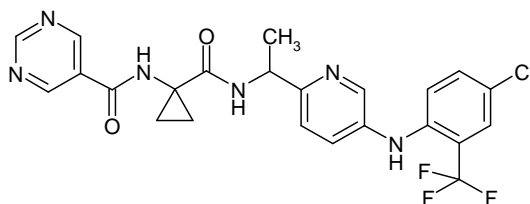
5 El compuesto se obtuvo a partir de ácido (S)-3-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico y [6-(1-amino-etil)-piridin-3-il]-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina, de forma análoga a la prescripción (51b).

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (534,93)

Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 535

R<sub>t</sub>= 1,86 min método 12

10 Ejemplo 164: Trifluoroacetato de (1-{1-[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoi}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



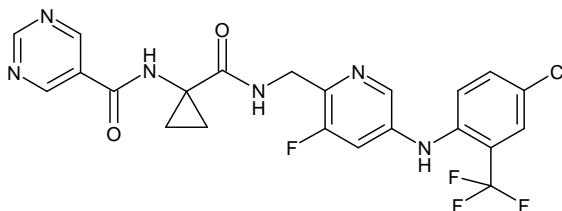
Obtenido de forma análoga a la prescripción (1d), a partir de [6-(1-amino-etil)-piridin-3-il]-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico.

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> \* C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (618,92)

15 Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 505

R<sub>t</sub>= 1,84 min método 12

Ejemplo 165: Éster terc.-butílico del ácido [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbámico



20 165a) Éster terc.-butílico del ácido [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbámico

Preparación de forma análoga a la prescripción (55a), a partir de éster terc.-butílico del ácido (5-bromo-3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-carbámico y 4-cloro-2-trifluorometil-fenilamina.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (419,80)

Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 420

25 165b) Hidrocloruro de (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina

50 mg (0,12 mmol) de éster terc.-butílico del ácido [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbámico en 3 mL de dioxano se mezclaron con 2 mL de ácido clorhídrico semiconcentrado y se agitaron durante dos horas a 60°C. Después de concentrar la mezcla de reacción, se eliminaron los restos de agua mediante destilación azeótropa con tolueno.

30 R<sub>t</sub>= 1,73 min método 12

165c) Éster terc.-butílico del ácido [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbámico

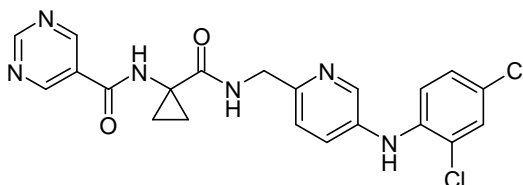
Preparado a partir de hidrocloruro de (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico, de forma análoga a la prescripción (1d).

$C_{22}H_{17}ClF_4N_6O_2$  (508,86)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 509$

$R_t = 2,12$  min                      método 12

5 Ejemplo 166: (1- $\{[5-(2,4-dicloro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil\}$ -ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



166a) 5-(2,4-dicloro-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo

10 1,33 g (8,2 mmol) de 2,4-dicloroanilina en 30 mL de DMSO se mezclaron con 1,38 g (12,3 mmol) de terc.butilato de potasio se agitó durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 1,00 g (8,2 mmol) de 2-cian-5-fluoropiridina en 20 mL de DMSO y se dejó agitar durante otras seis horas. Se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se cromatógrafió en una columna de gel de sílice (agente eluyente: éter de petróleo/éster etílico de ácido acético = 4:1).

Rendimiento:                      44% del teórico

$C_{12}H_7Cl_2N_3$                       (264,11)

15  $R_t = 2,46$  min                      método 12

166b) (6-aminometil-piridin-3-il)-(2,4-dicloro-fenil)-amina

20 3,56 mL de una solución 2 molar de hidruro de litio y aluminio en THF se añadieron, a  $-10^\circ C$ , a 0,94 g (3,6 mmol) de 5-(2,4-dicloro-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo en 60 mL de THF. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se mezcló con agua y se filtró. El sólido se lavó con THF y el filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad.

$C_{12}H_{11}Cl_2N_3$                       (268,14)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 268$

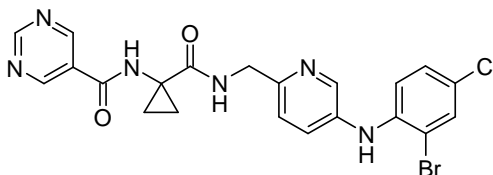
166c) (1- $\{[5-(2,4-dicloro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil\}$ -ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

25 Obtenida a partir de (6-aminometil-piridin-3-il)-(2,4-dicloro-fenil)-amina y ácido 1- $\{[pirimidin-5-carbonil]-amino\}$ -ciclopropancarboxílico, de forma análoga a la prescripción (1d).

$C_{21}H_{18}Cl_2N_6O_2$                       (457,31)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 457$

30 Ejemplo 167: (1- $\{[5-(2-bromo-4-cloro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil\}$ -ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



167a) 5-(2-bromo-4-cloro-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo

Preparación a partir de 2-bromo-4-cloroanilina y 2-cian-5-fluoropiridina, de forma análoga a (166a).

$C_{12}H_7BrClN_3$                       (308,56)



Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 308$

167b) Trifluoroacetato de (6-aminometil-piridin-3-il)-(2-bromo-4-clorofenil)-amina

5-(2-bromo-4-cloro-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo se redujo con hidruro de litio y aluminio, de forma análoga a la prescripción (166b). De forma alternativa, la subsiguiente purificación tuvo lugar mediante cromatografía (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %).

$C_{12}H_{11}BrClN_3$  (312,59)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 312$

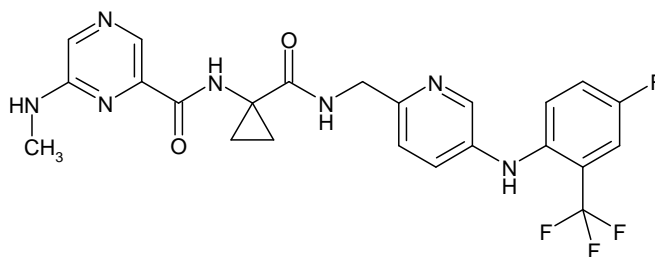
167c) (1-[[5-(2-bromo-4-cloro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

De forma análoga a la prescripción (1d), a partir de trifluoroacetato de (6-aminometil-piridin-3-il)-(2-bromo-4-cloro-fenil)-amina y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico.

$C_{21}H_{18}BrClN_6O_2$  (501,76)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 501$

Ejemplo 168: (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 6-metilamino-pirazin-2-carboxílico



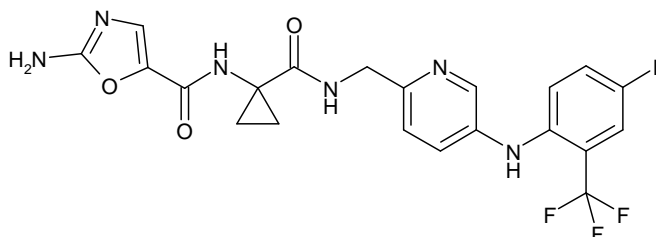
61 mg (0,40 mmol) de ácido 6-metilamino-pirazin-2-carboxílico, 162 mg (0,40 mmol) de hidrocloreto de [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y 167  $\mu$ L (1,20 mmol) de trietilamina se dispusieron en 7 mL de THF y 1 mL de DMF, se mezclaron con 154 mg (0,48 mmol) de TBTU y después se agitaron durante 4 días a la temperatura ambiente. El THF se separó mediante destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: agua y acetonitrilo con ácido fórmico). A continuación, las fracciones con contenido en producto se alcalinizaron con solución de carbonato de potasio. Se separó por destilación el acetonitrilo y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se liberaron del disolvente y se mezclaron triturando con diisopropiléter.

Rendimiento: 34% del teórico

$C_{23}H_{21}F_4N_7O_2$  (503,45)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 504$

Ejemplo 169: (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-amino-oxazol-5-carboxílico



169a) Éster terc.-butílico del ácido [5-(1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropilcarbamoil)-oxazol-2-il]-carbámico

Obtenido a partir de ácido 2-terc.-butoxicarbonilamino-oxazol-5-carboxílico e hidrocloreto de [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico, de forma análoga a la

prescripción para el Ejemplo 168. De forma alternativa, en el tratamiento se renunció a una purificación cromatográfica.

$C_{26}H_{26}F_4N_6O_5$  (578,52)

$R_t = 3,19$  min método 14

- 5 169b) (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-amino-oxazol-5-carboxílico

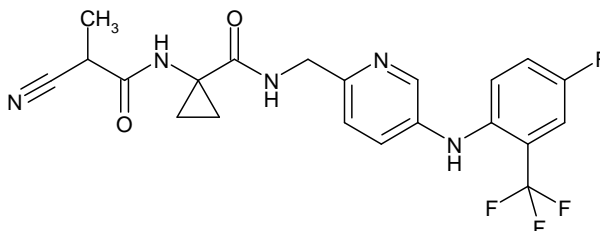
El grupo protector del compuesto éster terc.-butílico del ácido [5-(1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropilcarbamoil)-oxazol-2-il]-carbámico se separó según el procedimiento descrito para la etapa intermedia (144b).

10  $C_{21}H_{18}F_4N_6O_3$  (478,40)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 479$

$R_t = 2,71$  min método 7

Ejemplo 170: [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-(2-cian-2-metil-acetilamino)-ciclopropancarboxílico



- 15 Reacción de 40 mg (0,40 mmol) de ácido cianometilacético y 162 mg (0,40 mmol) de hidrocloreto de [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico, de forma análoga a la prescripción para el Ejemplo 168.

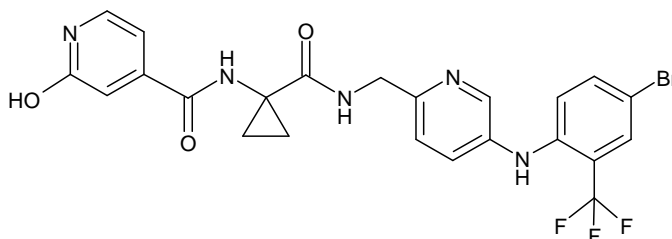
Rendimiento: 28% del teórico

20  $C_{21}H_{19}F_4N_5O_2$  (449,40)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 450$

$R_t = 3,03$  min método 7

Ejemplo 171: N-(1-[[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-2-hidroxi-isonicotinamida



- 25 A una solución de 23 mg (0,165 mmol) de ácido 2-hidroxi-isonicotínico, 56 mg (0,174 mmol) de TBTU y 114  $\mu$ L (0,661 mol) de DIPEA en 0,5 mL de DMF se añadieron, al cabo de 5 minutos de agitación a la temperatura ambiente, 150 mg (0,165 mmol) de trifluoroacetato de [5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico. A continuación, la mezcla de reacción se dejó reposar durante una noche y luego se cromatografió (RP con gradiente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

Rendimiento: 69% de la teoría

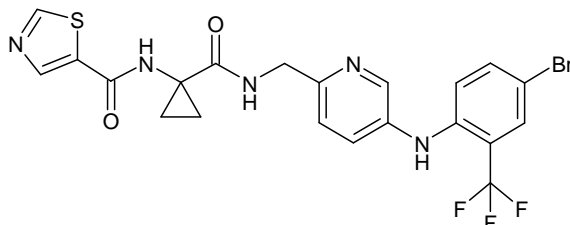
$C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$  (550,33)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 550$

R<sub>t</sub>= 1,73 min método 12

Los siguientes Ejemplos 172 a 179 se prepararon de forma análoga, a partir de trifluoroacetato de [5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y de los correspondientes ácidos.

- 5 Ejemplo 172: (1-[[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido tiazol-5-carboxílico



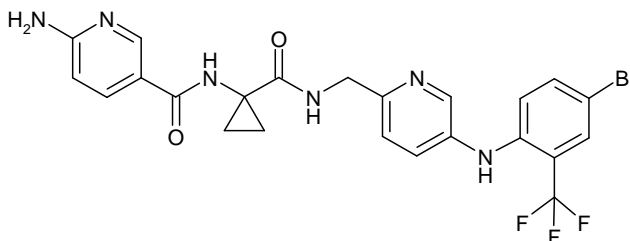
Rendimiento: 94% de la teoría

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (540,36)

- 10 Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 540

R<sub>t</sub>= 1,88 min método 12

- Ejemplo 173: Trifluoroacetato de 6-amino-N-(1-[[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-nicotinamida

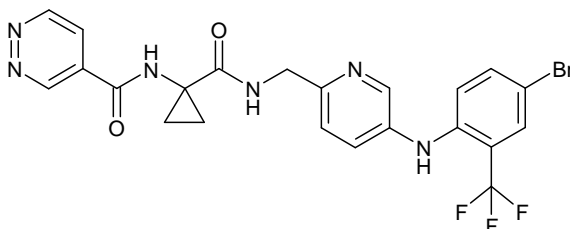


- 15 Rendimiento: 89% de la teoría

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> \* C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (663,37)

Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 549

- Ejemplo 174: (1-[[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido piridazin-4-carboxílico



20

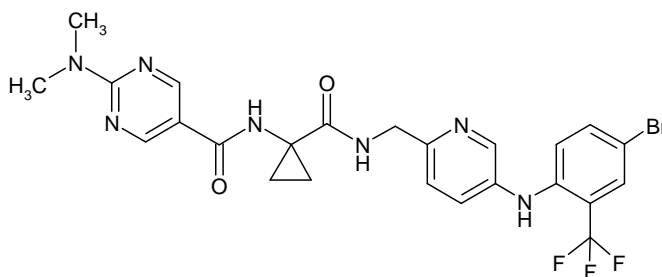
Rendimiento: 71% del teórico

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (535,32)

Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 535

R<sub>t</sub>= 1,80 min método 12

- 25 Ejemplo 175: (1-[[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-dimetilamino-pirimidin-5-carboxílico



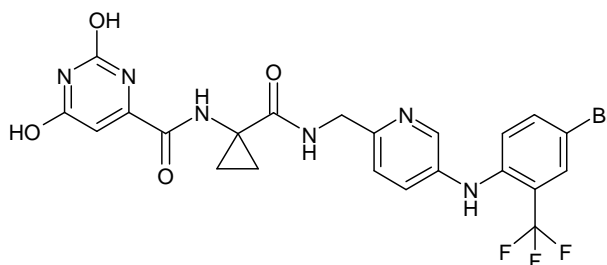
Rendimiento: 67% del teórico

$C_{24}H_{23}BrF_3N_7O_2$  (578,39)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 578$

5  $R_t = 1,99$  min método 12

**Ejemplo 176:** (1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2,6-dihidroxi-pirimidin-4-carboxílico



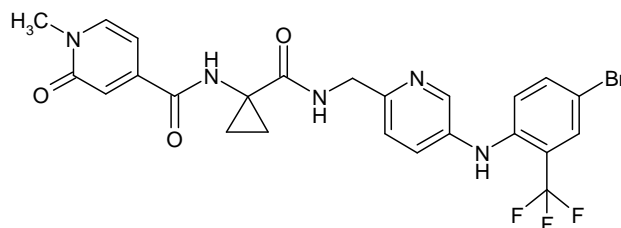
Rendimiento: 46% de la teoría

10  $C_{22}H_{18}BrF_3N_6O_4$  (567,32)

Espectroscopía de masas  $[M+H]^+ = 567$

$R_t = 1,74$  min método 12

**Ejemplo 177:** (1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico



15

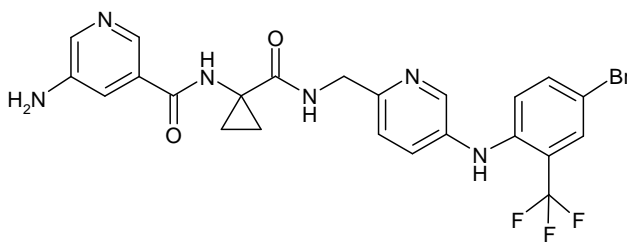
Rendimiento: 71% del teórico

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_3$  (564,36)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 564$

$R_t = 1,78$  min método 12

20 **Ejemplo 178:** 5-amino-N-(1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-nicotinamida



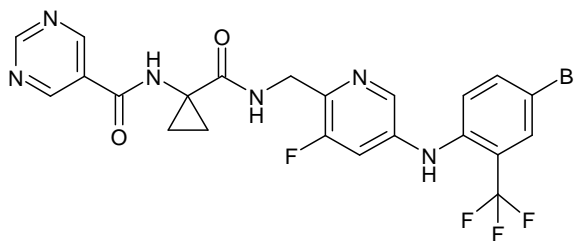
Rendimiento: 99% de la teoría

$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_2 \cdot C_2HF_3O_2$  (663,37)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 549$

5  $R_t = 1,68$  min método 12

Ejemplo 179: (1-[[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



179a) 5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-carbonitrilo

10 Obtenido a partir de 2-cian-3,5-difluoropiridina y 4-bromo-2-trifluorometil-fenilamina, de forma análoga a la prescripción (40a).

$C_{13}H_6BrF_4N_3$  (360,11)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 360$

$R_t = 2,68$  min método 12

15 179b) (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-amina

171 mg (0,48 mmol) de 5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-carbonitrilo se disolvieron en 3 mL de piridina, 1,5 mL de ácido acético glacial y 1,5 mL de agua y se mezclaron con 459 mg (5,22 mmol) de hipofosfito de sodio y níquel Raney. A continuación, se hidrogenó a lo largo de tres horas a 55°C y una presión de hidrógeno de 3 bar. El catalizador se separó mediante filtración, el filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía (RP con gradiente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

$C_{13}H_{10}BrF_4N_3$  (364,14)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 364$

$R_t = 1,79$  min método 13

25 179c) (1-[[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

54 mg (0,26 mmol) de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico, 36  $\mu$ L de trietilamina y 105 mg (0,31 mmol) de TBTU en 4 mL de DMF se agitaron durante 5 minutos a la temperatura ambiente y luego se mezclaron con otros 144  $\mu$ L de trietilamina y 95 mg (0,26 mmol) de (6-aminometil-5-fluoro-piridin-3-il)-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-amina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se concentró por evaporación hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía (RP con gradiente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

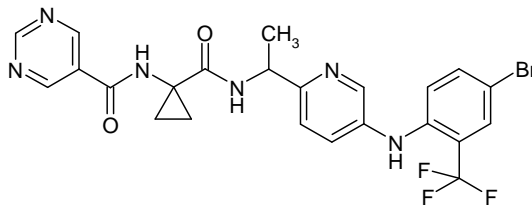
$C_{22}H_{17}BrF_4N_6O_2$  (553,31)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 553$

R<sub>t</sub>= 2,20 min

método 13

Ejemplo 180: (1-{1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



5 180a) 1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanona

Una solución de 3,27 g (9,56 mmol) de 5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo en 100 mL de dietiléter se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con el baño de hielo, a 5,42 mL de bromuro de metilmagnesio 3 molar en dietiléter. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción llegara a la temperatura ambiente y se agitó aún durante una hora. Se mezcló con 2,5 mL de ácido clorhídrico 1 molar y luego se concentró por evaporación hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (RP con gradiente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (359,14)

R<sub>t</sub>= 2,57 min

método 12

15 180b) 1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanon-oxima

702 mg (1,96 mmol) de 1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanona, 182 mg de hidrocloreto de hidroxilamina y 549 µl (3,91 mmol) de trietilamina en 25 mL de acetonitrilo se calentaron a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se separó por destilación y el residuo se mezcló con diclorometano y trietilamina y se filtró sobre gel de sílice. El filtrado se liberó de disolvente y se continuó haciendo reaccionar directamente en la siguiente reacción. 870 mg de producto.

20 180c) Trifluoroacetato de [6-(1-amino-etil)-piridin-3-il]-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-amina

Una solución de 870 mg (aprox. al 85%, 2,0 mmol) de 1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etanon-oxima en 20 mL de metanol se mezcló con 6 mL de ácido clorhídrico 10 molar en metanol y 567 mg de zinc y se agitó a reflujo durante 3 horas. A continuación, se filtró y el filtrado se liberó de disolvente. El residuo se purificó por cromatografía (RP con gradiente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

25 Rendimiento: 78% a lo largo de dos etapas

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (360,17)

Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 360

R<sub>t</sub>= 1,83 min

método 12

30 180d) (1-{1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

De forma análoga a la prescripción (179c), a partir de 190 mg (0,92 mmol) de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico y 330 mg (0,69 mmol) de trifluoroacetato de [6-(1-amino-etil)-piridin-3-il]-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-amina.

Rendimiento: 55% del teórico

35 C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> \* C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (663,37)

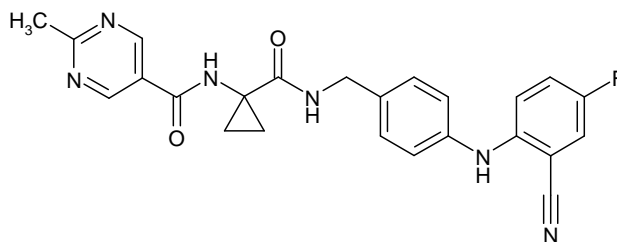
Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 549

R<sub>t</sub>= 1,92 min

método 12

Los enantiómeros (R) y (S) del Ejemplo 180 se obtuvieron mediante HPLC quiral (SFC) a partir del compuesto racémico (columna: Daicel ASH, 250 mm x 10 mm, caudal: 10 mL/min, agente eluyente: 70% de dióxido de carbono supercrítico y 30% de isopropanol con trietilamina al 0,2%).

**Ejemplo 181:** {1-[4-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico



181a) Éster terc.-butílico del ácido {1-[4-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-carbámico

5 877 mg (4,36 mmol) de ácido 1-terc.-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico y 2,58 (al 60%, 4,36 mmol) de trifluoroacetato de 2-(4-aminometil-fenilamino)-5-fluoro-benzonitrilo se acoplaron de forma análoga a la prescripción (179c).

Rendimiento: 30% de la teoría

$C_{23}H_{25}FN_4O_3$  (424,47)

10 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M-H]^+ = 423$

$R_t = 2,39$  min método 13

181b) Trifluoroacetato de 4-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico

15 560 mg (1,32 mmol) de trifluoroacetato de 2-(4-aminometil-fenilamino)-5-fluoro-benzonitrilo en 15 mL de diclorometano se mezclaron con 15 mL de ácido trifluoroacético y se agitaron a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró por evaporación hasta sequedad y se purificó por cromatografía (RP con gradiente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

$C_{18}H_{17}FN_4O \cdot C_2HF_3O_2$  (438,38)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M-H]^+ = 325$

$R_t = 1,56$  min método 13

20 181c) {1-[4-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico

De forma análoga a la prescripción (179c), a partir de 42 mg (0,29 mmol) de ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico y 167 mg (al 75%, 0,29 mmol) de trifluoroacetato de 4-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico.

Rendimiento: 83% de la teoría

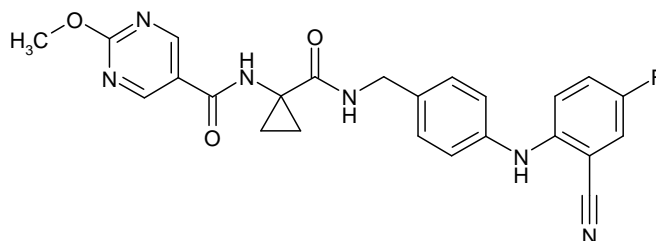
25  $C_{24}H_{21}FN_6O_2$  (444,46)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 445$

$R_t = 1,92$  min método 13

Los Ejemplos 182 y 183 se obtuvieron de forma análoga, a partir de trifluoroacetato de 4-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-bencilamida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico y los correspondientes ácidos carboxílicos.

30 **Ejemplo 182:** {1-[4-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico



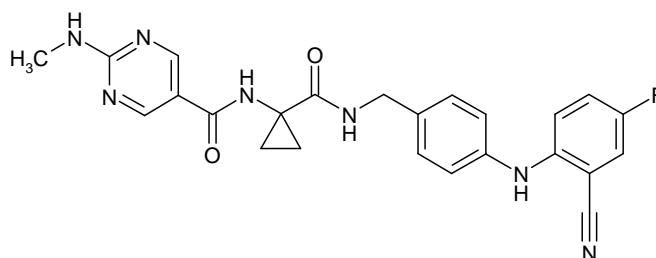
Rendimiento: 28% del teórico

$C_{24}H_{21}FN_6O_3$  (460,46)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 461$

$R_t = 2,03$  min método 13

- 5 Ejemplo 183: {1-[4-(2-cian-4-fluoro-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico



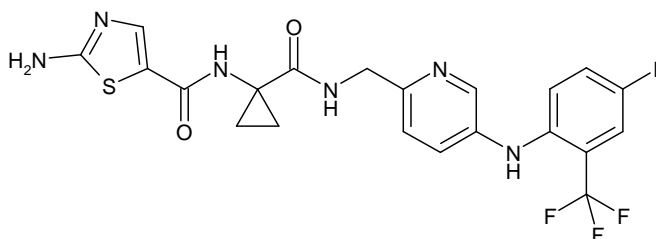
Rendimiento: 58% del teórico

$C_{24}H_{22}FN_7O_2$  (459,48)

- 10 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 460$

$R_t = 1,91$  min método 13

- Ejemplo 184: (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-amino-tiazol-5-carboxílico



- 15 184a) (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-acetilamino-tiazol-5-carboxílico

A partir de hidrocloreto de [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropancarboxílico y ácido 2-acetilamino-tiazol-5-carboxílico, de forma análoga a la prescripción (142c).

Rendimiento: 51% de la teoría

- 20  $C_{23}H_{20}F_4N_6O_3S$  (536,50)

$R_t = 2,96$  min. método 7

- 184b) (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-amino-tiazol-5-carboxílico

- 25 110 mg (0,21 mmol) de (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-acetilamino-tiazol-5-carboxílico se agitaron durante una noche a 80°C en 5 mL de ácido clorhídrico 4 molar. A continuación, la mezcla de reacción se alcalinizó con solución de carbonato de potasio y el sólido resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó.

Rendimiento: 43% de la teoría

$C_{21}H_{18}F_4N_6O_2S$  (494,47)

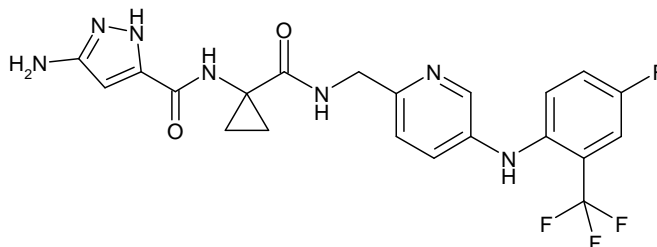
- 30 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 495$

$R_t = 2,73$  min método 7



Los Ejemplos 185 y 186 se prepararon de forma análoga, a partir de hidrocloreto de [5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico y el correspondiente ácido acetilamino-carboxílico.

- 5 Ejemplo 185: (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 5-amino-2H-pirazol-3-carboxílico

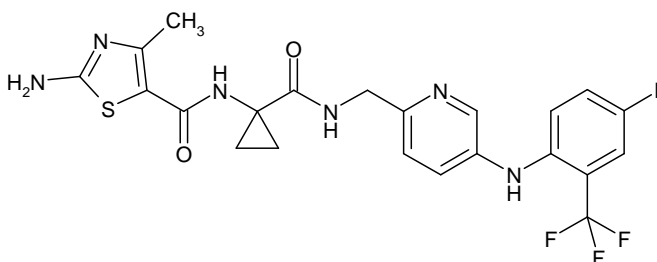


$C_{21}H_{19}F_4N_7O_2$  (477,42)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 478$

$R_t = 2,69$  min método 7

- 10 Ejemplo 186: (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxílico

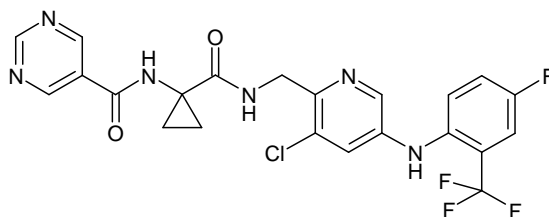


$C_{22}H_{20}F_4N_6O_2S$  (508,49)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 509$

- 15  $R_t = 2,67$  min método 7

- Ejemplo 187: Dihidrocloreto de (1-([3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



187a) 3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo

- 20 Una solución a base de 5,00 g (28,9 mmol) de 3,5-dicloro-piridin-2-carbonitrilo y 5,18 g (28,9 mmol) de 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamina en 75 mL de DMSO se mezcló, bajo enfriamiento, con 5,05 g (45,0 mmol) de terc.-butilato de potasio y después se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se incorporó agitando en agua y luego se extrajo con dietiléter. Se lavaron con agua y solución de cloruro de sodio las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía a través de  
25 una columna de gel de sílice (éter de petróleo con 5 a 15% de éster etílico del ácido acético).

Rendimiento: 45% de la teoría

187b) (6-aminometil-5-cloro-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina

Una solución a base de 100 mg (0,32 mmol) de 3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo en 3 mL de THF se mezcló a la temperatura ambiente con 31  $\mu$ L de complejo de borano-sulfuro de dimetilo y luego se agitó durante una noche. A continuación, se añadió metanol con cuidado y la mezcla se concentró por evaporación hasta sequedad. El residuo se empleó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

- 5 187c) Dihidrocloruro de (1-([3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

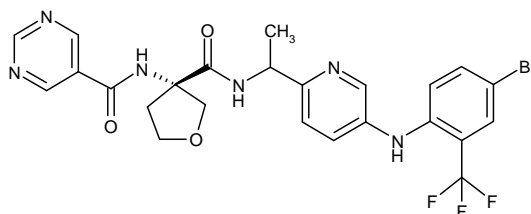
Preparado a partir de (6-aminometil-5-cloro-piridin-3-il)-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amina y ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico, de forma análoga a la prescripción para el Ejemplo 151.

$C_{22}H_{17}ClF_4N_6O_2 \cdot 2 HCl$  (581,78)

- 10 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 509$

$R_t = 3,68$  min método 10

Ejemplo 188: (3-{1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-(S)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



- 15 Una solución de 59 mg (0,25 mmol) de ácido (S)-3-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico y 48 mg (0,30 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol en 5 mL de DMF se agitó durante una hora a 50°C y luego se mezcló con 89 mg (0,25 mmol) de [6-(1-amino-etil)-piridin-3-il]-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-amina y 45  $\mu$ L (0,26 mmol) de DIPEA. A continuación, se dejó agitar durante otra hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía (RP con gradiente, de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).
- 20

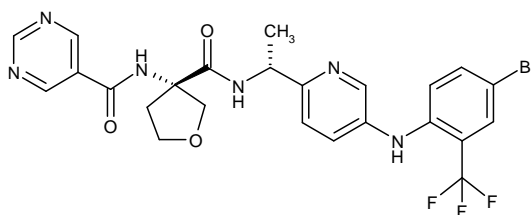
Rendimiento: 41% del teórico

$C_{24}H_{22}BrF_3N_6O_3$  (579,37)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 579$

$R_t = 1,93$  min método 12

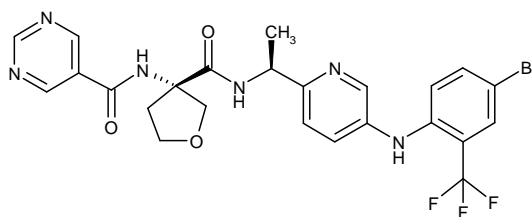
- 25 Ejemplo 188a: (3-{1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



Separación de diastereoisómeros mediante HPLC quiral (columna: Daicel ASH; 50 x 4,6 mm; 5  $\mu$ m; 25°C; eluyente  $CO_2$  / (isopropanol + dietilamina al 0,2%) 80:20; Caudal: 10 mL/min).

- 30  $R_t = 5,32 - 7,15$  minutos

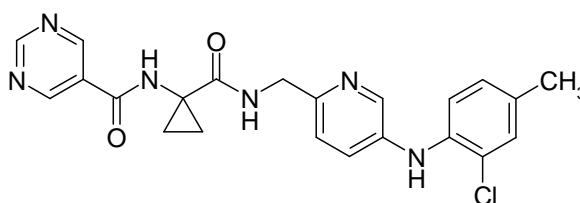
Ejemplo 188b: (3-{1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



Separación de diastereoisómeros mediante HPLC quiral (columna: Daicel ASH; 250 x 4,6 mm; 5  $\mu$ m; 25°C; eluyente CO<sub>2</sub> / (isopropanol + dietilamina al 0,2%) 80:20; Flujo: 10 mL/min).

R<sub>t</sub> = 8,23 - 10,51 minutos

- 5 **Ejemplo 189:** (1-([5-(2-cloro-4-metil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



- 10 Análogamente al Ejemplo 1d) se preparó el producto mediante acoplamiento con amida a partir de ácido 1-[[pirimidin-5-carbonil]-amino]-ciclopropan-carboxílico y (6-aminometil-piridin-3-il)-(2-cloro-4-metil-fenil)-amina, utilizando TBTU en calidad de reactivo de acoplamiento y diisopropiltilamina en calidad de base.

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (436,90)

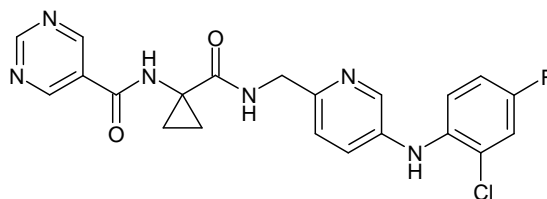
Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 437

[M-H]<sup>-</sup> = 435

R<sub>t</sub> = 1,59 min

(método 2)

- 15 **Ejemplo 190:** (1-([5-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



- 20 Análogamente al Ejemplo 1d) se preparó el producto mediante acoplamiento con amida a partir de ácido 1-[[pirimidin-5-carbonil]-amino]-ciclopropan-carboxílico y (6-aminometil-piridin-3-il)-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-amina, empleando TBTU en calidad de reactivo de acoplamiento y diisopropiltilamina en calidad de base.

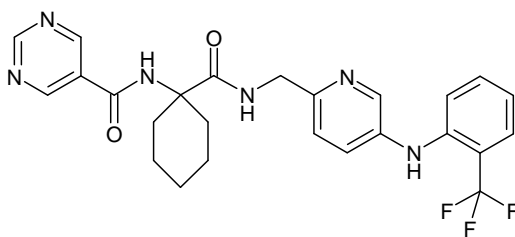
C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (440,86)

Espectro de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 441

R<sub>t</sub> = 1,50 min

(método 2)

- 25 **Ejemplo 191:** (1-([5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclohexil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



191a) [5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico

61 mg (0,25 mmol) de ácido 1-*terc.*-butoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico, 80 mg (0,25 mmol) de TBTU y 53  $\mu$ L (0,38 mmol) de trietilamina en 2 mL de DMF se agitaron durante 5 minutos a la temperatura ambiente y luego se mezclaron con 67 mg (0,25 mmol) de (6-aminometil-piridin-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-amina. La mezcla de reacción se continuó agitando, a continuación, durante una noche y luego se purificó mediante cromatografía (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %). 93 mg de la amina protegida con Boc aislada se agitaron durante 2 horas a la temperatura ambiente en 5 mL de una mezcla 1:1 a base de diclorometano y ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se concentró por evaporación hasta sequedad y luego se purificó mediante cromatografía (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %).

Rendimiento: 68% de la teoría (en forma del trifluoroacetato)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 393$

$R_t = 1,70$  min método 6

191b) (1-([5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclohexil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

Preparación a partir de [5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico y ácido pirimidin-5-carboxílico, análogamente a la prescripción 191a).

Rendimiento: 37% del teórico

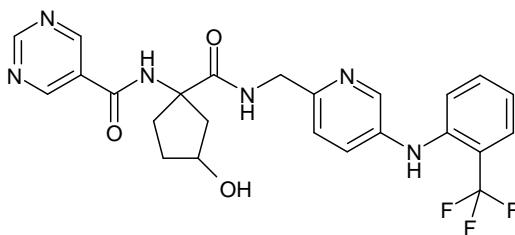
$C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$  (498,51)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 499$

$[M-H]^- = 497$

$R_t = 1,84$  min (método 5)

Ejemplo 192: (3-hidroxi-1-([5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopentil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



192 a) [5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-3-hidroxi-ciclopentanocarboxílico

1-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-ciclopentanocarboxílico y (6-aminometil-piridin-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-amina se hicieron reaccionar análogamente a la prescripción 191a).

Rendimiento: 49% de la teoría (en forma del trifluoroacetato)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 395$

$R_t = 1,62$  min método 6

192 b) (3-hidroxi-1-([5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopentil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

El compuesto diana se preparó a partir de [5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-amino-3-hidroxi-ciclopentanocarboxílico y ácido pirimidin-5-carboxílico, análogamente a la prescripción 191a).

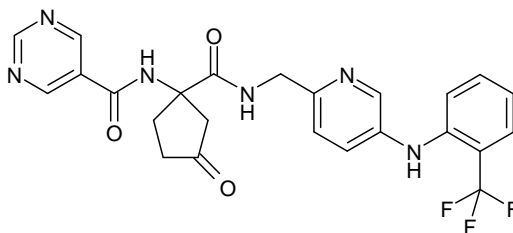
Rendimiento: 55% del teórico

$C_{24}H_{23}F_3N_6O_3$  (500,48)

5 Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 501$

$R_t = 1,66$  min (método 5)

Ejemplo 193: (3-oxo-1-[[5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopentil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



10 10 mg de (3-hidroxi-1-[[5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopentil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico en 1 mL de acetonitrilo se mezclaron con 8 mg de peryodinano de Dess-Martin y se agitaron durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %).

Rendimiento: 90% de la teoría

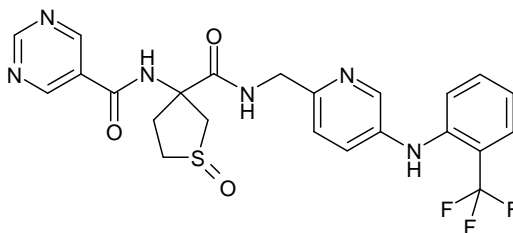
15  $C_{24}H_{21}F_3N_6O_3$  (498,46)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 499$

$[M-H]^- = 497$

$R_t = 1,73$  min (método 5)

20 Ejemplo 194: (1-oxo-3-[[5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahydro-1lambda\*4\*-tiofen-3-il)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



194a) [5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 3-amino-1-oxo-tetrahidrotiofen-3-carboxílico

El producto se obtuvo a partir de ácido 3-*terc.*-butoxicarbonilamino-1-oxo-tetrahydro-tiofen-3-carboxílico y (6-aminometil-piridin-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-amina en analogía a la prescripción 191a).

25 Rendimiento: 96% de la teoría (en forma del trifluoroacetato)

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 413$

$R_t = 1,62$  min método 6

194b) (1-oxo-3-[[5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahydro-tiofen-3-il)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

30 Preparada a partir de [5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 3-amino-1-oxo-tetrahydro-tiofen-3-carboxílico y ácido pirimidin-5-carboxílico, análogamente a la prescripción 191a).

Rendimiento: 58% del teórico

$C_{23}H_{21}F_3N_6O_3S$  (518,52)

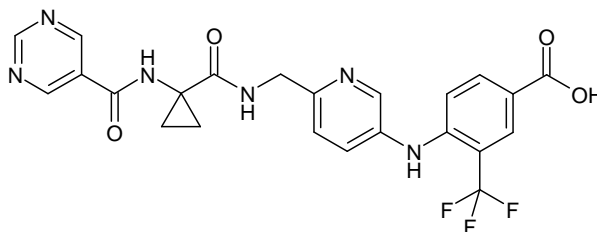
Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 519$

$[M+H]^+ = 517$

$R_t = 1,66$  min

(método 5)

- 5 **Ejemplo 195:** Ácido 4-{6-[[{1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarbonil]-amino)-metil]-piridin-3-ilamino}-3-trifluorometil-benzoico



- 10 469 mg (0,91 mmol) de éster metílico del ácido 4-{6-[[{1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarbonil]-amino)-metil]-piridin-3-ilamino}-3-trifluorometil-benzoico se agitaron durante una noche en 5 mL de solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y 20 mL de etanol a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N y se concentró por evaporación hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y DMF, se filtró y luego se cromatografió (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

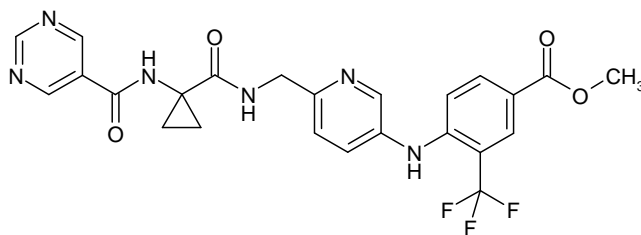
Rendimiento: 69% de la teoría

- 15  $C_{23}H_{19}F_3N_6O_4$  (500,44)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 501$

$[M-H]^- = 499$

- Ejemplo 196:** Éster metílico del ácido 4-{6-[[{1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarbonil]-amino)-metil]-piridin-3-ilamino}-3-trifluorometil-benzoico



- 20 196a) **Éster metílico del ácido 4-(6-ciano-piridin-3-ilamino)-3-trifluorometil-benzoico**

- 25 1190 mg (3,48 mmol) de 5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo, 221  $\mu$ L (1,6 mmol) de trietilamina y 97 mg (0,13 mmol) de  $Pd(dppf)Cl_2$  en 10 mL de metanol y 2 mL de DMF se calentaron hasta 50°C en un autoclave a una presión de monóxido de carbono de 5 bar a lo largo de 60 horas. Después de separar por destilación los disolventes, el residuo se disolvió en acetonitrilo y metanol y se filtró. A continuación, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (1ª columna: RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; 2ª columna: gel de sílice, agente eluyente: diclorometano).

Rendimiento: 78% del teórico

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 322$

- 30 196b) **Éster metílico del ácido 4-(6-aminometil-piridin-3-ilamino)-3-trifluorometil-benzoico**

860 mg (2,7 mmol) de éster metílico del ácido 4-(6-ciano-piridin-3-ilamino)-3-trifluorometil-benzoico en 30 mL de amoniaco metanólico se hidrogenaron a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 3,5  $kg/cm^2$  en presencia de 100 mg de níquel Raney. Se separó por filtración el catalizador y el filtrado se liberó de disolvente.

Rendimiento: 76% de la teoría

Espectroscopia de masas  $[M+H]^+ = 326$

196c) Éster metílico del ácido 4-{6-[[1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarbonil]-amino]-metil}-piridin-3-ilamino}-3-trifluorometil-benzoico

5 191 mg (0,92 mmol) de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarboxílico, 305 mg (0,95 mmol) de TBTU y 203  $\mu$ L (1,85 mmol) de N-metilmorfolina en 3 mL de DMF se agitaron durante 5 minutos a la temperatura ambiente. La solución se mezcló con 300 mg (0,92 mmol) de éster metílico del ácido 4-(6-aminometil-piridin-3-ilamino)-3-trifluorometil-benzoico y se dejó reposar a lo largo del fin de semana. A continuación, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

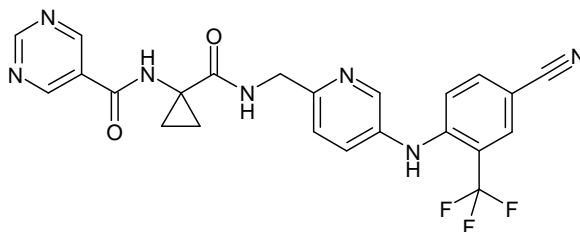
10 Rendimiento: 62% de la teoría

$C_{24}H_{21}F_3N_6O_4$  (514,46)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 515$

$R_t = 1,73$  min (método 12)

15 Ejemplo 197: (1-[[5-(4-ciano-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



20 55 mg (0,18 mmol) de {1-[[5-(4-ciano-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico, 33 mg (0,18 mmol) de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo y 42 mg (0,35 mmol) de *tert*-butilato de potasio en 5 mL de DMSO se agitaron durante 1 h a 50°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

Rendimiento: 23% del teórico

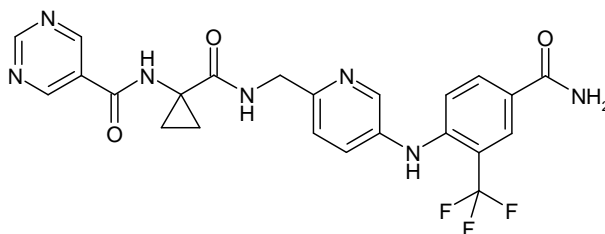
$C_{23}H_{18}F_3N_7O_2$  (481,44)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 482$

$[M-H]^- = 480$

25  $R_t = 1,69$  min (método 12)

Ejemplo 198: (1-[[5-(4-carbamoil-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



30 Una solución de 50 mg (0,10 mmol) de ácido 4-{6-[[1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropancarbonil]-amino]-metil}-piridin-3-ilamino}-3-trifluorometil-benzoico, 33 mg (0,10 mmol) de TBTU y 12  $\mu$ L (0,11 mmol) de N-metilmorfolina en 0,5 mL de DMF se agitó durante 3 minutos a la temperatura ambiente, luego se mezcló con 17  $\mu$ L (0,11 mmol) de 2,4-dimetoxibencilamina, se agitó durante otros 10 minutos y se dejó reposar durante una noche. Para la separación del grupo bencilo, la mezcla se combinó con 10 mL de diclorometano y 10 mL de ácido trifluoroacético, se dejó reposar durante una noche y se concentró por evaporación hasta sequedad. El residuo se filtró y, a continuación, se purificó mediante cromatografía (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

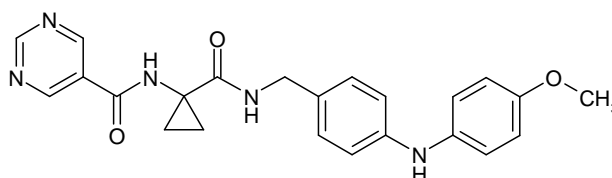
Rendimiento: 6% de la teoría

$C_{23}H_{20}F_3N_7O_3$  (499,45)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 500$

$[M-H]^- = 498$

5 Ejemplo 199: {1-[4-(4-metoxi-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



Obtenida a partir de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico y (4-aminometil-fenil)-(4-metoxi-fenil)-amina, análogamente a la prescripción 191a).

Rendimiento: 37% del teórico

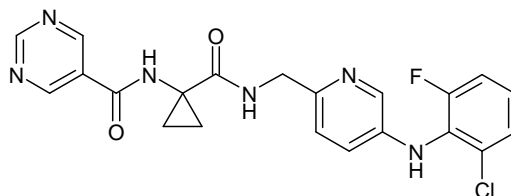
10  $C_{23}H_{23}N_5O_3$  (417,47)

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 418$

$[M-H]^- = 416$

$R_t = 1,83$  min (método 12)

15 Ejemplo 200: (1-[[5-(2-cloro-6-fluoro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



Acoplamiento de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico y trifluoroacetato de (6-aminometil-piridin-3-il)-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-amina con TBTU, de forma análoga a la prescripción 191a).

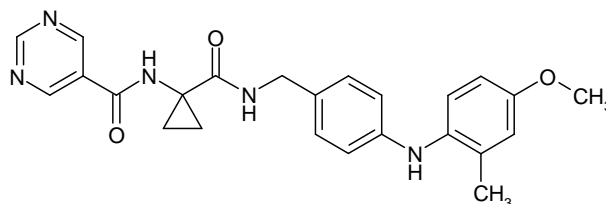
$C_{21}H_{18}ClFN_6O_2$  (440,86)

20 Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 441$

$[M-H]^- = 439$

$R_t = 1,38$  min (método 2)

Ejemplo 201: {1-[4-(4-metoxi-2-metil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



25 Preparada a partir de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico y (4-aminometil-fenil)-(4-metoxi-2-metil-fenil)-amina, según la prescripción 191a).

$C_{24}H_{25}N_5O_3$  (431,49)



Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 432$

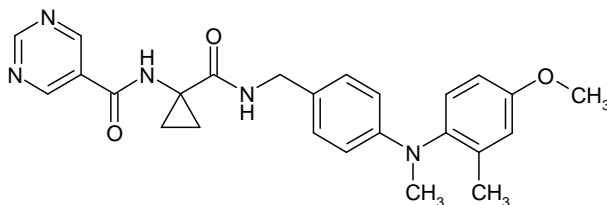
$[M+H]^+ = 430$

$R_t = 1,97$  min

(método 12)

**Ejemplo 202:** (1-{4-[(4-metoxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-bencilcarbamoyl}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

5



73 mg (0,35 mmol) de ácido 1-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico y 57 mg (0,35 mmol) de CDI se agitaron durante 30 minutos a 50°C en 5 mL de DMF. 90 mg (0,35 mmol) de (4-aminometil-fenil)-(4-metoxi-2-metil-fenil)-metil-amina y 101  $\mu$ L de diisopropiletilamina se añadieron a la temperatura ambiente y se dejó agitar durante una noche. El disolvente se separó por destilación y el residuo se disolvió en metanol y se purificó mediante cromatografía (RP con gradiente de agente eluyente, agente eluyente: acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,2 %).

10

Rendimiento: 19% del teórico

$C_{25}H_{27}N_5O_3$  (445,52)

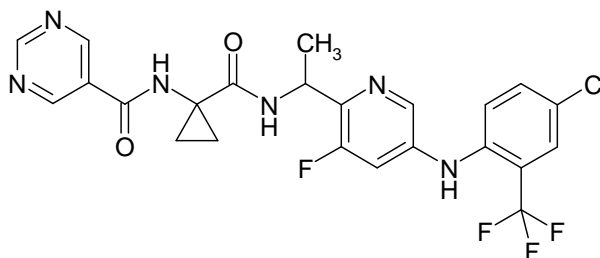
15

Espectro de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 446$

$R_t = 2,16$  min

(método 12)

**Ejemplo 203:** (1-{1-[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-il]-etilcarbamoyl}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



20

Preparada a partir de los productos intermedios A1 y B1 según AAV1

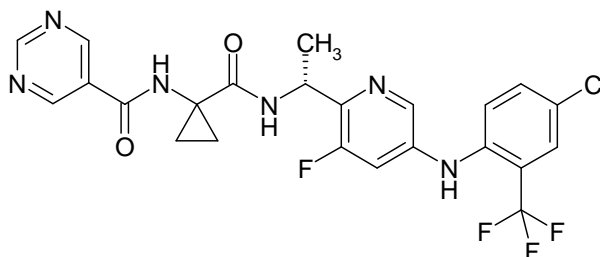
$C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_2$  (522,89)

$R_t = 2,30$  minutos método 2

El racemato se separó en los enantiómeros mediante HPLC quiral (columna: Daicel AD-H, 250 x 20 mm; 5  $\mu$ m; 25°C; eluyente  $CO_2$  / isopropanol (dietilamina al +0,2%) 80:20; Flujo: 10 mL/min).

25

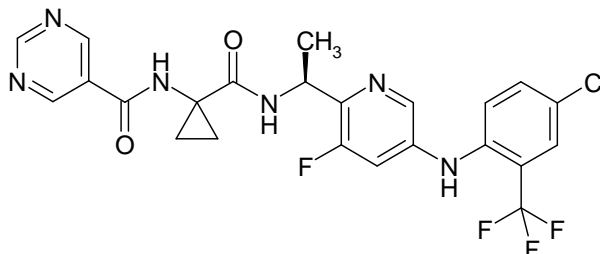
**Ejemplo 203a:** (1-{1-[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-il]-etilcarbamoyl}-ciclopropil)-amida del ácido (*R*)-pirimidin-5-carboxílico



HPLC quiral analítica (columna: Daicel AD-H; 250 x 4,6 mm; 5 µm; 25°C; eluyente CO<sub>2</sub> / isopropanol 80:20; caudal: 4 mL/min).

R<sub>t</sub>= 1,62 minutos

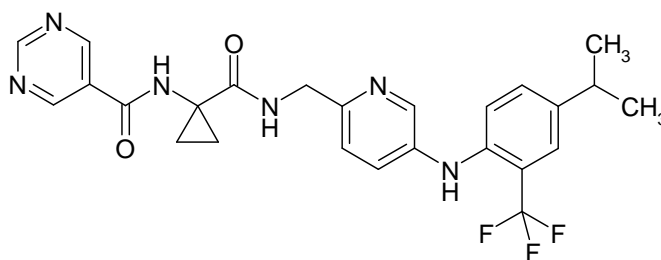
- 5 Ejemplo 203b: (1-{1-[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico



HPLC quiral analítica (columna: Daicel AD-H; 250 x 4,6 mm; 5 µm; 25°C; eluyente CO<sub>2</sub> / isopropanol 80:20; caudal: 4 mL/min).

R<sub>t</sub>= 2,29 minutos

- 10 Ejemplo 204: (1-{[5-(4-isopropil-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

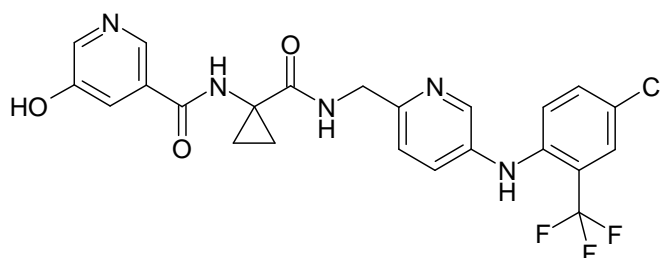


Preparada a partir de los productos intermedios A2 y B1 según AAV1.

C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (498,51)

- 15 R<sub>t</sub>= 1,95 minutos (método 2)

Ejemplo 205: N-(1-{[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-5-hidroxi-nicotinamida

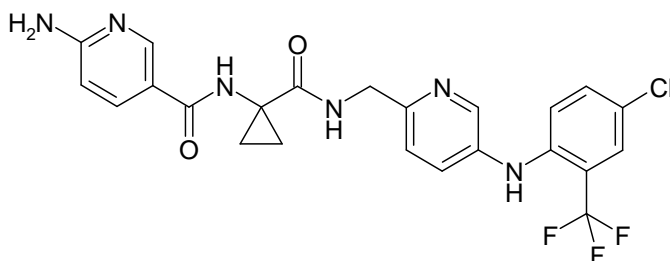


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 5-hidroxinicotínico según AAV1.

- 20 C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (505,88)

R<sub>t</sub>= 1,74 minutos (método 13)

Ejemplo 206: 6-amino-N-(1-{[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-nicotinamida

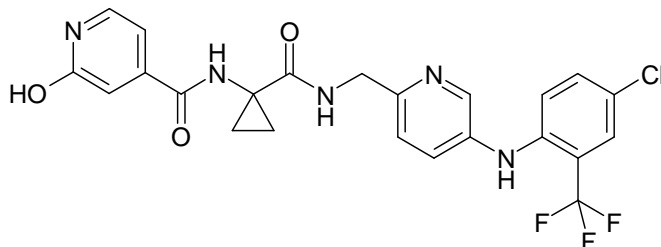


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-aminonicotínico según AAV1.

$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$  (504,90)

$R_t = 1,60$  minutos (método 13)

- 5 Ejemplo 207: N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-2-hidroxi-isonicotinamida

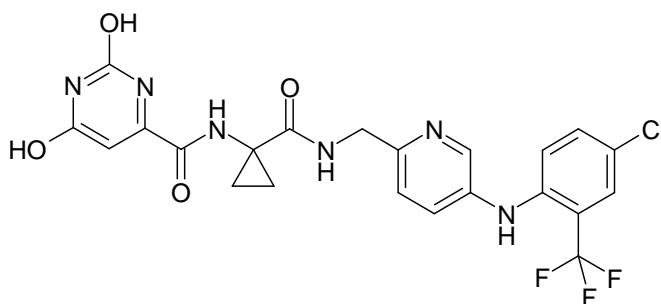


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-hidroxi-isonicotínico según AAV1.

$C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_3$  (505,88)

- 10  $R_t = 1,69$  minutos (método 13)

Ejemplo 208: (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2,6-dihidroxi-pirimidin-4-carboxílico

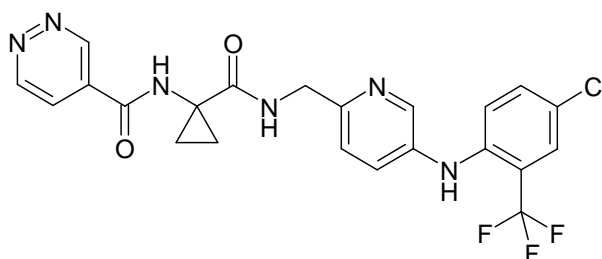


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2,6-dihidroxi-pirimidin-4-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_4$  (522,87)

$R_t = 1,70$  minutos (método 13)

Ejemplo 209: (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazin-4-carboxílico

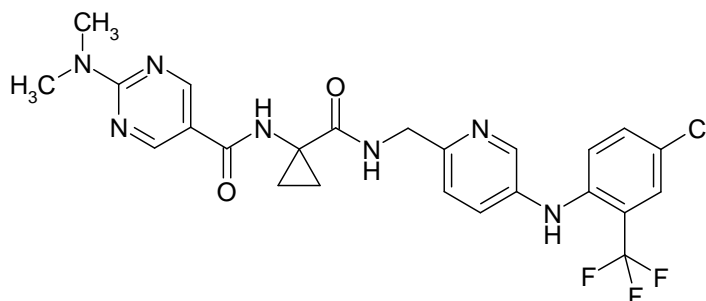


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido piridazin-4-carboxílico según AAV1.

$C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_2$  (522,87)

$R_t = 1,76$  minutos (método 13)

- 5 **Ejemplo 210:** (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-dimetilamino-pirimidin-5-carboxílico

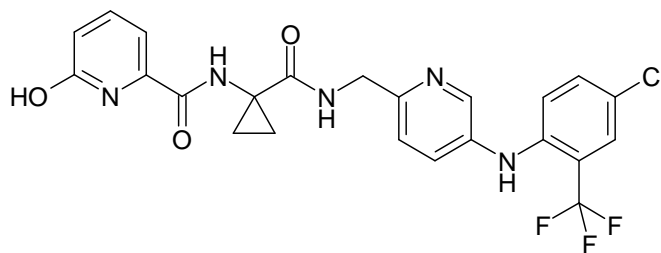


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-dimetilamino-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{23}ClF_3N_7O_2$  (533,94)

- 10  $R_t = 1,94$  minutos (método 13)

- Ejemplo 211:** (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 6-hidroxi-piridin-2-carboxílico

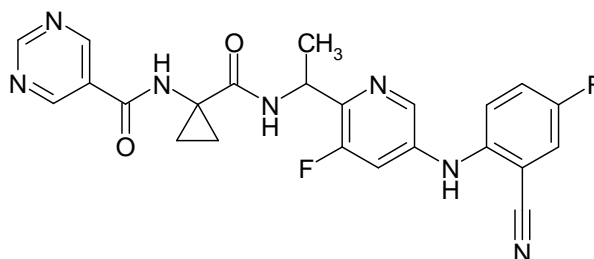


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-hidroxi-piridin-2-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_3$  (505,88)

$R_t = 1,75$  minutos método 13

- Ejemplo 212:** (1-([1-[5-(2-ciano-4-fluoro-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-il]-etilcarbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



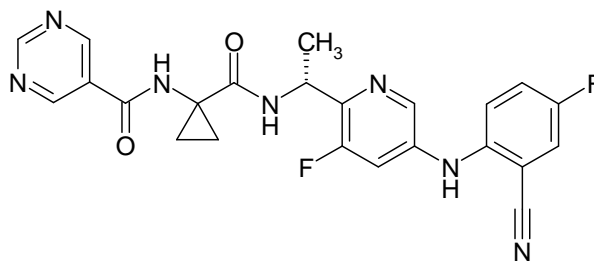
Preparada a partir de los productos intermedios A4 y B1 según AAV1.

$C_{23}H_{19}F_2N_7O_2$  (463,45)

$R_t = 1,81$  minutos método 2

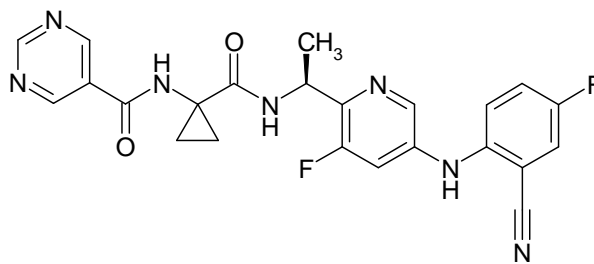
- 5 El racemato se separó en los enantiómeros mediante HPLC quiral (columna: Daicel AD-H, 250 x 20 mm; 5  $\mu$ m; 25°C; eluyente  $CO_2$  / isopropanol (dietilamina al +0,2%) 80:20; caudal: 10 mL/min).

**Ejemplo 212a:** (1-{1-[5-(2-ciano-4-fluoro-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido (R)-pirimidin-5-carboxílico



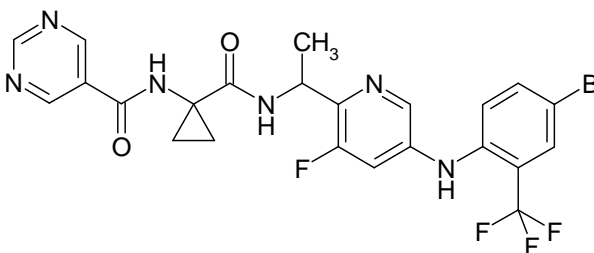
- 10  $R_t = 2,75$  minutos

**Ejemplo 212b:** (1-{1-[5-(2-ciano-4-fluoro-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico



$R_t = 5,12$  minutos

- 15 **Ejemplo 213:** (1-{1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



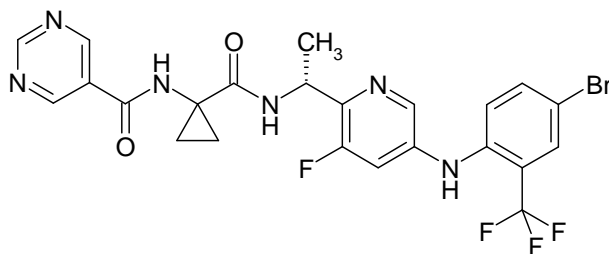
Preparada a partir de los productos intermedios A5 y B1 según AAV1.

$C_{23}H_{19}BrF_4N_6O_2$  (567,34)

R<sub>t</sub>= 2,34 minutos (método 2)

El racemato se separó en los enantiómeros mediante HPLC quiral:

**Ejemplo 213a:** (1-{1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido (*R*)-pirimidin-5-carboxílico



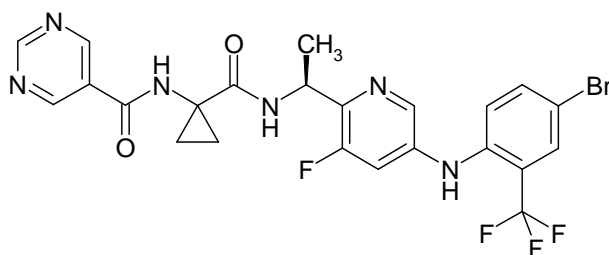
5

HPLC quiral analítica (columna: Daicel AD-H; 250 x 4,6 mm; 5 μm; 25°C; eluyente CO<sub>2</sub> / isopropanol 80:20; caudal: 4 mL/min).

R<sub>t</sub>= 1,78 minutos

**Ejemplo 213b:** (1-{1-[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-il]-etilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido (*S*)-pirimidin-5-carboxílico

10

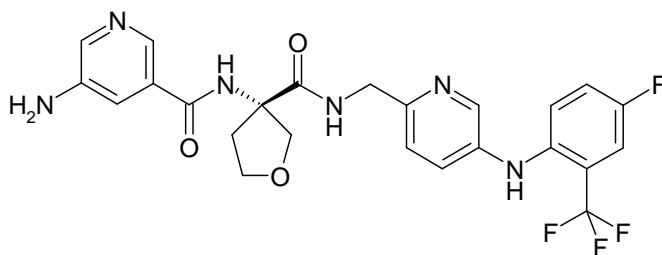


HPLC quiral analítica (columna: Daicel AD-H; 250 x 4,6 mm; 5 μm; 25°C; eluyente CO<sub>2</sub> / isopropanol 80:20; caudal: 4 mL/min).

R<sub>t</sub>= 2,55 minutos

**Ejemplo 214:** (*S*)-5-amino-N-(3-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahydrofuran-3-il)-nicotinamida

15



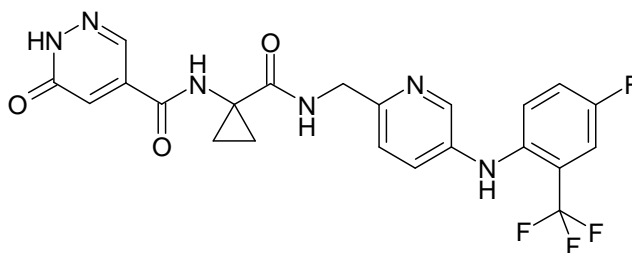
Preparada a partir de los productos intermedios A6 y B2 según AAV1.

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (517,48)

R<sub>t</sub>= 3,33 minutos (método 7)

**Ejemplo 215:** (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 6-oxo-5,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

20

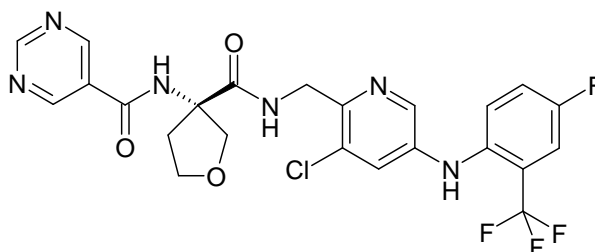


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-oxo-5,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico según AAV1.

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_3$  (490,42)

$R_t = 2,80$  minutos (método 7)

- 5 Ejemplo 216: (3-[[3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahydrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico

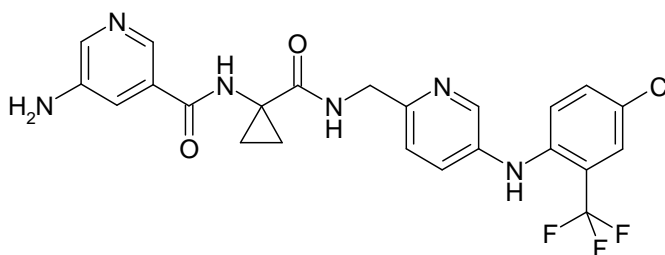


Preparada a partir de los productos intermedios A8 y B3 según AAV1.

$C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_3$  (538,89)

- 10  $R_t = 3,86$  minutos (método 7)

Ejemplo 217: 5-amino-N-(1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-nicotinamida

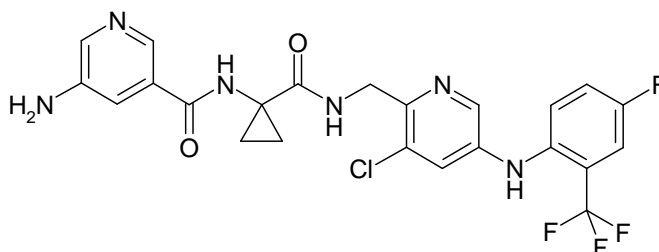


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 5-aminonicotínico según AAV1.

- 15  $C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$  (504,90)

$R_t = 2,01$  minutos (método 2)

Ejemplo 218: 5-amino-N-(1-[[3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-nicotinamida

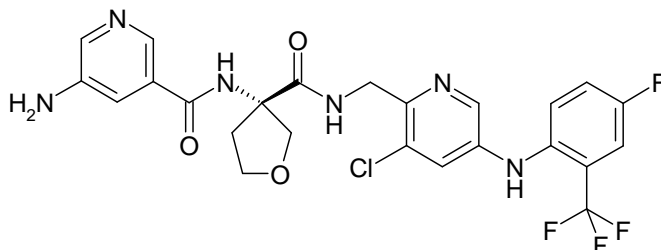


Preparada a partir de los productos intermedios A8 y B4 según AAV1.

$C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_2$  (522,89)

$R_t = 3,21$  minutos (método 7)

- 5 **Ejemplo 219:** (S)-5-amino-N-(3-([3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

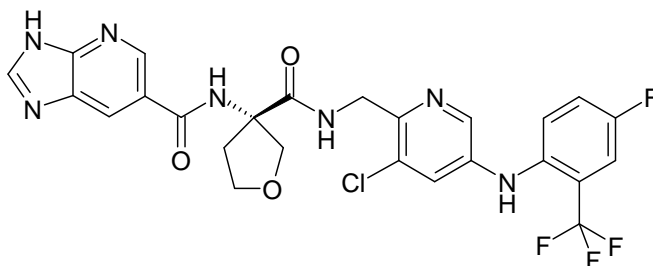


Preparada a partir de los productos intermedios A8 y B2 según AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$  (552,91)

$R_t = 3,22$  minutos (método 7)

- 10 **Ejemplo 220:** 3-([3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico

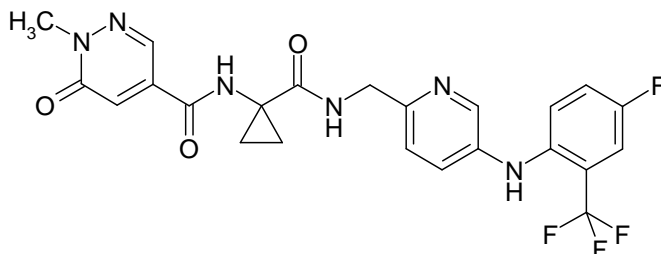


Preparada a partir de los productos intermedios A8 y B5 según AAV1.

$C_{25}H_{20}ClF_4N_7O_3$  (577,92)

- 15  $R_t = 3,62$  minutos (método 7)

**Ejemplo 221:** (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico



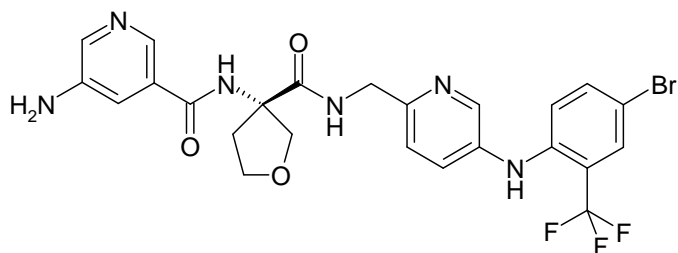
Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico según AAV1.

- 20  $C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$  (504,44)

$R_t = 2,95$  minutos (método 7)

**Ejemplo 222:** (S)-5-amino-N-(3-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida



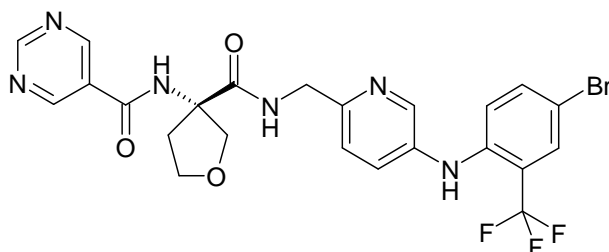


Preparada a partir de los productos intermedios A9 y B2 según AAV1.

$C_{24}H_{22}BrF_3N_6O_3$  (579,37)

$R_t = 1,88$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 223: 3-[[5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico

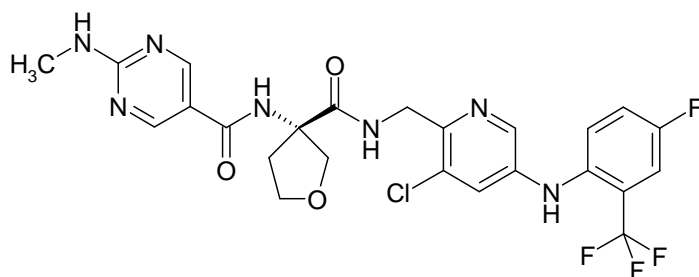


Preparada a partir de los productos intermedios A9 y B3 según AAV1.

$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_3$  (565,35)

- 10  $R_t = 1,74$  minutos (método 2)

Ejemplo 224: 3-[[3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico

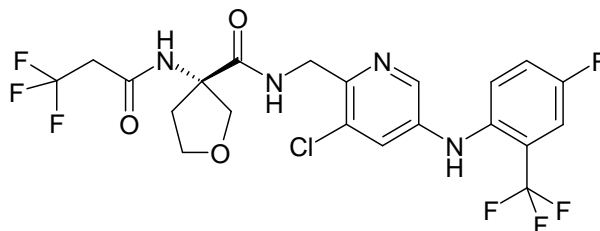


Preparada a partir del producto intermedio C3 y ácido 2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{22}ClF_4N_7O_3$  (567,93)

$R_t = 3,89$  minutos (método 7)

Ejemplo 225: [3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido (S)-3-(3,3,3-trifluoro-propionilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

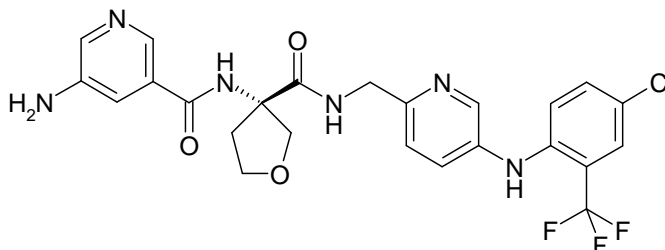


Preparada a partir del producto intermedio C3 y ácido 3,3,3-trifluoro-propiónico según AAV1.

$C_{21}H_{18}ClF_7N_4O_3$  (542,84)

$R_t = 4,18$  minutos (método 7)

- 5 **Ejemplo 226:** (S)-5-amino-N-(3-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

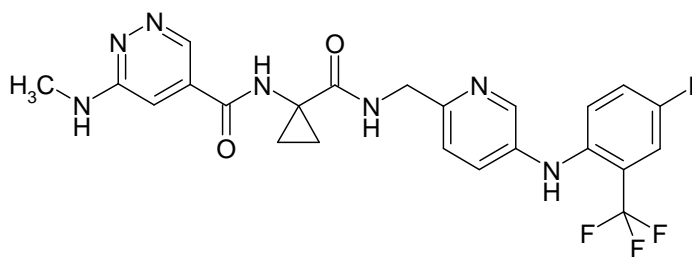


Preparada a partir de los productos intermedios A3 y B2 según AAV1.

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$  (534,92)

$R_t = 1,57$  minutos (método 2)

- 10 **Ejemplo 227:** (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 6-metilamino-piridazina-4-carboxílico

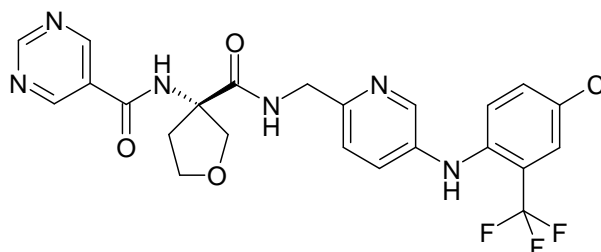


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-metilamino-piridazina-4-carboxílico según AAV1.

$C_{23}H_{21}F_4N_7O_2$  (503,46)

- 15  $R_t = 1,55$  minutos (método 5)

- Ejemplo 228:** (3-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico

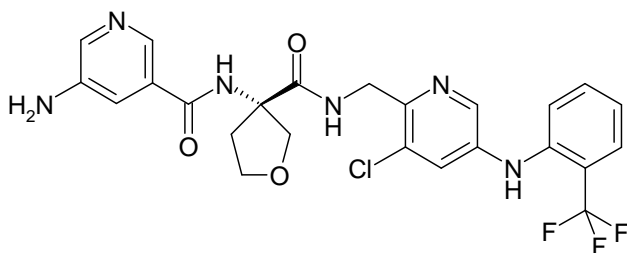


Preparada a partir de los productos intermedios A3 y B3 según AAV1.

- 20  $C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_3$  (520,90)

$R_t = 1,74$  minutos (método 2)

- Ejemplo 229:** (S)-5-amino-N-(3-([3-cloro-5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

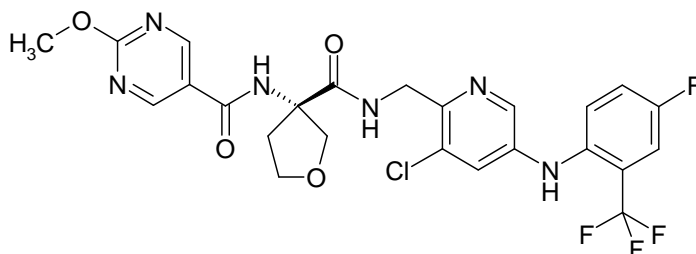


Preparada a partir de los productos intermedios A10 y B2 según AAV1.

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$  (534,92)

$R_t = 3,19$  minutos (método 7)

- 5 Ejemplo 230: 3-{{[3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico

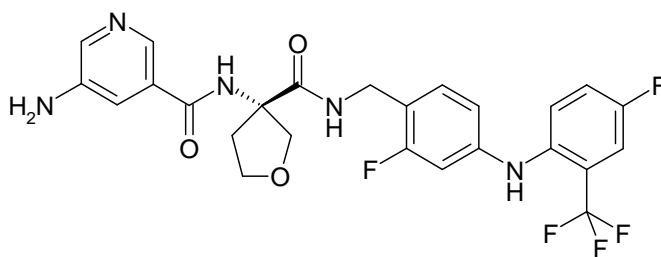


Preparada a partir del producto intermedio C3 y ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_4$  (568,91)

10  $R_t = 4,01$  minutos (método 7)

- Ejemplo 231: (S)-5-amino-N-{3-[2-fluoro-4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida

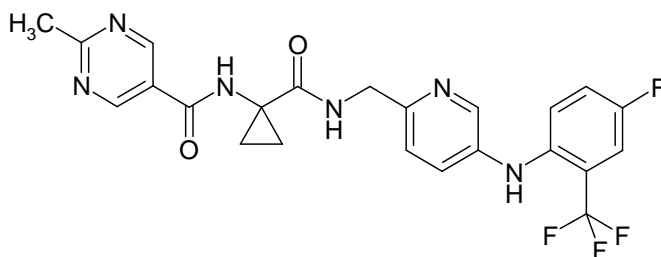


Preparada a partir de los productos intermedios A11 y B2 según AAV1.

15  $C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$  (535,47)

$R_t = 1,23$  minutos (método 2)

- Ejemplo 232: (1-{{[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico

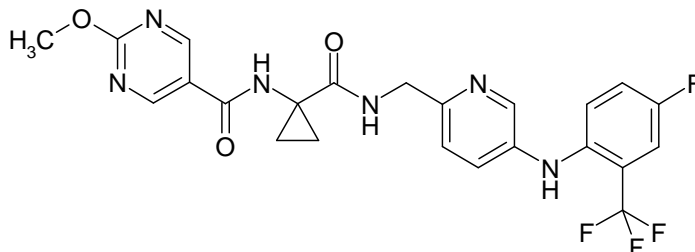


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$  (488,44)

$R_t = 1,94$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 233: (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico

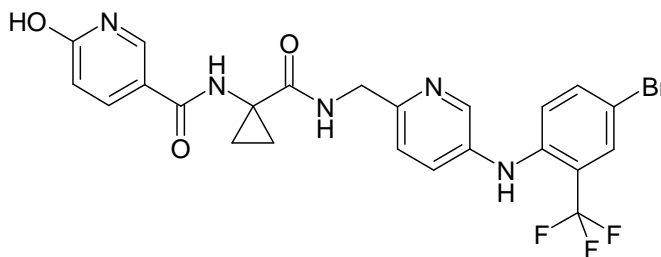


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$  (504,44)

$R_t = 2,00$  minutos (método 2)

- 10 Ejemplo 234: N-(1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-hidroxi-nicotinamida

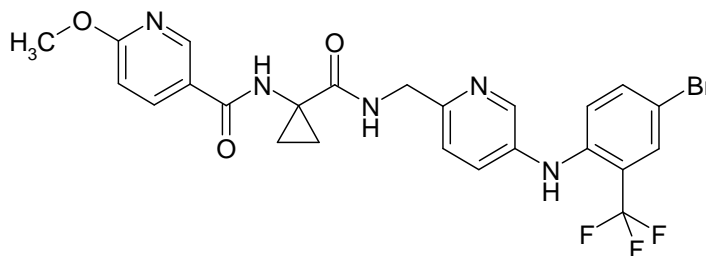


Preparada a partir del producto intermedio C4 y ácido 6-hidroxi-nicotínico según AAV1.

$C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$  (550,33)

- 15  $R_t = 1,79$  minutos (método 2)

- Ejemplo 235: N-(1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-metoxi-nicotinamida

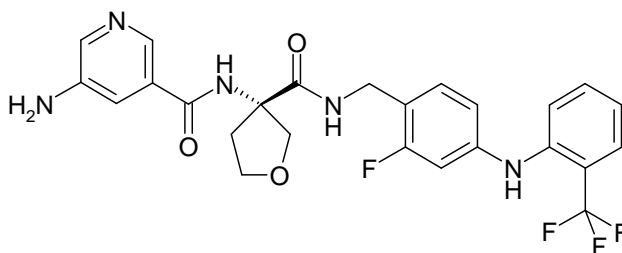


Preparada a partir del producto intermedio C4 y ácido 6-metoxi-nicotínico según AAV1.

- 20  $C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_3$  (564,36)

$R_t = 1,84$  minutos (método 2)

- Ejemplo 236: (S)-5-amino-N-{3-[2-fluoro-4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida

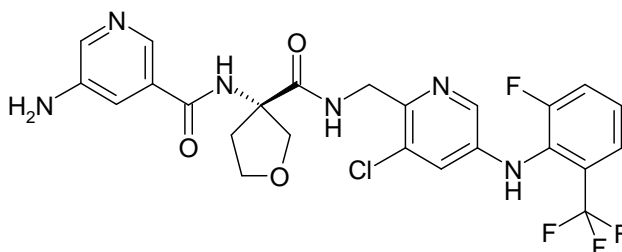


Preparada a partir de los productos intermedios A12 y B2 según AAV1.

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$  (517,48)

$R_t = 3,07$  minutos (método 3)

- 5 Ejemplo 237: (S)-5-amino-N-(3-([3-cloro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

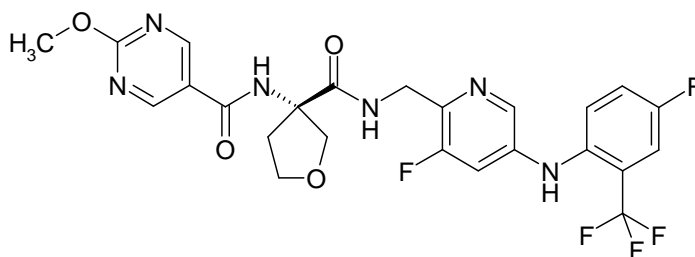


Preparada a partir del producto intermedio C5 y ácido 5-aminonicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$  (552,91)

- 10  $R_t = 3,28$  minutos (método 3)

- Ejemplo 238: 3-([3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico

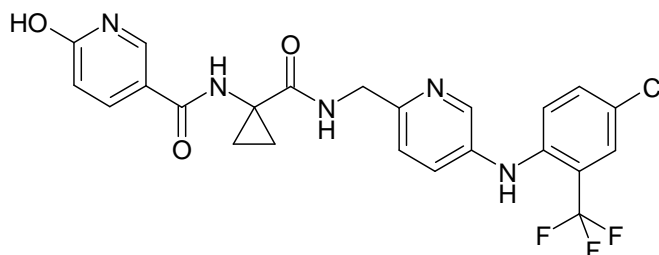


Preparada a partir del producto intermedio C6 y ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{21}F_5N_6O_4$  (552,46)

$R_t = 3,62$  minutos (método 3)

- Ejemplo 239: N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-hidroxi-nicotinamida

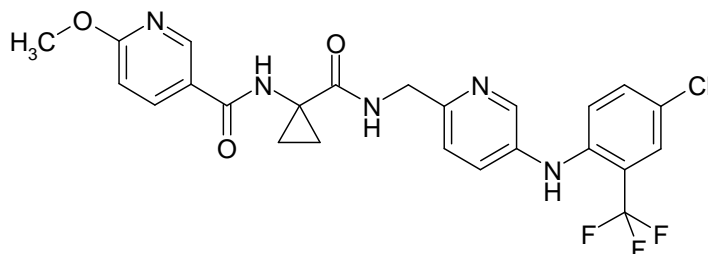


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-hidroxi-nicotínico según AAV1.

$C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_3$  (505,88)

$R_t = 1,71$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 240: N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-metoxi-nicotinamida

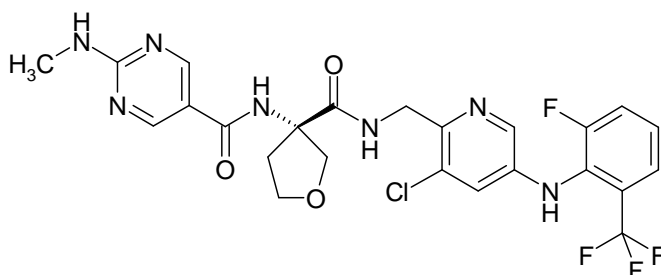


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-metoxi-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$  (519,91)

$R_t = 1,75$  minutos (método 2)

- 10 Ejemplo 241: 3-([3-cloro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico

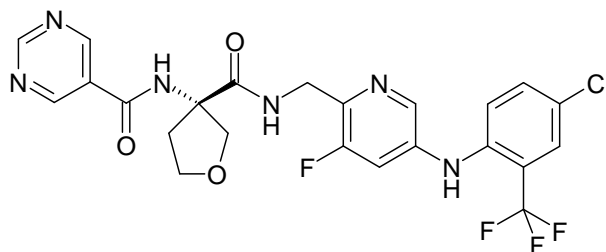


Preparada a partir del producto intermedio C5 y ácido 2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{22}ClF_4N_7O_3$  (567,93)

- 15  $R_t = 4,64$  minutos (método 3)

- Ejemplo 242: (3-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico

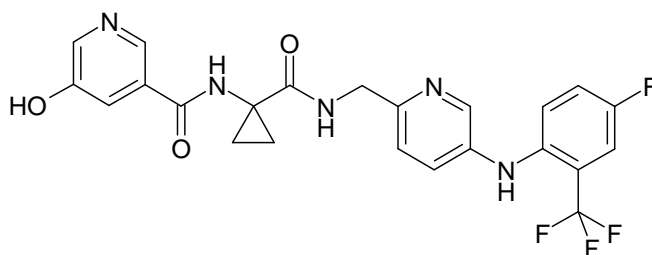


Preparada a partir de los productos intermedios A15 y B3 según AAV1.

- 20  $C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_3$  (538,89)

$R_t = 2,15$  minutos (método 2)

- Ejemplo 243: N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-hidroxi-nicotinamida



Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 5-hidroxinicotínico según AAV1.

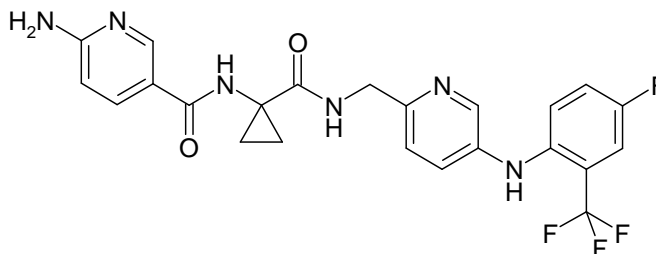
$C_{23}H_{19}F_4N_5O_3$  (489,43)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 490$

5

$[M-H]^- = 488$

**Ejemplo 244:** 6-amino-N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-nicotinamida



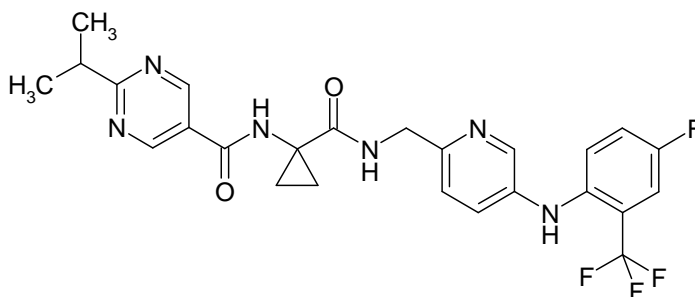
Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-aminonicotínico según AAV1.

10  $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$  (488,44)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 489$

$[M-H]^- = 487$

**Ejemplo 245:** (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-isopropil-pirimidin-5-carboxílico



15

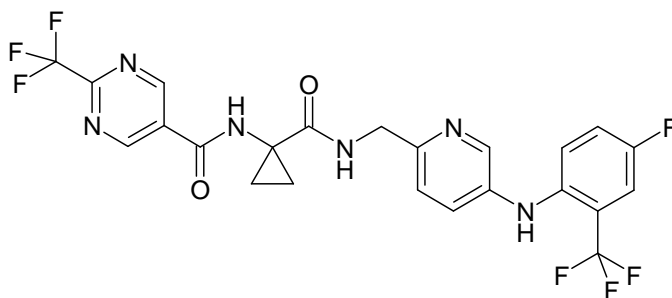
Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 2-isopropil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_2$  (516,50)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 517$

20

**Ejemplo 246:** (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidin-5-carboxílico

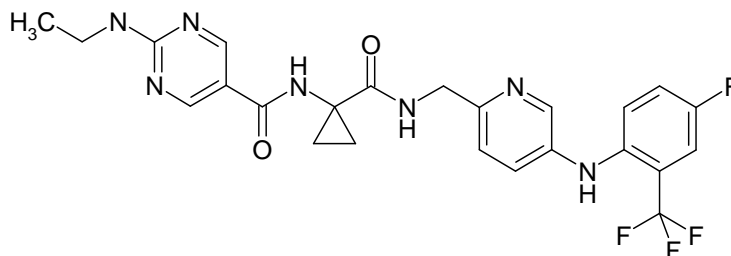


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 2-trifluorometil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{23}H_{17}F_7N_6O_2$  (542,41)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 543$

- 5 Ejemplo 247: (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-etilamino-pirimidin-5-carboxílico



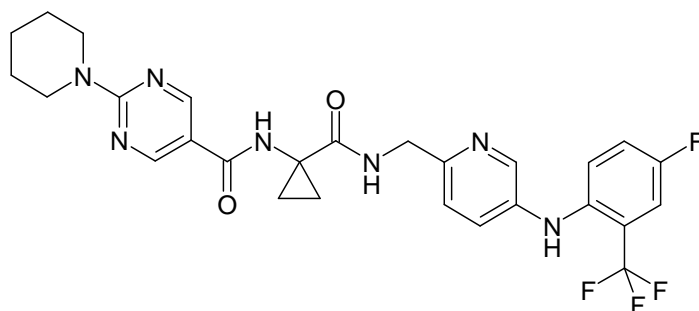
Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 2-etilamino-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{23}F_4N_7O_2$  (517,48)

- 10 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 518$

$R_t = 1,58$  minutos (método 5)

- Ejemplo 248: (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-piperidin-1-il-pirimidin-5-carboxílico



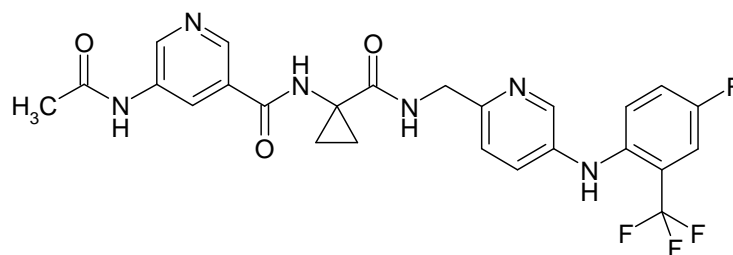
- 15 Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 2-piperidin-1-il-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{27}H_{27}F_4N_7O_2$  (557,55)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 558$

- Ejemplo 249: 5-acetilamino-N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-nicotinamida



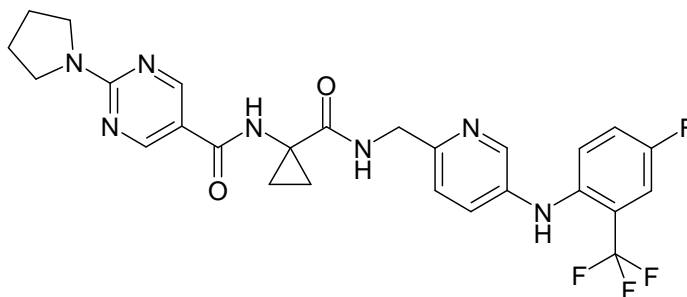


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 5-acetilaminonicotínico según AAV1.

$C_{25}H_{22}F_4N_6O_3$  (530,48)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 531$

- 5 Ejemplo 250: (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-carboxílico

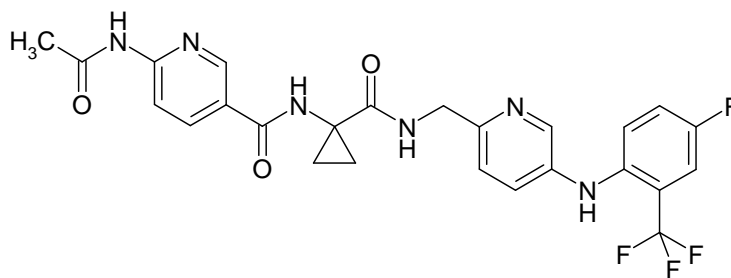


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{26}H_{25}F_4N_7O_2$  (543,52)

- 10 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 544$

Ejemplo 251: 6-acetilamino-N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-nicotinamida

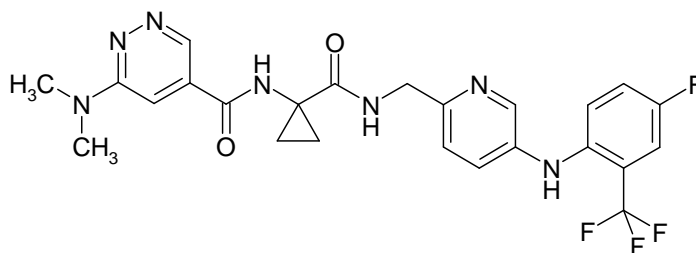


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-acetilamino-nicotínico según AAV1.

- 15  $C_{25}H_{22}F_4N_6O_3$  (530,48)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 531$

Ejemplo 252: (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 6-dimetilamino-piridazin-4-carboxílico

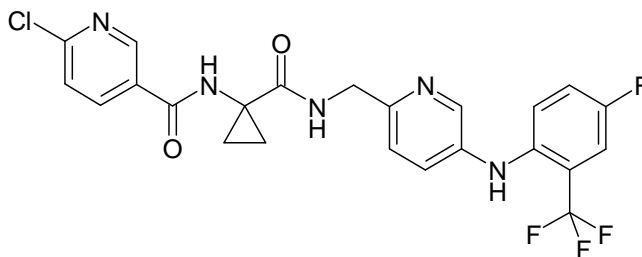


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-dimetilamino-piridazin-4-carboxílico según AAV1.

C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (517,48)

Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 518

- 5 Ejemplo 253: 6-cloro-N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-nicotinamida

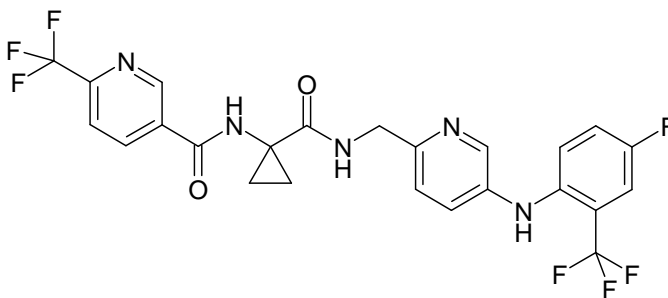


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-cloro-nicotínico según AAV1.

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (507,87)

- 10 Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 508

- Ejemplo 254: N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-trifluorometil-nicotinamida

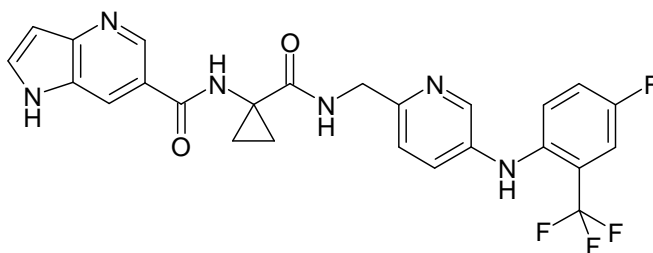


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-trifluorometil-nicotínico según AAV1.

- 15 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (541,43)

Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 542

- Ejemplo 255: (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico

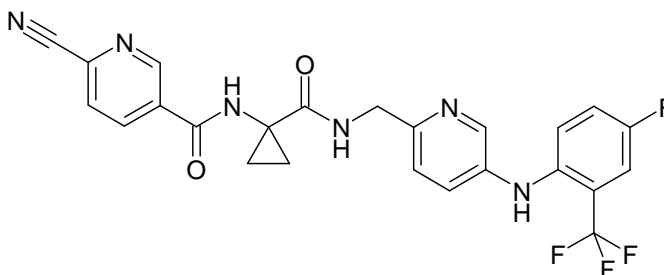


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico según AAV1.

$C_{25}H_{20}F_4N_6O_2$  (512,47)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 513$

- 5 Ejemplo 256: 6-ciano-N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-nicotinamida

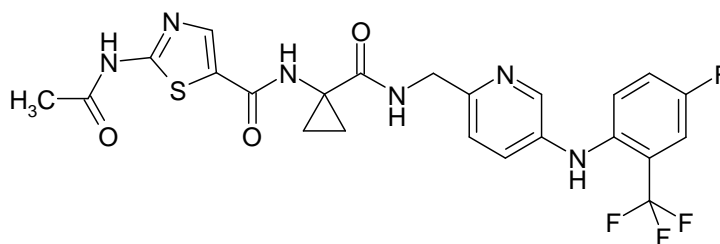


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-ciano-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{18}F_4N_6O_2$  (498,44)

- 10 Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 499$

Ejemplo 257: (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-acetilamino-tiazol-5-carboxílico

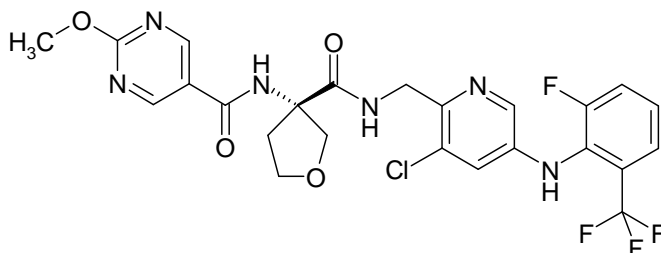


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 2-acetilamino-tiazol-5-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{23}H_{20}F_4N_6O_3S$  (536,51)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 537$

Ejemplo 258: 3-([3-cloro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico

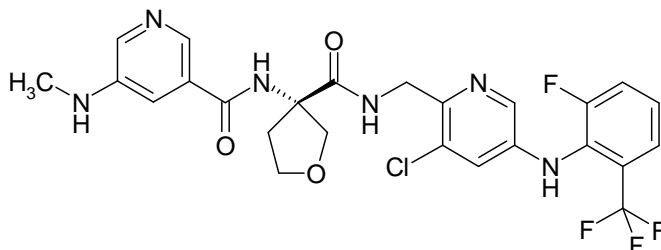


Preparada a partir del producto intermedio C3 y ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_4$  (568,91)

$R_t = 3,99$  minutos (método 3)

- 5 Ejemplo 259: (S)-N-(3-([3-cloro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-5-metilamino-nicotinamida

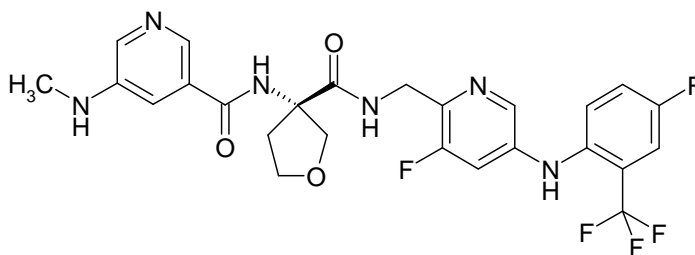


Preparada a partir del producto intermedio C3 y ácido 5-metilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{25}H_{23}ClF_4N_6O_3$  (566,94)

$R_t = 3,59$  minutos (método 3)

- 10 Ejemplo 260: (S)-N-(3-([3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-5-metilamino-nicotinamida

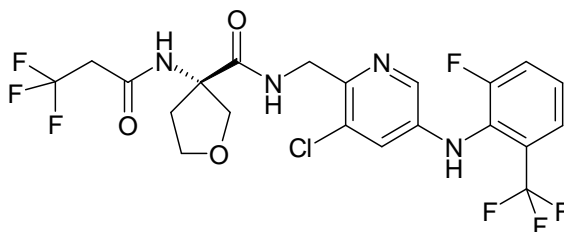


Preparada a partir del producto intermedio C6 y ácido 5-metilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{25}H_{23}F_5N_6O_3$  (550,49)

- 15  $R_t = 3,81$  minutos (método 3)

- Ejemplo 261: [3-cloro-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido (S)-3-(3,3,3-trifluoropropionilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

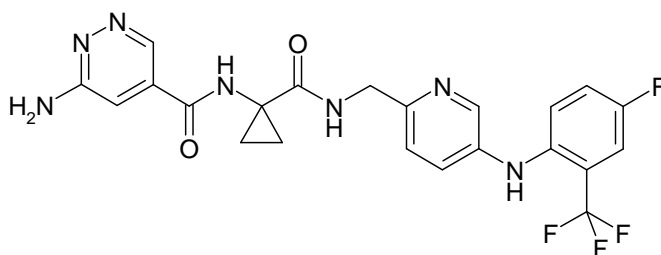


Preparada a partir del producto intermedio C5 y ácido 3,3,3-trifluoropropiónico según AAV1.

- 20  $C_{21}H_{18}ClF_7N_4O_3$  (542,84)

$R_t = 4,11$  minutos (método 3)

- Ejemplo 262: (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 6-amino-piridazin-4-carboxílico

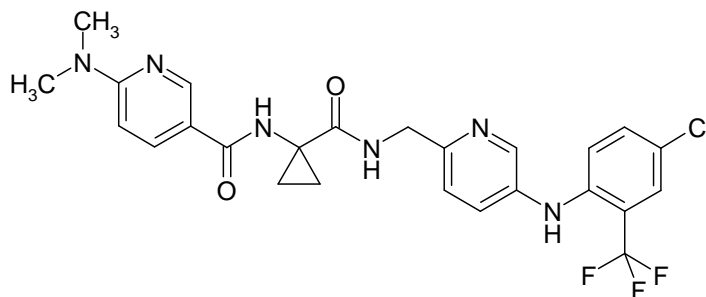


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-amino-piridazin-4-carboxílico según AAV1.

$C_{22}H_{19}F_4N_7O_2$  (489,43)

$R_t = 1,81$  minutos (método 6)

- 5 Ejemplo 263: N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-dimetilamino-nicotinamida

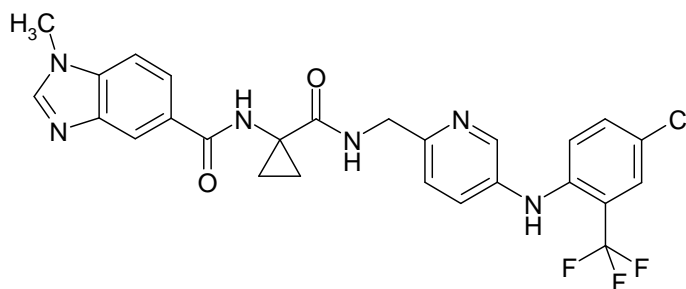


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-dimetilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_2$  (532,95)

- 10  $R_t = 1,90$  minutos (método 2)

Ejemplo 264: (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

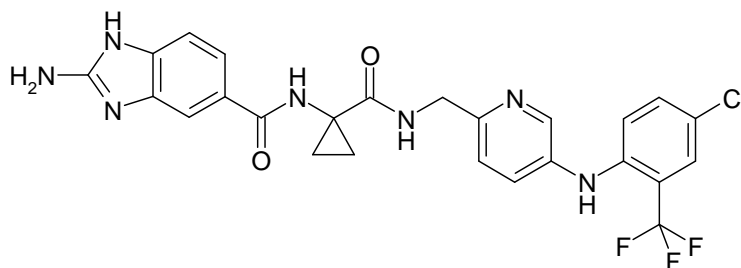


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{26}H_{22}ClF_3N_6O_2$  (542,95)

$R_t = 1,72$  minutos (método 2)

Ejemplo 265: (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-amino-1H-bencimidazol-5-carboxílico

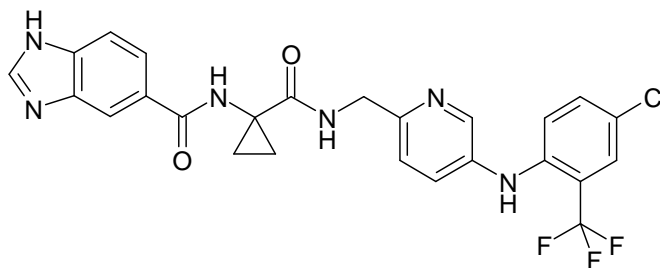


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-amino-1H-benzimidazol-5-carboxílico según AAV1.

$C_{25}H_{21}ClF_3N_7O_2$  (543,93)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 544$

- 5 Ejemplo 266: (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 1H-benzimidazol-5-carboxílico

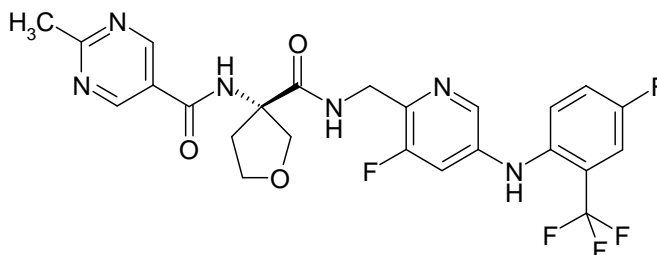


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 1H-benzimidazol-5-carboxílico según AAV1.

$C_{25}H_{20}ClF_3N_6O_2$  (528,92)

- 10  $R_t = 1,79$  minutos (método 2)

Ejemplo 267: 3-([3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

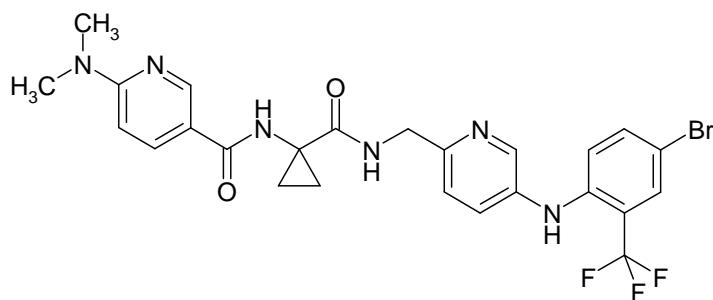


Preparada a partir del producto intermedio C6 y ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{21}F_5N_6O_3$  (536,46)

$R_t = 3,91$  minutos (método 3)

Ejemplo 268: N-(1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-dimetilamino-nicotinamida

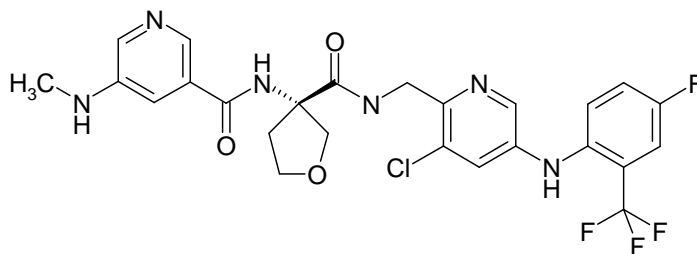


Preparada a partir del producto intermedio C4 y ácido 6-dimetilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{25}H_{24}BrF_3N_6O_2$  (577,40)

$R_t = 2,09$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 269: (S)-N-(3-([3-cloro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-5-metilamino-nicotinamida

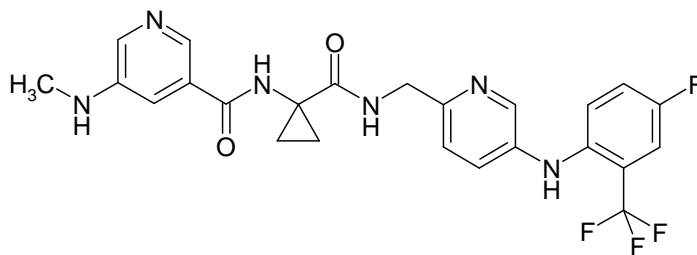


Preparada a partir del producto intermedio C3 y ácido 5-metilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{25}H_{23}ClF_4N_6O_3$  (566,94)

- 10  $R_t = 3,66$  minutos (método 3)

Ejemplo 270: N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-metilamino-nicotinamida

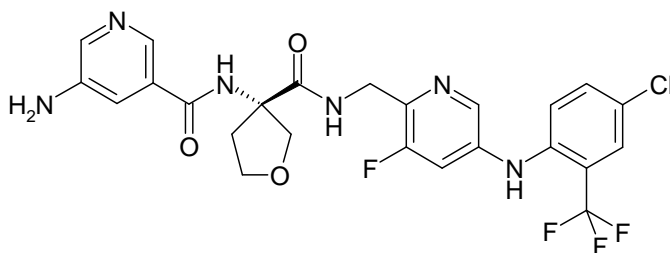


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 5-metilamino-nicotínico según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$  (502,47)

$R_t = 1,97$  minutos (método 2)

Ejemplo 271: (S)-5-amino-N-(3-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoropiridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

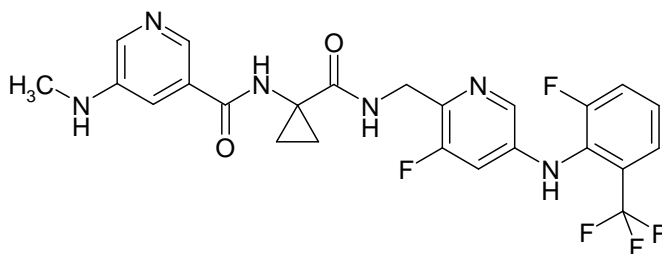


Preparada a partir de los productos intermedios A15 y B2 según AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$  (552,91)

$R_t = 2,48$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 272: N-(1-((3-fluoro-5-(2-fluoro-6-(trifluoromethyl)phenylamino)pyridin-2-ylmethyl)carbamoyl)cyclopropyl)-5-metilamino-nicotinamida

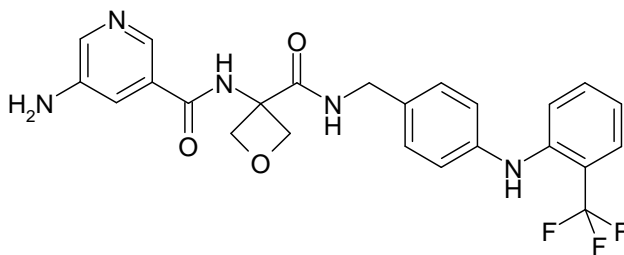


Preparada a partir del producto intermedio C7 y ácido 5-metilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_3$  (520,46)

- 10  $R_t = 1,87$  minutos (método 2)

Ejemplo 273: 5-amino-N-(3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoyl]-oxetan-3-il)-nicotinamida

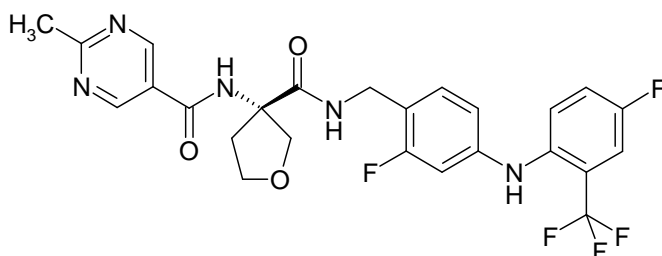


Preparada a partir del producto intermedio C8 y ácido 5-aminonicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$  (485,46)

- 15  $R_t = 2,17$  minutos (método 6)

Ejemplo 274: (3-[[2-fluoro-4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoyl]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico



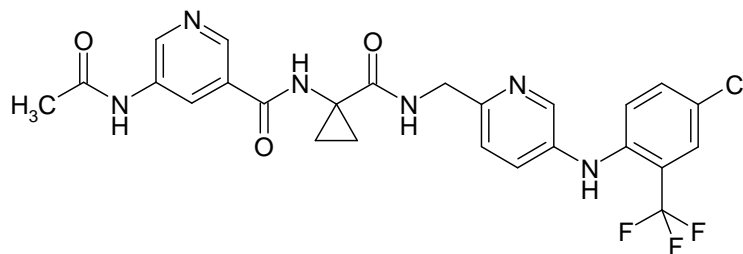
Preparada a partir del producto intermedio C9 y ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.



$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$  (535,47)

$R_t = 3,61$  minutos (método 3)

**Ejemplo 275:** 5-acetilamino-N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-nicotinamida



5

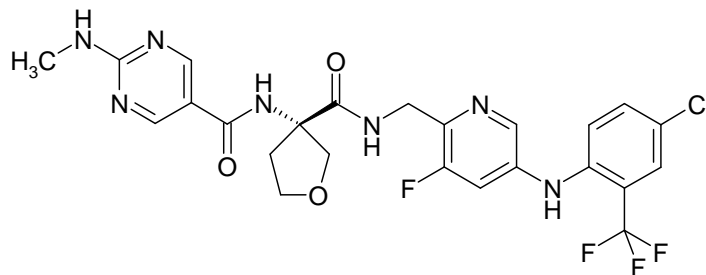
Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 5-acetilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{25}H_{22}ClF_3N_6O_3$  (546,93)

$R_t = 1,78$  minutos (método 2)

**Ejemplo 276:** 3-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico

10



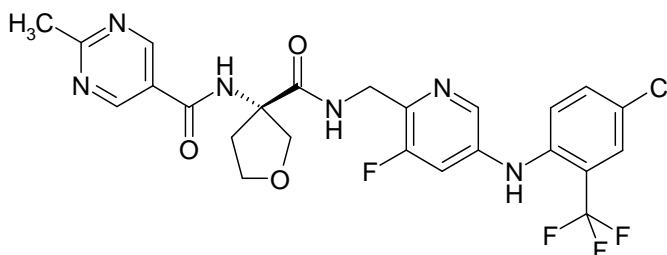
Preparada a partir de los productos intermedios A15 y B6 según AAV1.

$C_{24}H_{22}ClF_4N_7O_3$  (567,93)

$R_t = 2,16$  minutos (método 2)

**Ejemplo 277:** 3-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

15

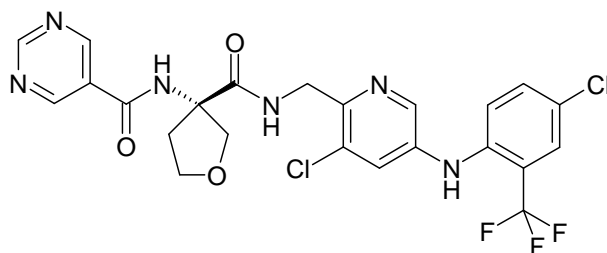


Preparada a partir de los productos intermedios A15 y B7 según AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$  (552,91)

20  $R_t = 2,50$  minutos (método 2)

**Ejemplo 278:** (3-([3-cloro-5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico

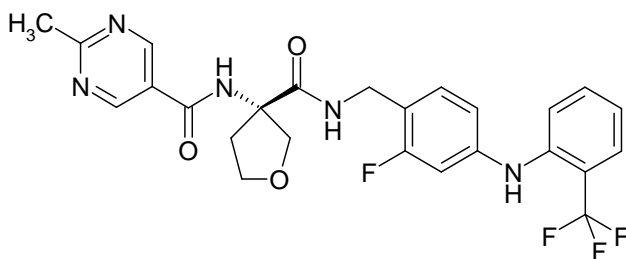


Preparada a partir de los productos intermedios A18 y B3 según AAV1.

$C_{23}H_{19}Cl_2F_3N_6O_3$  (555,34)

$R_t = 2,56$  minutos (método 2)

- 5 **Ejemplo 279:** {3-[2-fluoro-4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

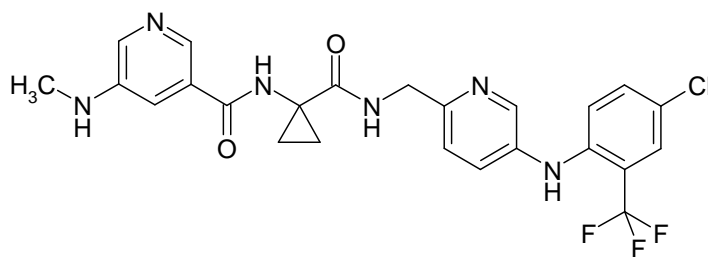


Preparada a partir del producto intermedio C22 y ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$  (517,48)

- 10  $R_t = 1,97$  minutos (método 7)

**Ejemplo 280:** N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-metilamino-nicotinamida

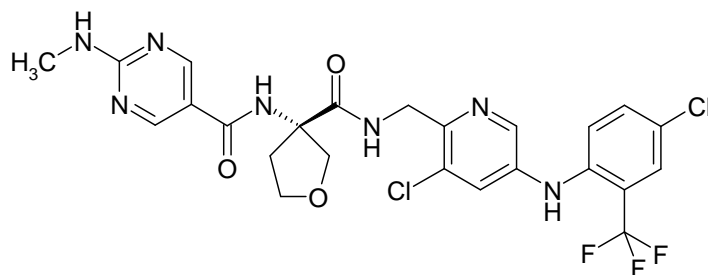


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 5-metilamino-nicotínico según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$  (518,92)

$R_t = 1,96$  minutos (método 2)

**Ejemplo 281:** 3-([3-cloro-5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico

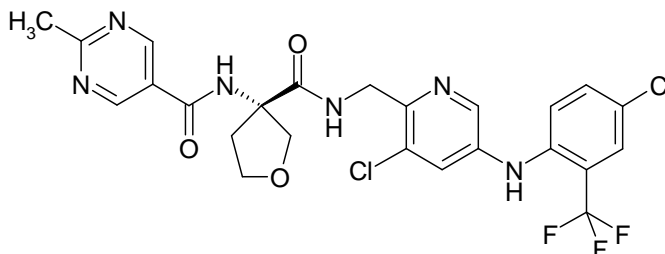


Preparada a partir de los productos intermedios A18 y B6 según AAV1.

$C_{24}H_{22}Cl_2F_3N_7O_3$  (584,38)

$R_t = 2,56$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 282: 3-[[3-cloro-5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

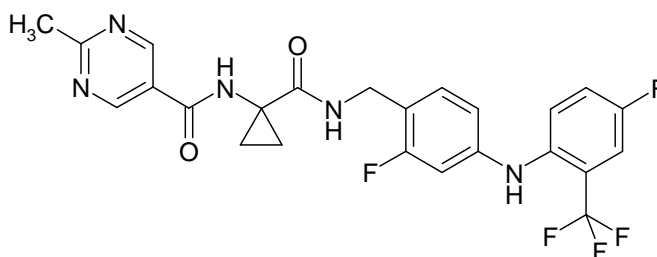


Preparada a partir de los productos intermedios A18 y B7 según AAV1.

$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_6O_3$  (569,37)

$R_t = 2,59$  minutos (método 2)

- 10 Ejemplo 283: {1-[2-fluoro-4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico

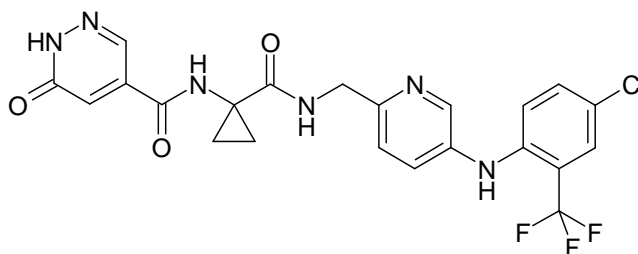


Preparada a partir del producto intermedio C10 y ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{20}F_5N_5O_2$  (505,44)

- 15  $R_t = 1,33$  minutos (método 7)

- Ejemplo 284: (1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

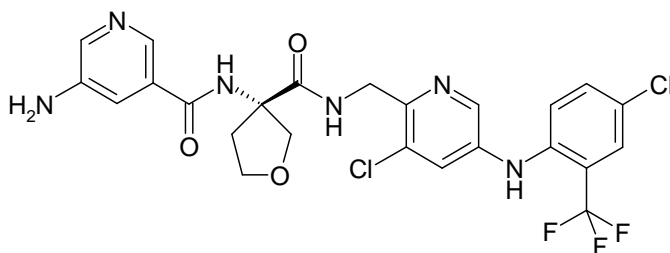


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico según AAV1.

- 20  $C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_3$  (506,87)

$R_t = 2,13$  minutos (método 2)

- Ejemplo 285: (S)-5-amino-N-(3-[[3-cloro-5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

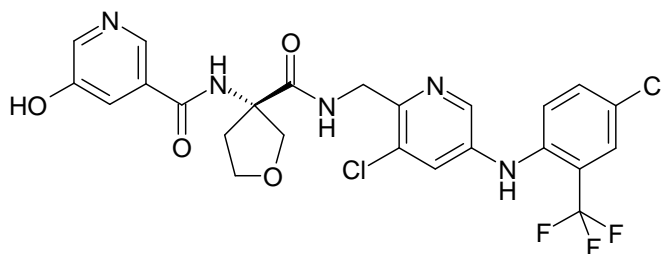


Preparada a partir de los productos intermedios A18 y B2 según AAV1.

$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_6O_3$  (569,37)

$R_t = 2,34$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 286: (S)-N-(3-[[3-cloro-5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-5-hidroxi-nicotinamida



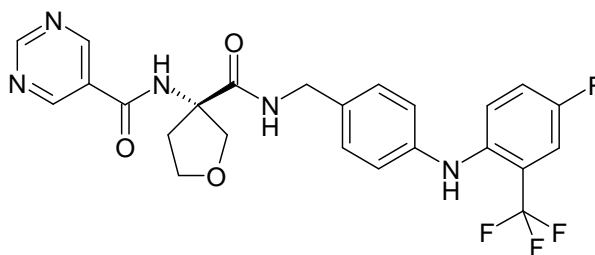
Preparada a partir de los productos intermedios A18 y B8 según AAV1.

$C_{24}H_{20}Cl_2F_3N_5O_4$  (570,35)

- 10  $R_t = 2,52$  minutos (método 2)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 570$ ;  $[M-H]^- = 568$

- Ejemplo 287: {3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico

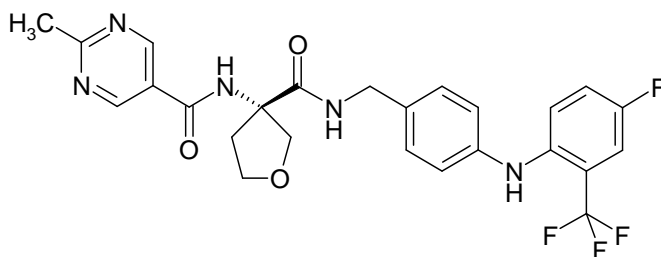


- 15 Preparada a partir de los productos intermedios A6 y B3 según AAV1.

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_3$  (503,45)

$R_t = 2,43$  minutos (método 2)

- Ejemplo 288: {3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

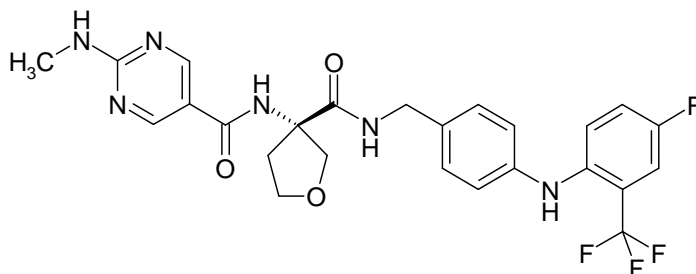


Preparada a partir de los productos intermedios A6 y B7 según AAV1.

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$  (517,48)

$R_t = 2,64$  minutos (método 2)

- 5 **Ejemplo 289:** (3-[[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido (S)-2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico

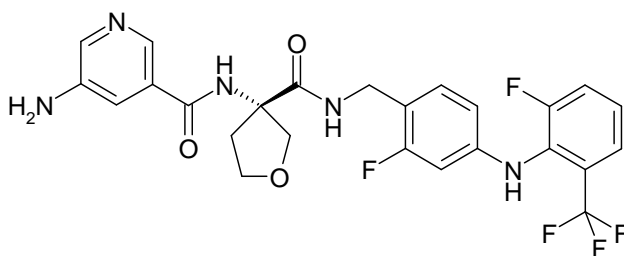


Preparada a partir de los productos intermedios A6 y B6 según AAV1.

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$  (532,50)

- 10  $R_t = 2,44$  minutos (método 2)

**Ejemplo 290:** (S)-5-amino-N-{3-[2-fluoro-4-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-bencil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida

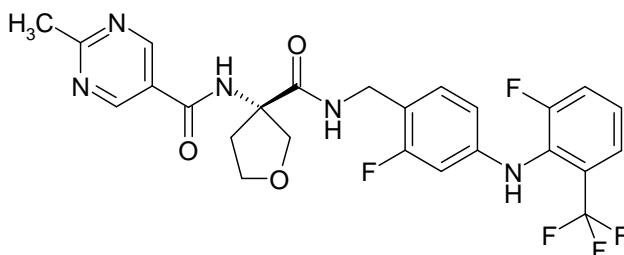


Preparada a partir del producto intermedio C11 y ácido 5-aminonicotínico según AAV1.

- 15  $C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$  (535,47)

$R_t = 1,63$  minutos (método 7)

**Ejemplo 291:** (3-[[2-fluoro-4-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

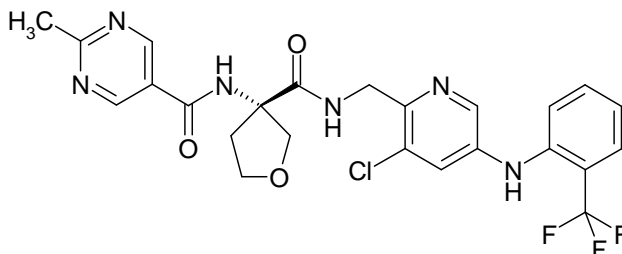


Preparada a partir del producto intermedio C11 y ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$  (535,47)

$R_t = 1,83$  minutos (método 7)

- 5 Ejemplo 292: (3-([3-cloro-5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

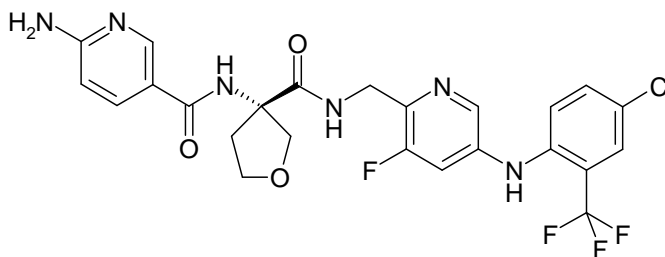


Preparada a partir de los productos intermedios A10 y B7 según AAV1.

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$  (534,92)

$R_t = 1,78$  minutos (método 7)

- 10 Ejemplo 293: (S)-6-amino-N-(3-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

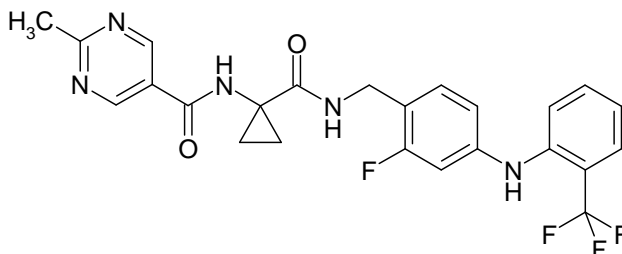


Preparada a partir de los productos intermedios A15 y B9 según AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$  (552,91)

- 15  $R_t = 2,14$  minutos (método 2)

- Ejemplo 294: {1-[2-fluoro-4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico

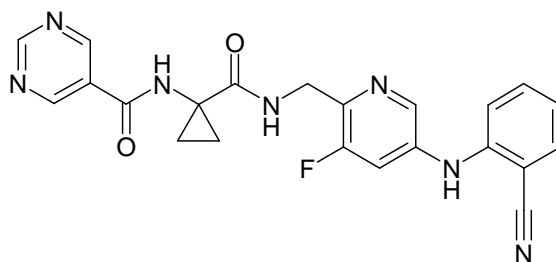


Preparada a partir del producto intermedio C12 y ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico según AAV1.

- 20  $C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$  (487,45)

$R_t = 1,91$  minutos (método 7)

- Ejemplo 295: (1-([5-(2-ciano-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

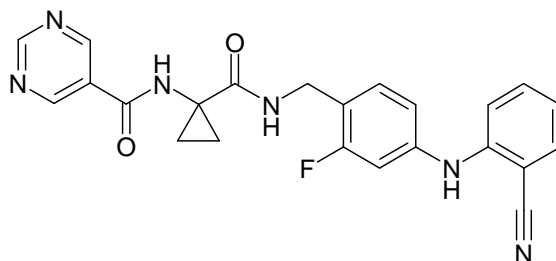


Preparada a partir de los productos intermedios A20 y B1 según AAV1.

$C_{22}H_{18}FN_7O_2$  (431,43)

$R_t = 1,62$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 296: {1-[4-(2-ciano-fenilamino)-2-fluoro-bencilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

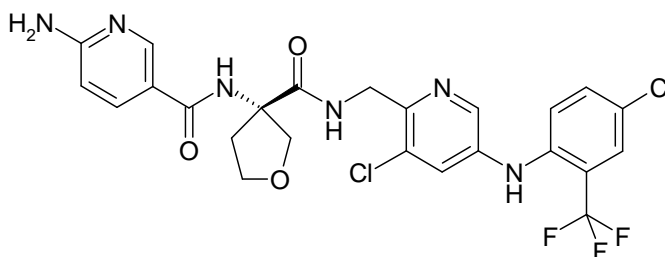


Preparada a partir de los productos intermedios A30 y B1 según AAV1.

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$  (430,44)

- 10  $R_t = 1,88$  minutos (método 2)

Ejemplo 297: (S)-6-amino-N-(3-([3-cloro-5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

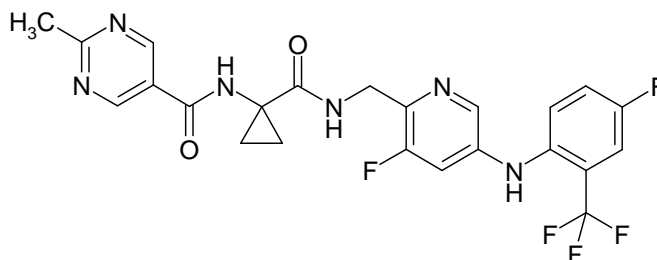


Preparada a partir de los productos intermedios A18 y B9 según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_6O_3$  (569,37)

$R_t = 2,46$  minutos (método 2)

Ejemplo 298: (1-([3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico

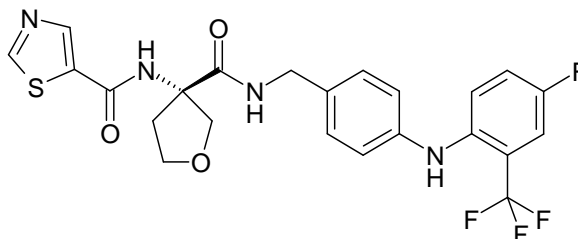


Preparada a partir del producto intermedio C13 y ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2$  (506,43)

$R_t = 1,74$  minutos (método 7)

- 5 Ejemplo 299: {3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-tiazol-5-carboxílico

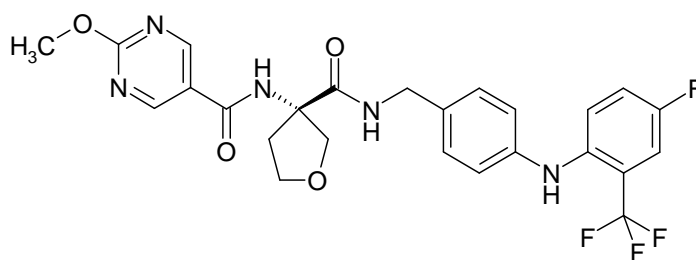


Preparada a partir del producto intermedio C14 y ácido tiazol-5-carboxílico según AAV1.

$C_{23}H_{20}F_4N_4O_3S$  (508,49)

$R_t = 2,43$  minutos (método 2)

- 10 Ejemplo 300: (3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico

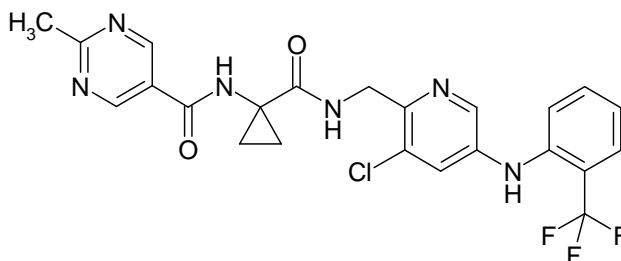


Preparada a partir del producto intermedio C14 y ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_4$  (533,48)

- 15  $R_t = 2,61$  minutos (método 2)

- Ejemplo 301: (1-([3-cloro-5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico



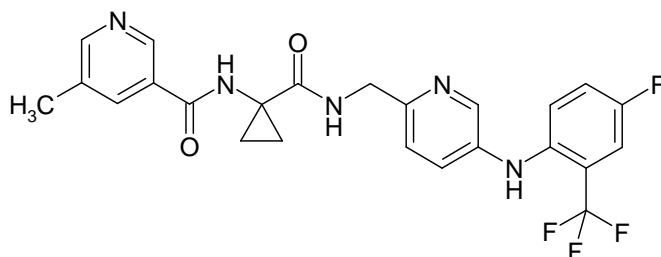
Preparada a partir del producto intermedio C15 y ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

- 20  $C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$  (504,90)

$R_t = 1,79$  minutos (método 7)

- Ejemplo 302: N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-metil-nicotinamida



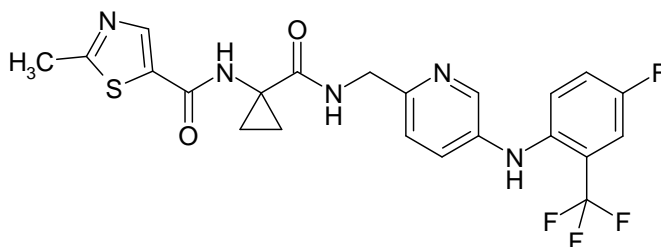


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 5-metil-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$  (487,45)

$R_t = 1,96$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 303: (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico

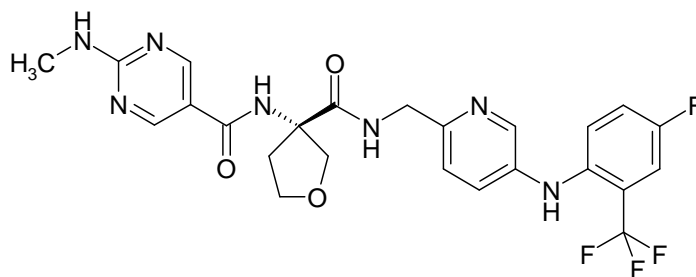


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico según AAV1.

$C_{22}H_{19}F_4N_5O_2S$  (493,48)

- 10  $R_t = 2,07$  minutos (método 2)

- Ejemplo 304: (3-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico

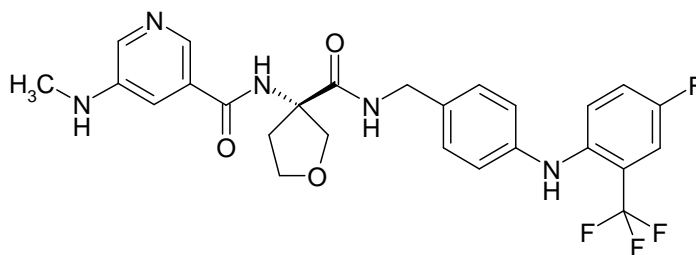


Preparada a partir de los productos intermedios A7 y B6 según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{23}F_4N_7O_3$  (533,48)

$R_t = 1,88$  minutos (método 2)

- Ejemplo 305: (S)-N-{3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-5-metilamino-nicotinamida

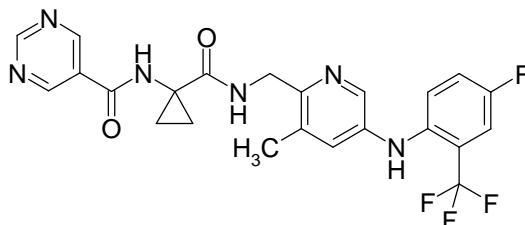


Preparada a partir del producto intermedio C14 y ácido 5-metilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{26}H_{25}F_4N_5O_3$  (531,51)

$R_t = 1,83$  minutos (método 7)

- 5 Ejemplo 306: (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

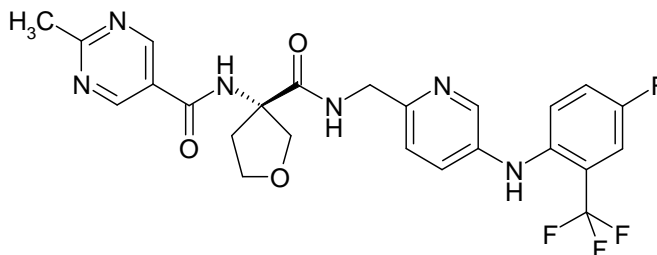


Preparada a partir de los productos intermedios A21 y B1 según AAV1.

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$  (488,44)

$R_t = 1,81$  minutos (método 2)

- 10 Ejemplo 307: (3-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

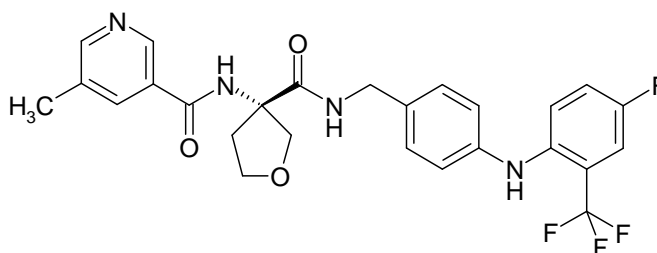


Preparada a partir de los productos intermedios A7 y B7 según AAV1.

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$  (518,47)

- 15  $R_t = 2,32$  minutos (método 2)

- Ejemplo 308: (S)-N-{3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-5-metil-nicotinamida

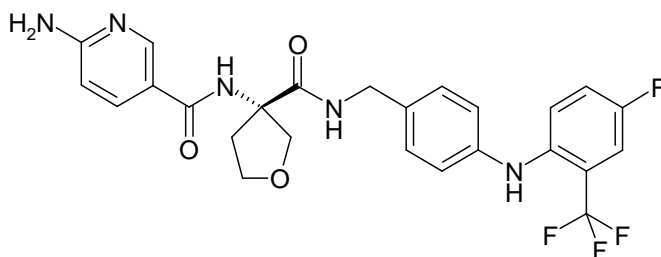


Preparada a partir del producto intermedio C14 y ácido 5-metilnicotínico según AAV1.

- 20  $C_{26}H_{24}F_4N_4O_3$  (516,49)

$R_t = 2,45$  minutos (método 2)

- Ejemplo 309: (S)-6-amino-N-{3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida

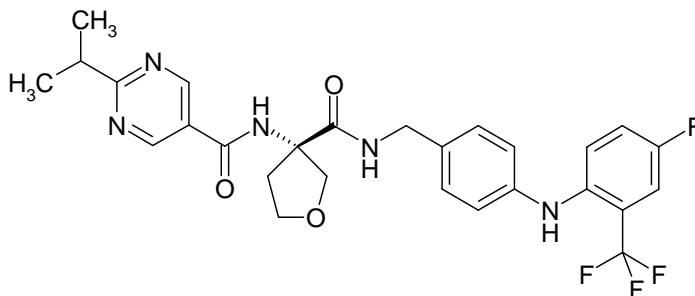


Preparada a partir del producto intermedio C14 y ácido 6-aminonicotínico según AAV1.

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$  (517,48)

$R_t = 2,09$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 310: (3-([4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-isopropil-pirimidin-5-carboxílico

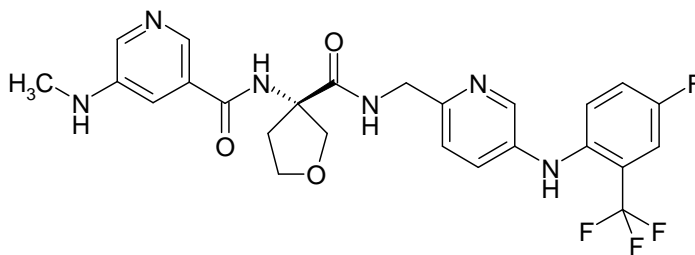


Preparada a partir del producto intermedio C14 y ácido 2-isopropil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{27}H_{27}F_4N_5O_3$  (545,53)

10  $R_t = 2,60$  minutos (método 2)

- Ejemplo 311: (S)-N-(3-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-5-metilamino-nicotinamida

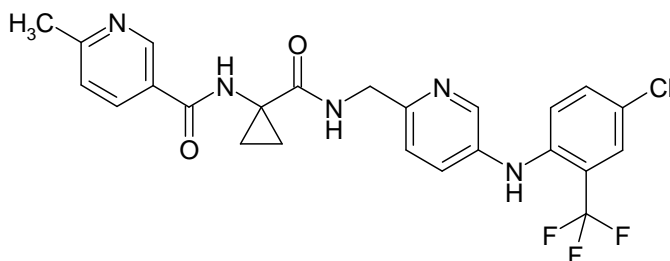


Preparada a partir del producto intermedio C16 y ácido 5-metilamino-nicotínico según AAV1.

15  $C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$  (532,50)

$R_t = 2,22$  minutos (método 2)

- Ejemplo 312: N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-metil-nicotinamida

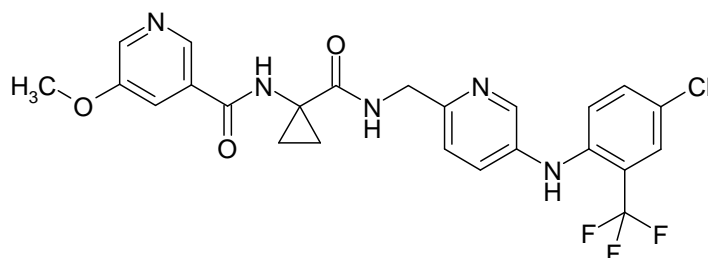


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-metil-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_2$  (503,91)

$R_t = 2,17$  minutos (método 2)

- 5 **Ejemplo 313:** N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-metoxi-nicotinamida

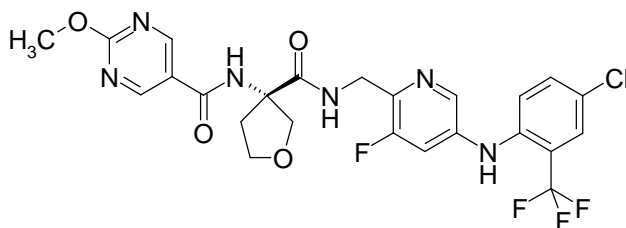


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 5-metoxi-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$  (519,91)

- 10  $R_t = 2,29$  minutos (método 2)

- Ejemplo 314:** 3-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico

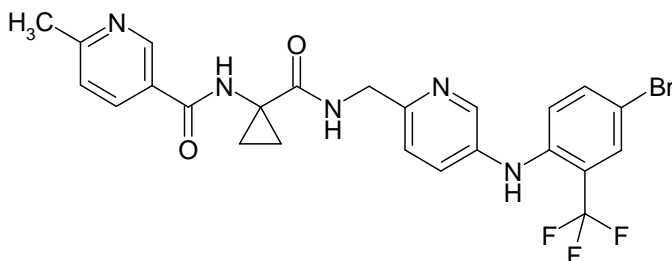


Preparada a partir del producto intermedio C17 y ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_4$  (568,91)

$R_t = 2,53$  minutos (método 2)

- Ejemplo 315:** N-(1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-metil-nicotinamida

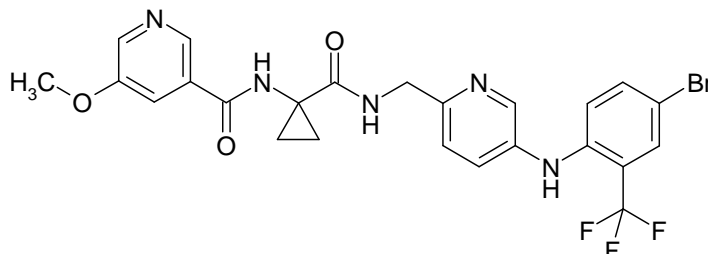


Preparada a partir del producto intermedio C4 y ácido 6-metil-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_2$  (548,36)

$R_t = 2,24$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 316: N-(1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-metoxi-nicotinamida

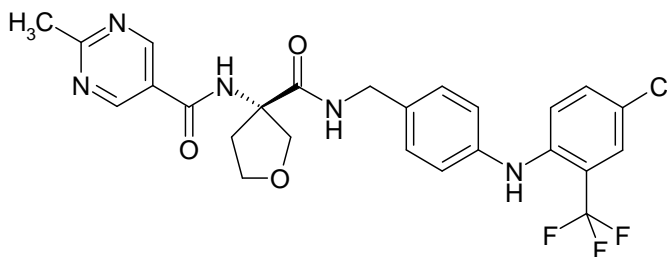


Preparada a partir del producto intermedio C4 y ácido 5-metoxi-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_3$  (564,36)

$R_t = 2,34$  minutos (método 2)

- 10 Ejemplo 317: {3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

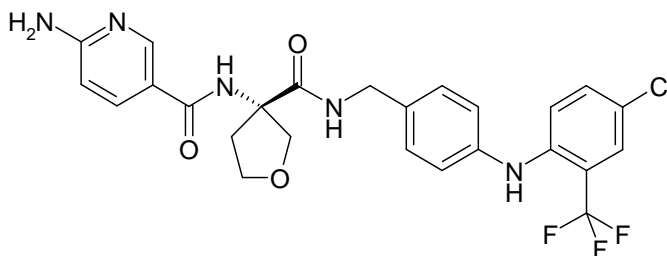


Preparada a partir de los productos intermedios A22 y B7 según AAV1.

$C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_3$  (533,94)

- 15  $R_t = 2,60$  minutos (método 2)

- Ejemplo 318: (S)-6-amino-N-{3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida

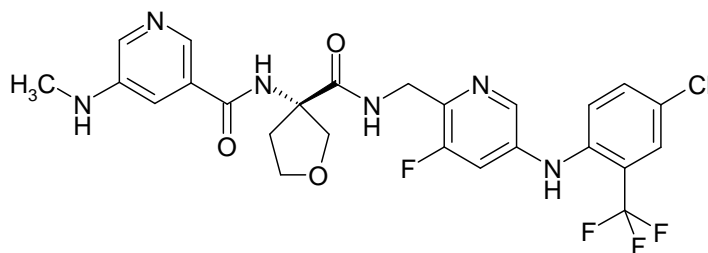


Preparada a partir de los productos intermedios A22 y B9 según AAV1.

- 20  $C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_3$  (533,94)

$R_t = 2,25$  minutos (método 2)

- Ejemplo 319: (S)-N-(3-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-5-metilamino-nicotinamida

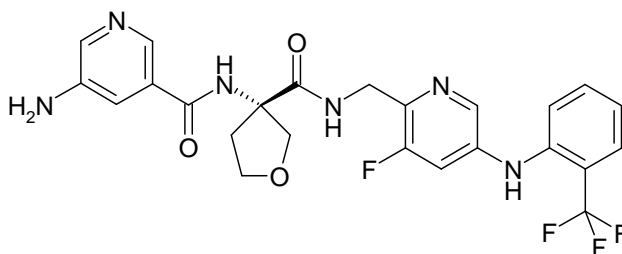


Preparada a partir del producto intermedio C17 y ácido 5-metilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{25}H_{23}ClF_4N_6O_3$  (566,94)

$R_t = 2,21$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 320: (S)-5-amino-N-(3-([3-fluoro-5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

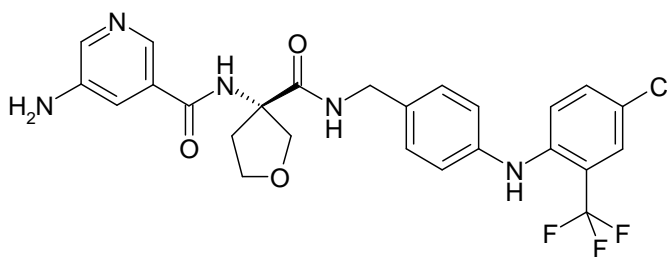


Preparada a partir de los productos intermedios A23 y B2 según AAV1.

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$  (518,47)

- 10  $R_t = 1,52$  minutos (método 7)

- Ejemplo 321: (S)-5-amino-N-(3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

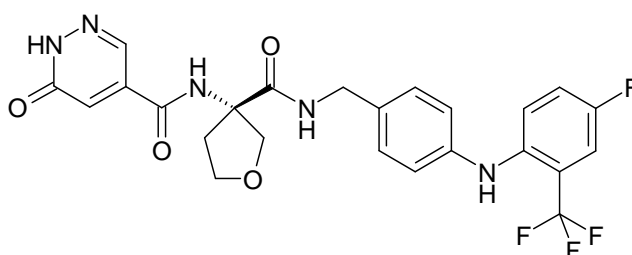


Preparada a partir de los productos intermedios A22 y B2 según AAV1.

- 15  $C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_3$  (533,94)

$R_t = 2,36$  minutos (método 2)

- Ejemplo 322: {3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

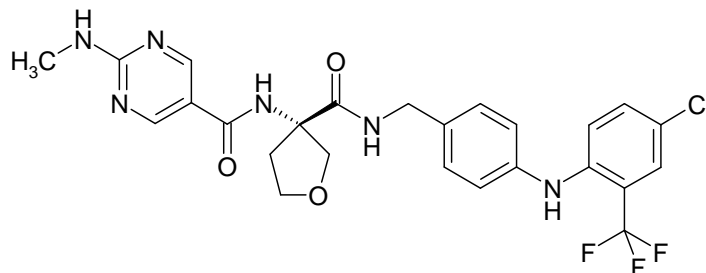


Preparada a partir del producto intermedio C14 y ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_4$  (519,45)

$R_t = 2,39$  minutos (método 2)

5 Ejemplo 323: (3-([4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoyl]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metilamino-pirimidin-5-carboxílico

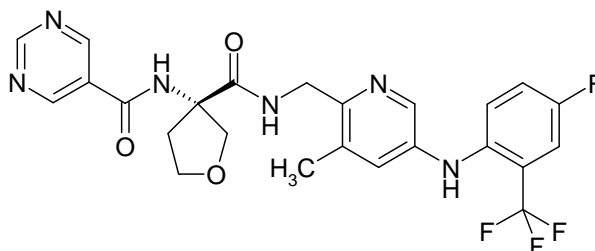


Preparada a partir de los productos intermedios A22 y B6 según AAV1.

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_3$  (548,95)

$R_t = 2,57$  minutos (método 2)

10 Ejemplo 324: (3-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-piridin-2-ilmetil]-carbamoyl)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico



Preparada a partir de los productos intermedios A21 y B3 según AAV1.

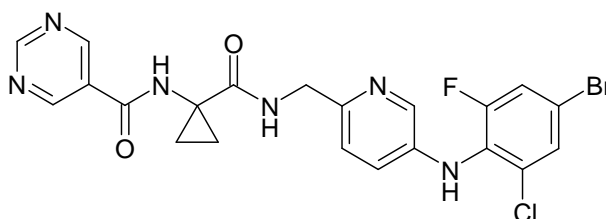
$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$  (518,47)

15  $R_t = 1,80$  minutos (método 2)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 519$

$[M-H]^- = 517$

Ejemplo 325: (1-([5-(4-bromo-2-cloro-6-fluoro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico



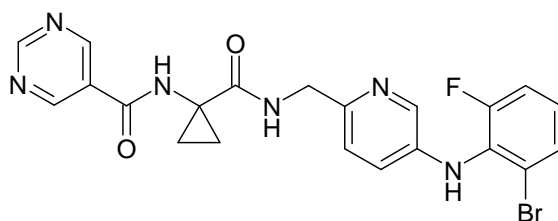
20

Preparada a partir de los productos intermedios A24 y B1 según AAV1.

$C_{21}H_{17}BrClFN_6O_2$  (519,76)

$R_t = 2,01$  minutos (método 2)

25 Ejemplo 326: (1-([5-(2-bromo-6-fluoro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

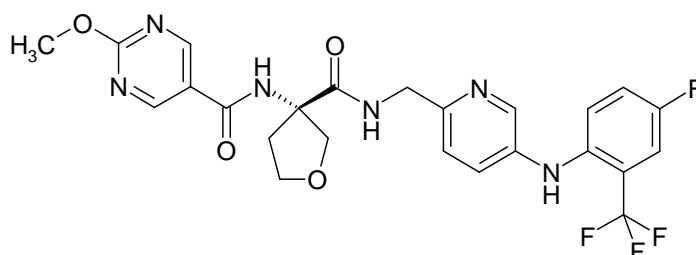


Preparada a partir de los productos intermedios A25 y B1 según AAV1.

$C_{21}H_{18}BrFN_6O_2$  (485,32)

$R_t = 1,64$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 327: (3-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico

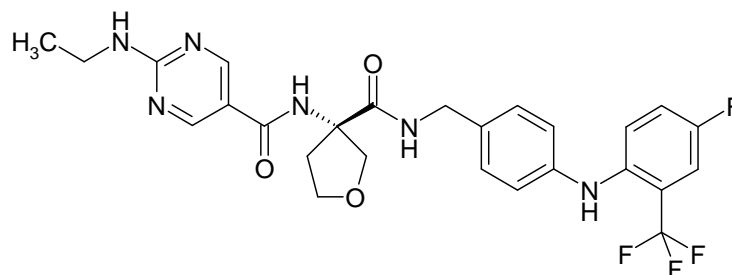


Preparada a partir del producto intermedio C16 y ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_4$  (534,47)

- 10  $R_t = 1,98$  minutos (método 2)

- Ejemplo 328: (3-[[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-etilamino-pirimidin-5-carboxílico

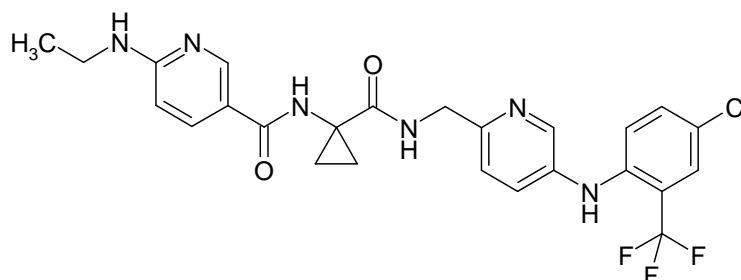


Preparada a partir del producto intermedio C14 y ácido 2-etilamino-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{26}H_{26}F_4N_6O_3$  (546,52)

$R_t = 2,62$  minutos (método 2)

- Ejemplo 329: N-(1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-6-etilamino-nicotinamida



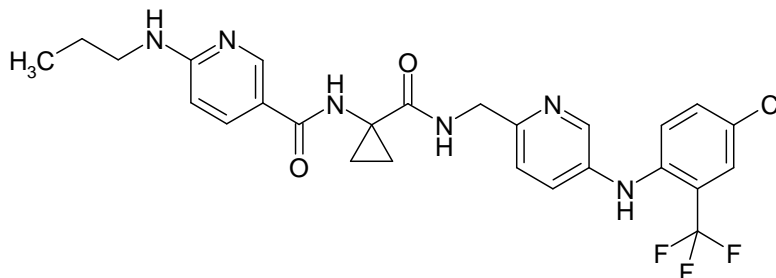


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-etilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_2$  (532,95)

$R_t = 2,32$  minutos (método 2)

5 Ejemplo 330: N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-propilamino-nicotinamida

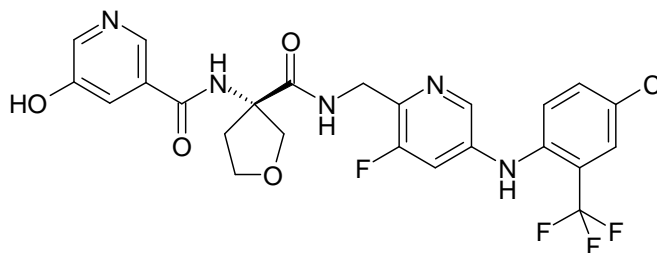


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-propilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{26}H_{26}ClF_3N_6O_2$  (546,98)

$R_t = 2,04$  minutos (método 2)

10 Ejemplo 331: (S)-N-(3-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-fluoro-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-5-hidroxi-nicotinamida

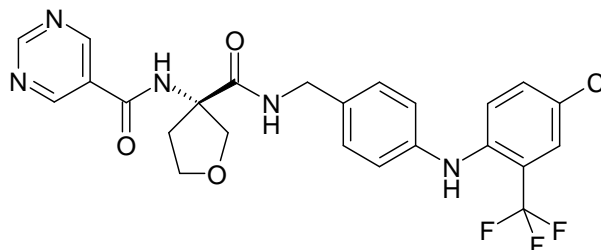


Preparada a partir de los productos intermedios A15 y B8 según AAV1.

$C_{24}H_{20}ClF_4N_5O_4$  (553,90)

15  $R_t = 2,48$  minutos (método 2)

Ejemplo 332: {3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-pirimidin-5-carboxílico

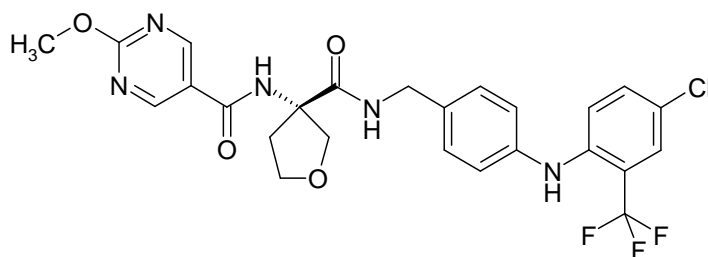


Preparada a partir del producto intermedio C18 y ácido pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

20  $C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$  (519,91)

$R_t = 2,57$  minutos (método 2)

Ejemplo 333: (3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico

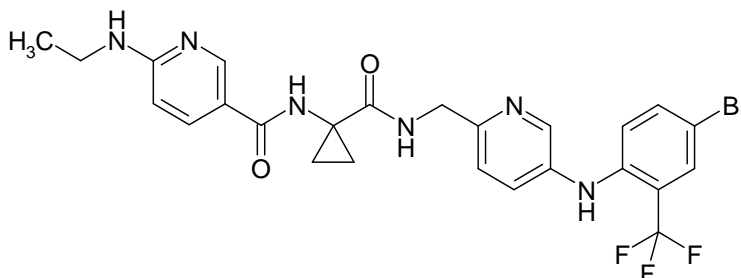


Preparada a partir del producto intermedio C18 y ácido 2-metoxi-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_4$  (549,93)

$R_t = 2,72$  minutos (método 2)

- 5 **Ejemplo 334:** N-(1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-etilamino-nicotinamida

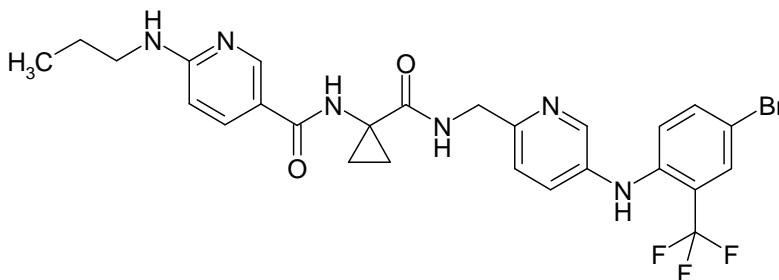


Preparada a partir del producto intermedio C4 y ácido 6-etilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{25}H_{24}BrF_3N_6O_2$  (577,40)

- 10  $R_t = 2,01$  minutos (método 2)

- Ejemplo 335:** N-(1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-propilamino-nicotinamida

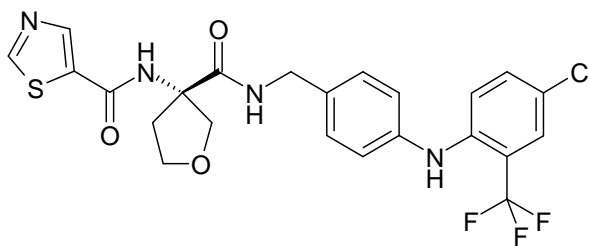


Preparada a partir del producto intermedio C4 y ácido 6-propilamino-nicotínico según AAV1.

- 15  $C_{26}H_{26}BrF_3N_6O_2$  (591,43)

$R_t = 2,12$  minutos (método 2)

- Ejemplo 336:** {3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-tiazol-5-carboxílico

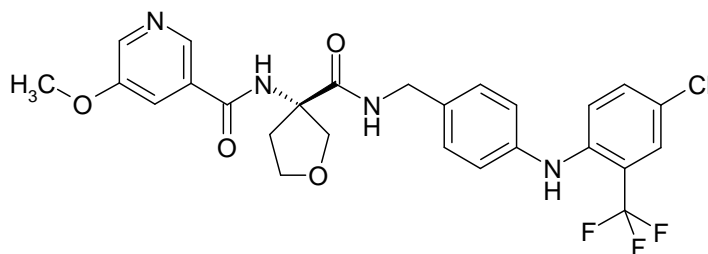


Preparada a partir del producto intermedio C18 y ácido tiazol-5-carboxílico según AAV1.

$C_{23}H_{20}ClF_3N_4O_3S$  (524,95)

$R_t = 2,58$  minutos (método 2)

- 5 **Ejemplo 337:** (S)-N-{3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-5-metoxi-nicotinamida

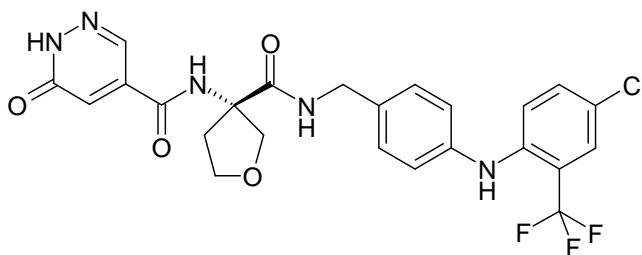


Preparada a partir del producto intermedio C18 y ácido 5-metoxi-nicotínico según AAV1.

$C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_4$  (548,95)

- 10  $R_t = 2,62$  minutos (método 2)

- Ejemplo 338:** {3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

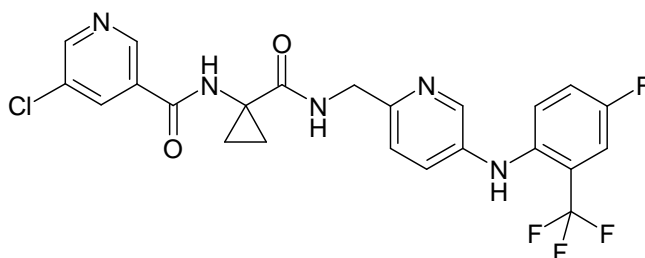


Preparada a partir de los productos intermedios A22 y B10 según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_4$  (535,91)

$R_t = 2,28$  minutos (método 2)

- Ejemplo 339:** 5-cloro-N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-nicotinamida

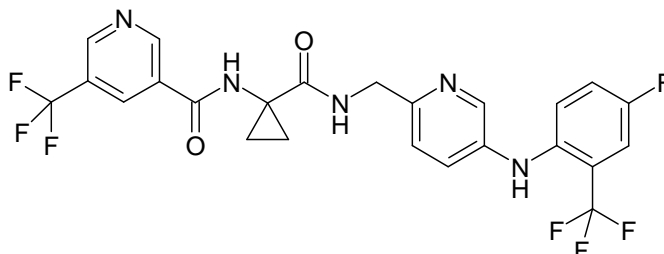


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 5-cloro-nicotínico según AAV1.

$C_{23}H_{18}ClF_4N_5O_2$  (507,87)

$R_t = 2,18$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 340: N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-trifluorometil-nicotinamida

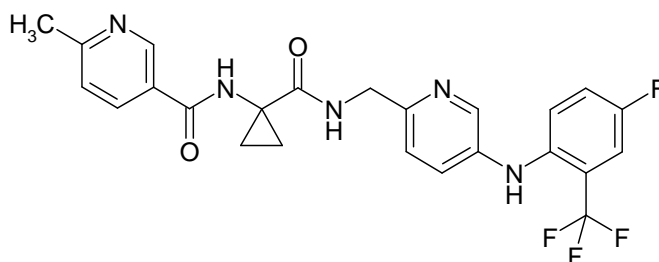


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 5-trifluorometil-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{18}F_7N_5O_2$  (541,43)

$R_t = 2,32$  minutos (método 2)

- 10 Ejemplo 341: N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-metil-nicotinamida

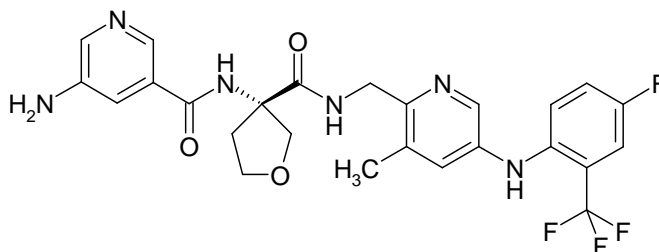


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-metil-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$  (487,45)

- 15  $R_t = 1,85$  minutos (método 2)

- Ejemplo 342: (S)-5-amino-N-(3-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-metilpiridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

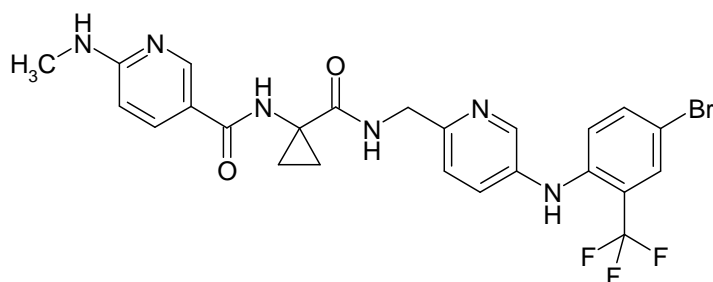


Preparada a partir de los productos intermedios A21 y B2 según AAV1.

- 20  $C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$  (487,45)

$R_t = 1,85$  minutos (método 2)

- Ejemplo 343: N-(1-([5-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-metilamino-nicotinamida

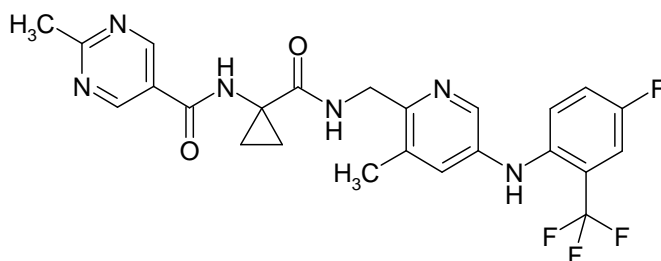


Preparada a partir del producto intermedio C4 y ácido 6-metilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{22}BrF_3N_6O_2$  (563,38)

$R_t = 2,32$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 344: (1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico

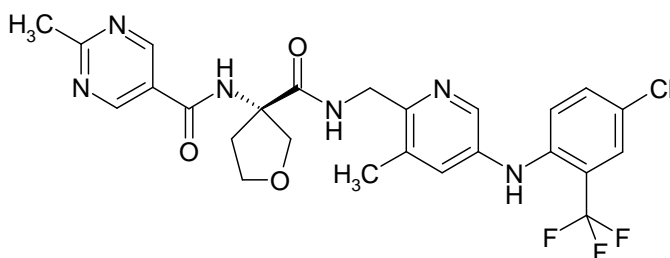


Preparada a partir del producto intermedio C19 y ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$  (502,47)

10  $R_t = 1,84$  minutos (método 2)

- Ejemplo 345: 3-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

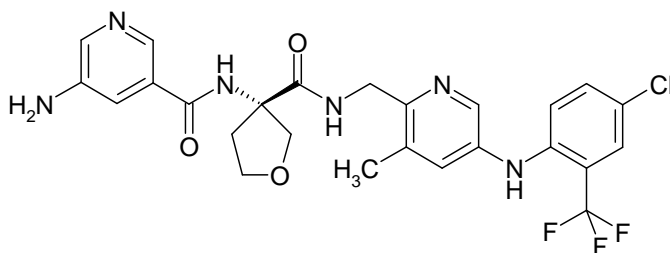


Preparada a partir de los productos intermedios A26 y B7 según AAV1.

15  $C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_3$  (548,95)

$R_t = 2,16$  minutos (método 2)

- Ejemplo 346: (S)-5-amino-N-(3-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-metilpiridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

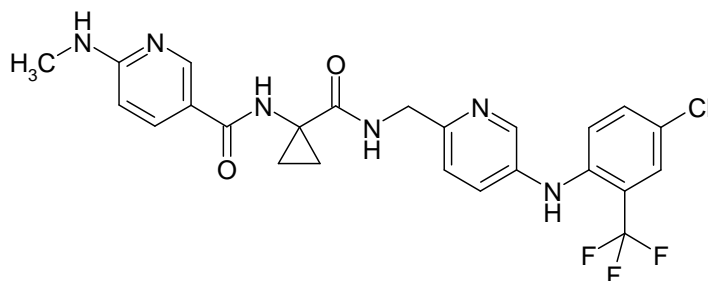


Preparada a partir de los productos intermedios A26 y B2 según AAV1.

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_3$  (548,95)

$R_t = 2,23$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 347: N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-metilamino-nicotinamida

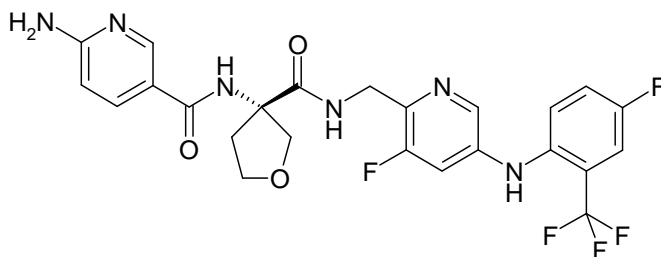


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-metilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$  (518,92)

- 10  $R_t = 1,85$  minutos (método 2)

- Ejemplo 348: (S)-6-amino-N-(3-([3-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida



Preparada a partir de los productos intermedios A14 y B9 según AAV1.

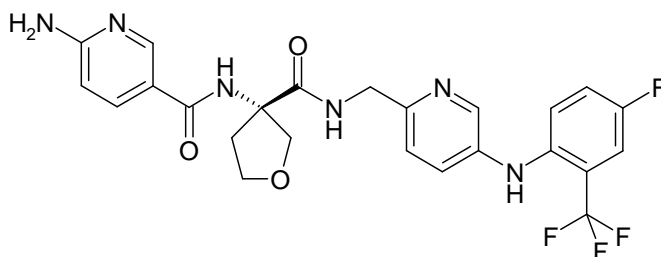
- 15  $C_{24}H_{21}F_5N_6O_3$  (536,46)

$R_t = 1,96$  minutos (método 2)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 537$

$[M-H]^- = 535$

- 20 Ejemplo 349: (S)-6-amino-N-(3-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida



Preparada a partir de los productos intermedios A7 y B9 según AAV1.

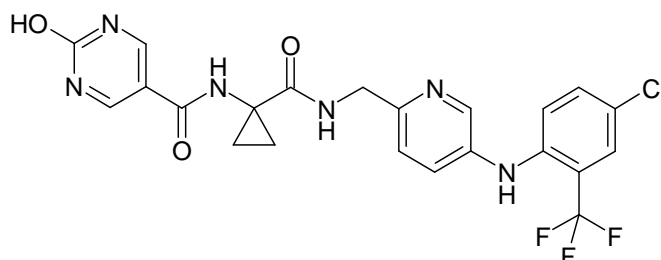
$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$  (518,47)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 519$

5

$[M-H]^- = 517$

**Ejemplo 350:** (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-hidroxi-pirimidin-5-carboxílico

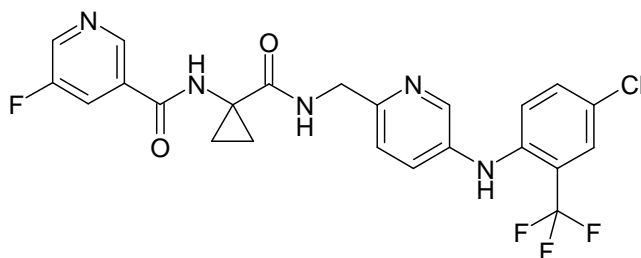


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-hidroxi-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

10  $C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_3$  (506,87)

$R_t = 2,42$  minutos (método 2)

**Ejemplo 351:** N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-fluoro-nicotinamida

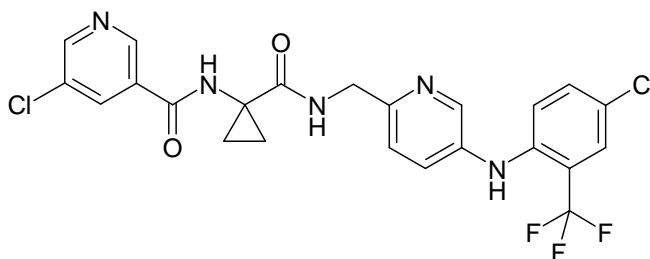


15 Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 5-fluoro-nicotínico según AAV1.

$C_{23}H_{18}ClF_4N_5O_2$  (507,87)

$R_t = 1,96$  minutos (método 2)

**Ejemplo 352:** 5-cloro-N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-nicotinamida

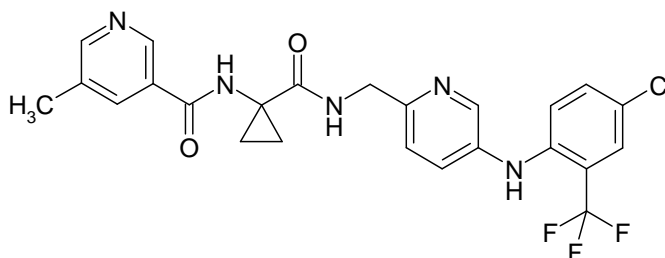


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 5-cloro-nicotínico según AAV1.

$C_{23}H_{18}Cl_2F_3N_5O_2$  (524,33)

$R_t = 2,10$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 353: N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-metil-nicotinamida

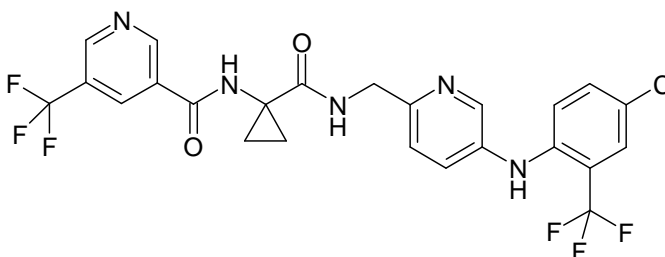


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 5-metil-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_2$  (503,91)

- 10  $R_t = 1,86$  minutos (método 2)

- Ejemplo 354: N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-trifluorometil-nicotinamida

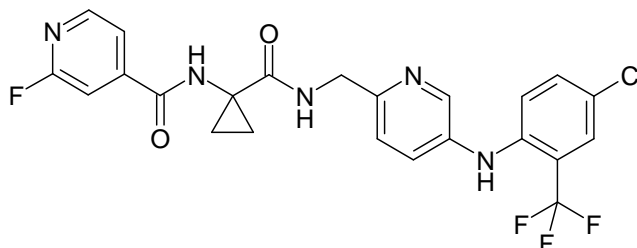


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 5-trifluorometil-isonicotínico según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{18}ClF_6N_5O_2$  (557,88)

$R_t = 2,22$  minutos (método 2)

- Ejemplo 355: N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-2-fluoro-isonicotinamida



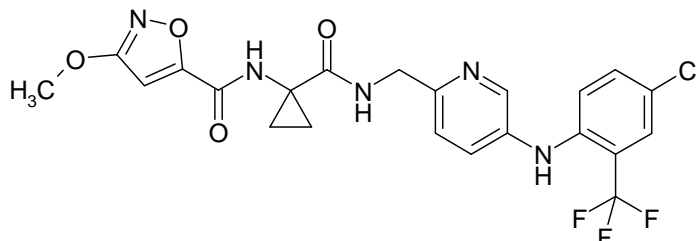


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-fluoro-isonicotínico según AAV1.

$C_{23}H_{18}ClF_4N_5O_2$  (507,87)

$R_t = 2,02$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 356: (1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico

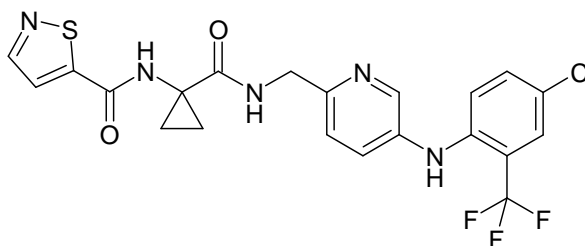


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico según AAV1.

$C_{22}H_{19}ClF_3N_5O_4$  (509,87)

$R_t = 1,96$  minutos (método 2)

- 10 Ejemplo 357: (1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido isotiazol-5-carboxílico

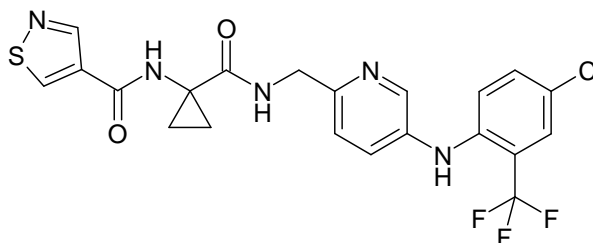


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido isotiazol-5-carboxílico según AAV1.

$C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2S$  (495,91)

- 15  $R_t = 1,88$  minutos (método 2)

- Ejemplo 358: (1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido isotiazol-4-carboxílico

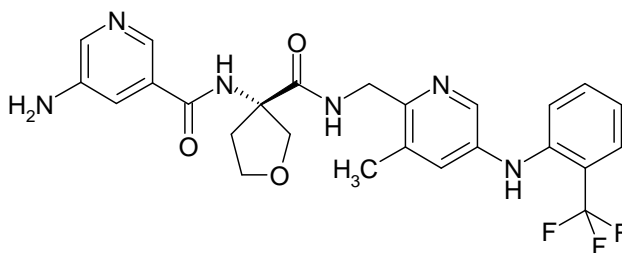


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido isotiazol-4-carboxílico según AAV1.

- 20  $C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2S$  (495,91)

$R_t = 1,84$  minutos (método 2)

- Ejemplo 359: (S)-5-amino-N-(3-[[3-metil-5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

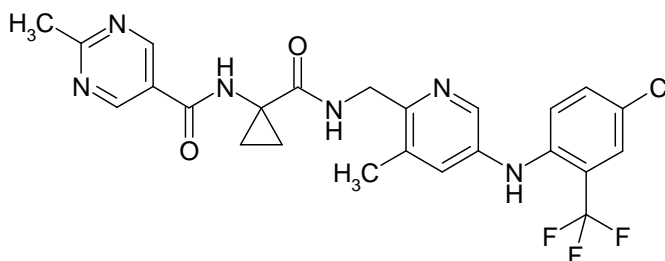


Preparada a partir de los productos intermedios A27 y B2 según AAV1.

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_3$  (514,51)

$R_t = 1,51$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 360: (1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico

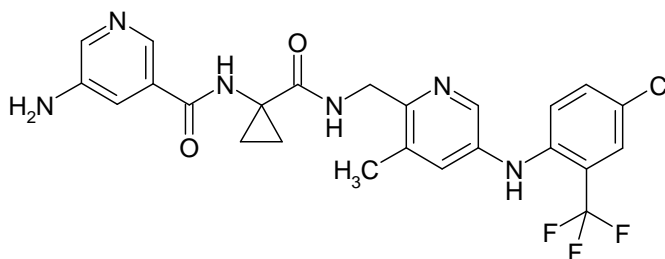


Preparada a partir de los productos intermedios A26 y B11 según AAV1.

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$  (518,92)

10  $R_t = 2,11$  minutos (método 2)

- Ejemplo 361: 5-amino-N-(1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-nicotinamida

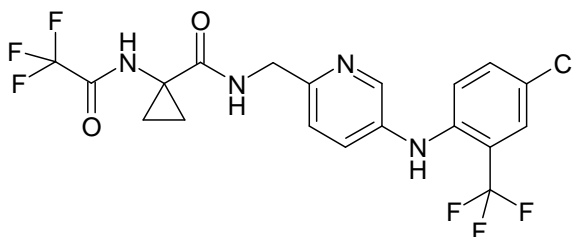


Preparada a partir de los productos intermedios A26 y B4 según AAV1.

15  $C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$  (518,92)

$R_t = 1,83$  minutos (método 2)

- Ejemplo 362: [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-ciclopropancarboxílico

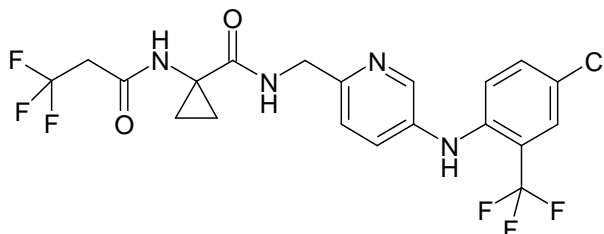


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido trifluoroacético según AAV1.

$C_{19}H_{15}ClF_6N_4O_2$  (480,79)

$R_t = 2,15$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 363: [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-(3,3,3-trifluoro-propionilamino)-ciclopropanocarboxílico

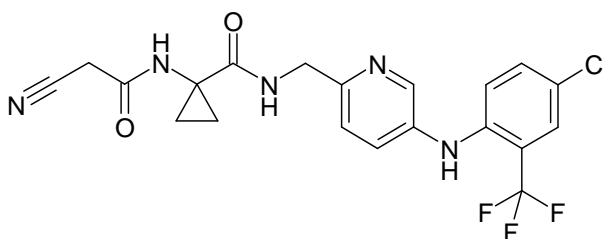


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 3,3,3-trifluoro-propiónico según AAV1.

$C_{20}H_{17}ClF_6N_4O_2$  (494,82)

$R_t = 2,07$  minutos (método 2)

- 10 Ejemplo 364: [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-(2-ciano-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico

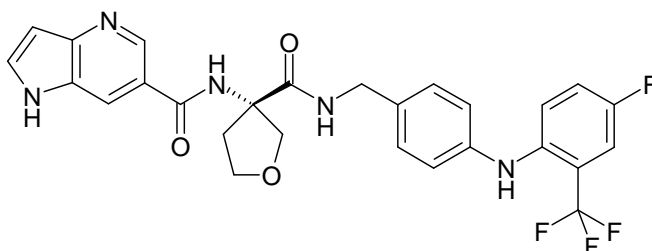


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-ciano-acético según AAV1.

$C_{20}H_{17}ClF_6N_5O_2$  (451,83)

- 15  $R_t = 1,85$  minutos (método 2)

- Ejemplo 365: {3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoyl]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico

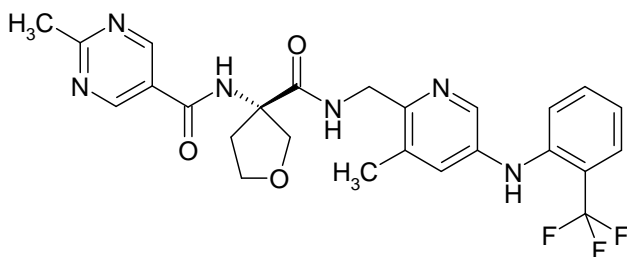


Preparada a partir del producto intermedio C14 y ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico según AAV1.

- 20  $C_{27}H_{23}F_4N_5O_3$  (541,50)

$R_t = 2,14$  minutos (método 2)

- Ejemplo 366: (3-([3-metil-5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-tetrahidrofuran-3-il)-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico



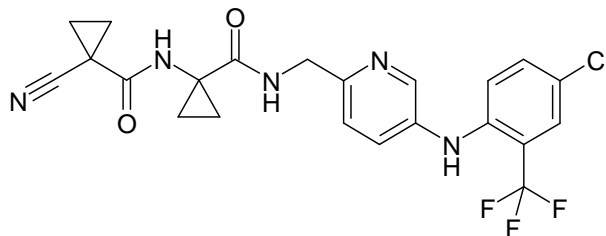
Preparada a partir de los productos intermedios A27 y B7 según AAV1.

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_3$  (514,51)

$R_t = 1,84$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 367: [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-ciano-1-

(ciclopropancarbonil-amino)-ciclopropancarboxílico



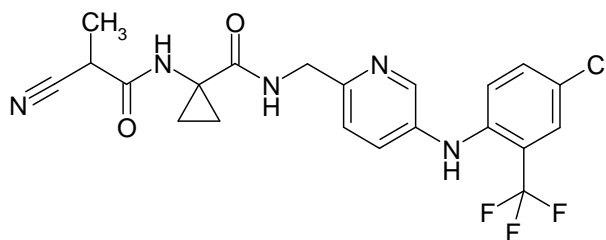
Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 1-ciano-1-ciclopropancarboxílico según AAV1.

$C_{22}H_{19}ClF_3N_5O_2$  (477,87)

- 10  $R_t = 1,96$  minutos (método 2)

- Ejemplo 368: [5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1-(2-ciano-2-metil-

acetilamino)-ciclopropancarboxílico

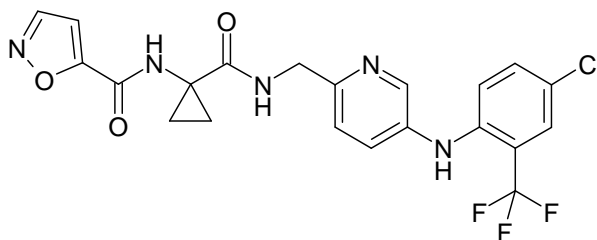


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-ciano-2-metil-acético según AAV1.

- 15  $C_{21}H_{19}ClF_3N_5O_2$  (465,86)

$R_t = 1,92$  minutos (método 2)

- Ejemplo 369: (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico

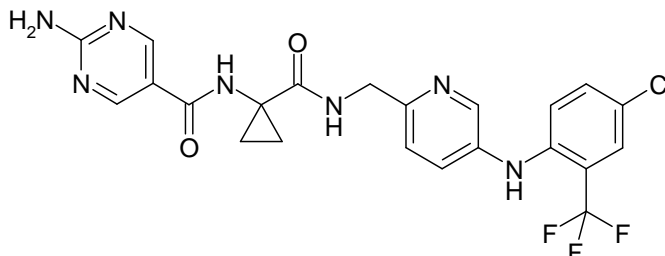


- 20 Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido isoxazol-5-carboxílico según AAV1.

$C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_3$  (479,84)

$R_t = 1,89$  minutos (método 2)

**Ejemplo 370:** (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-amino-pirimidin-5-carboxílico



5

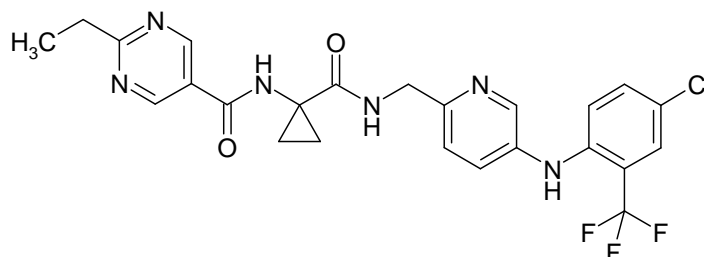
Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-amino-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{22}H_{19}ClF_3N_7O_2$  (505,89)

$R_t = 2,11$  minutos (método 2)

**Ejemplo 371:** (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-etil-pirimidin-5-carboxílico

10



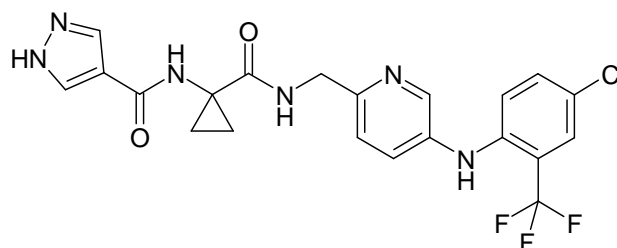
Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-etil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$  (518,92)

$R_t = 2,38$  minutos (método 2)

**Ejemplo 372:** (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico

15

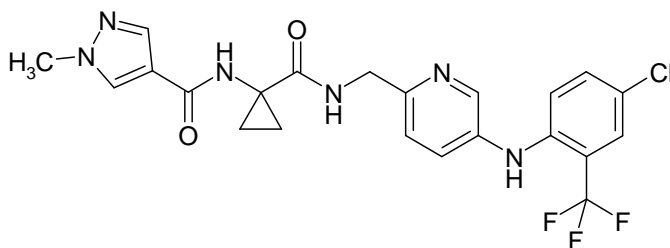


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 1H-pirazol-4-carboxílico según AAV1.

$C_{21}H_{18}ClF_3N_6O_2$  (478,86)

20  $R_t = 1,69$  minutos (método 2)

**Ejemplo 373:** (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

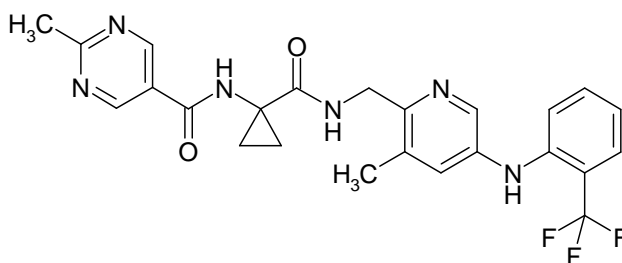


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico según AAV1.

$C_{22}H_{20}ClF_3N_6O_2$  (492,89)

$R_t = 1,74$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 374: (1-([3-metil-5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico

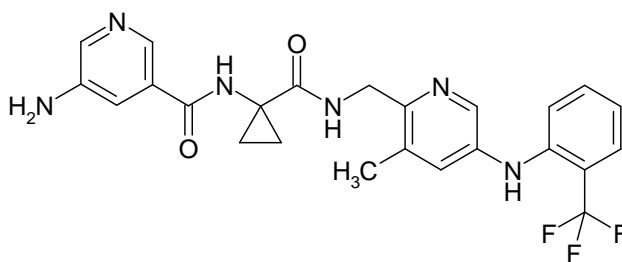


Preparada a partir del producto intermedio C20 y ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$  (484,48)

- 10  $R_t = 1,81$  minutos (método 2)

Ejemplo 375: 5-amino-N-(1-([3-metil-5-(2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-nicotinamida

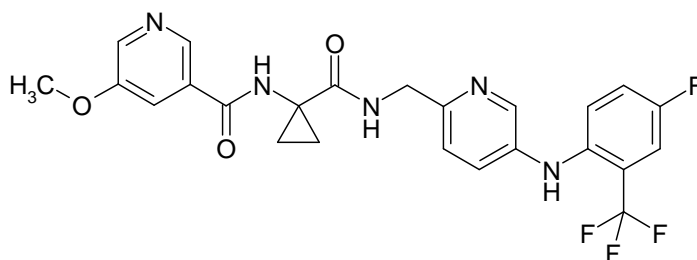


Preparada a partir del producto intermedio C20 y ácido 5-amino-nicotínico según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$  (484,48)

$R_t = 1,29$  minutos (método 2)

Ejemplo 376: N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-5-metoxi-nicotinamida

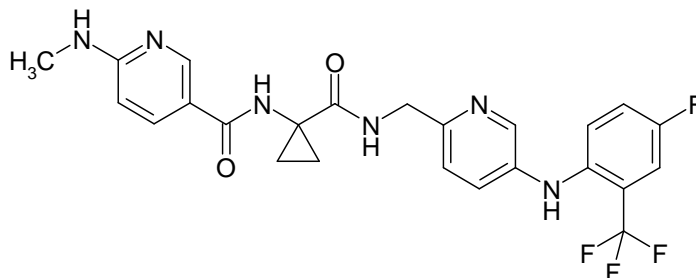


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 5-metoxi-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_3$  (503,45)

$R_t = 2,02$  minutos (método 2)

5 Ejemplo 377: N-(1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-6-metilamino-nicotinamida

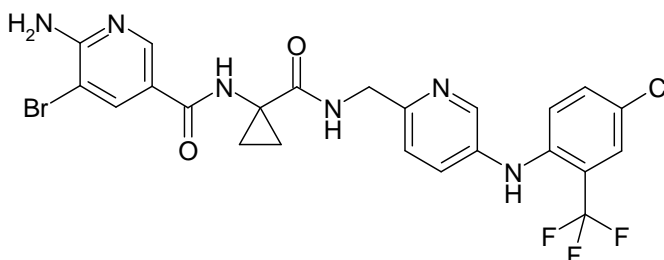


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-metilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$  (502,47)

$R_t = 2,01$  minutos (método 2)

10 Ejemplo 378: 6-amino-5-bromo-N-(1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-nicotinamida

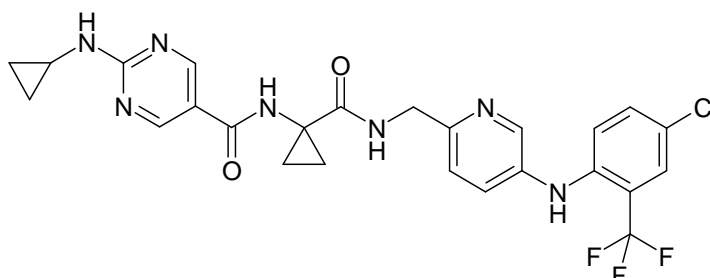


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-amino-5-bromo-nicotínico según AAV1.

$C_{23}H_{19}BrClF_3N_6O_2$  (583,79)

15  $R_t = 1,91$  minutos (método 2)

Ejemplo 379: (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-ciclopropilamino-pirimidin-5-carboxílico

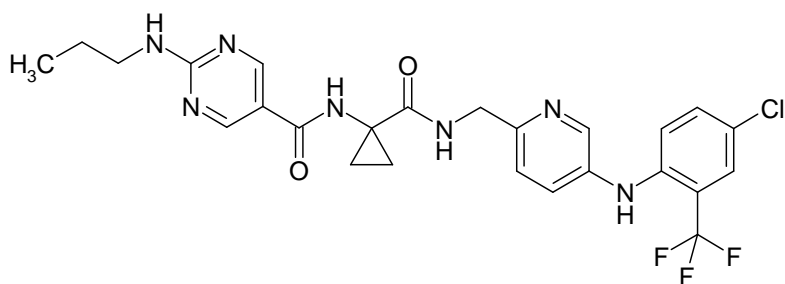


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-ciclopropilamino-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

20  $C_{25}H_{23}ClF_3N_7O_2$  (545,95)

$R_t = 2,29$  minutos (método 2)

Ejemplo 380: (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-propilamino-pirimidin-5-carboxílico

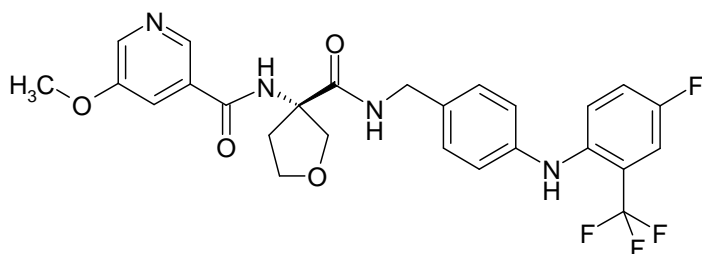


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-propilamino-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{25}H_{25}ClF_3N_7O_2$  (547,97)

$R_t = 2,42$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 381: (S)-N-{3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-5-metoxi-nicotinamida

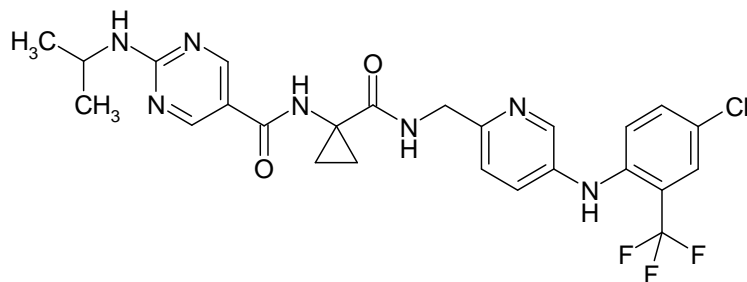


Preparada a partir del producto intermedio C14 y ácido 5-metoxi-nicotínico según AAV1.

$C_{26}H_{24}F_4N_4O_4$  (532,49)

- 10  $R_t = 2,50$  minutos (método 2)

Ejemplo 382: (1-{[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido 2-isopropilamino-pirimidin-5-carboxílico



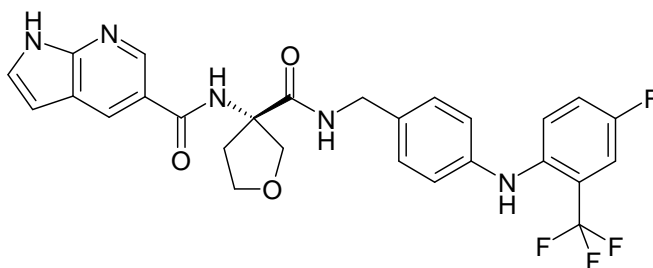
Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-isopropilamino-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{25}H_{25}ClF_3N_7O_2$  (547,97)

$R_t = 2,41$  minutos (método 2)

Ejemplo 383: {3-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carboxílico



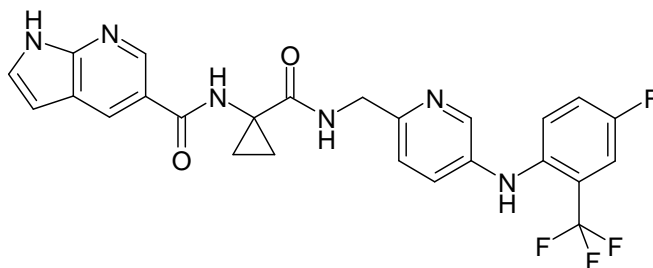


Preparada a partir del producto intermedio C14 y ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{27}H_{23}F_4N_5O_3$  (541,50)

$R_t = 2,48$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 384: (1-([5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico

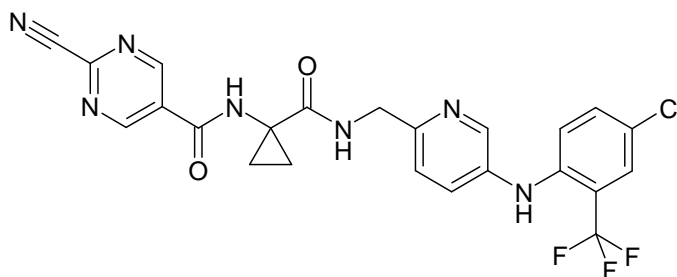


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{25}H_{20}F_4N_6O_2$  (512,47)

- 10  $R_t = 2,27$  minutos (método 2)

- Ejemplo 385: (1-([5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-ciano-pirimidin-5-carboxílico

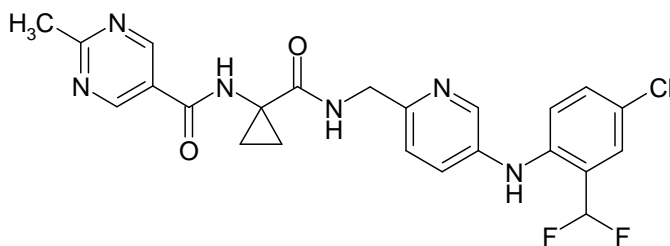


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-ciano-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{23}H_{17}ClF_3N_7O_2$  (515,88)

$R_t = 2,39$  minutos (método 2)

- Ejemplo 386: (1-([5-(4-cloro-2-difluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico

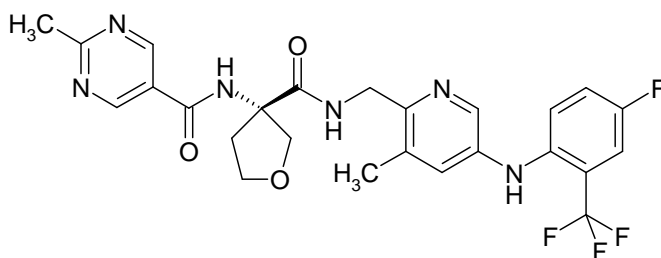


Preparada a partir del producto intermedio C21 y ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{23}H_{21}ClF_2N_6O_2$  (486,91)

$R_t = 1,68$  minutos (método 2)

- 5 **Ejemplo 387:** 3-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-piridin-2-ilmetil-carbamoil]-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido (S)-2-metil-pirimidin-5-carboxílico

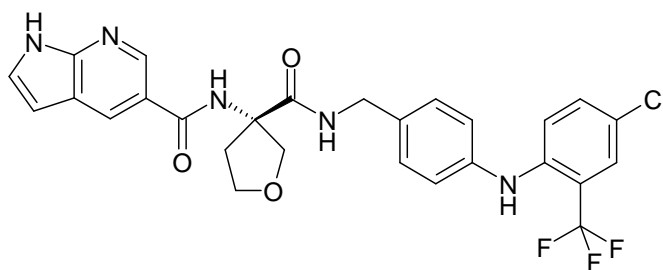


Preparada a partir de los productos intermedios A21 y B7 según AAV1.

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$  (532,50)

- 10  $R_t = 1,86$  minutos (método 2)

**Ejemplo 388:** {3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carboxílico



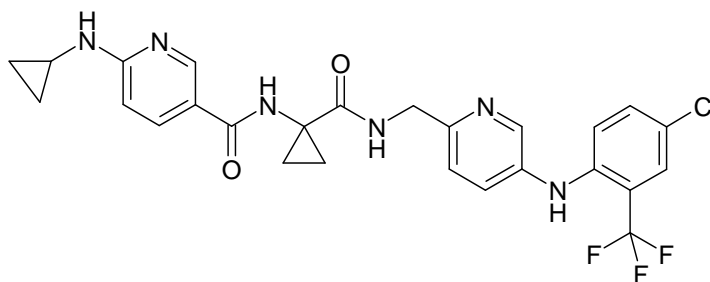
Preparada a partir del producto intermedio C18 y ácido 1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carboxílico según AAV1.

- 15  $C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_3$  (557,96)

Espectroscopía de masas (ESI):  $[M+H]^+ = 558$

$[M-H]^- = 556$

**Ejemplo 389:** N-(1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-ciclopropil)-6-ciclopropilamino-nicotinamida

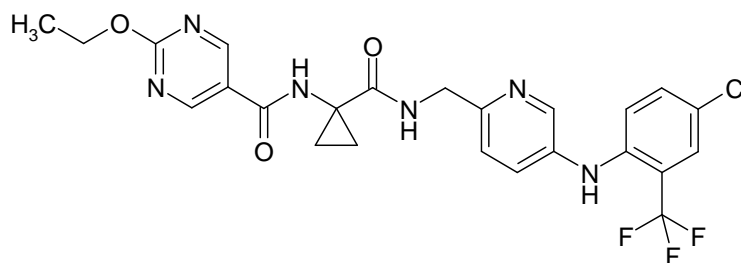


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 6-ciclopropilamino-nicotínico según AAV1.

$C_{26}H_{24}ClF_3N_6O_2$  (544,96)

$R_t = 1,67$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 390: (1-[[5-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoi]-ciclopropil)-amida del ácido 2-etoxi-pirimidin-5-carboxílico

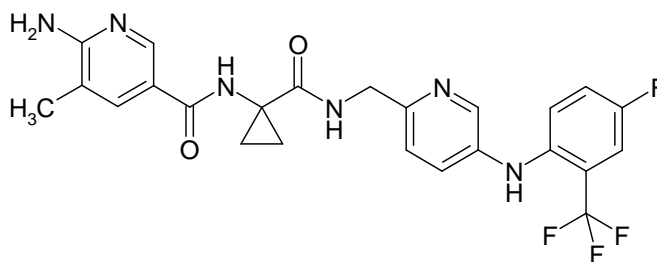


Preparada a partir del producto intermedio C1 y ácido 2-etoxi-pirimidin-5-carboxílico según AAV1.

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$  (534,92)

10  $R_t = 1,99$  minutos (método 2)

- Ejemplo 391: 6-amino-N-(1-[[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoi]-ciclopropil)-5-metil-nicotinamida

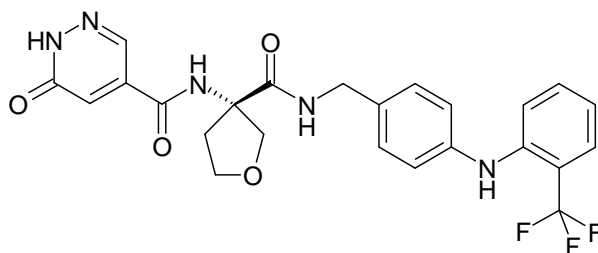


Preparada a partir del producto intermedio C2 y ácido 6-amino-5-metil-nicotínico según AAV1.

15  $C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$  (502,47)

$R_t = 1,38$  minutos (método 2)

- Ejemplo 392: {3-[4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico

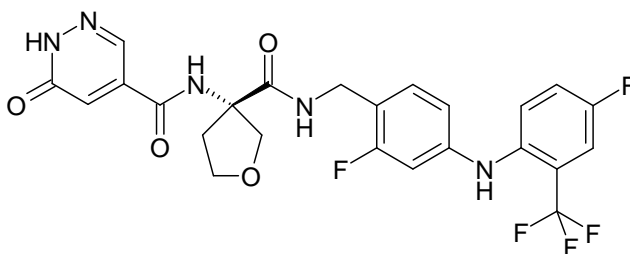


Preparada a partir de los productos intermedios A17 y B10 según AAV1.

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_4$  (501,46)

$R_t = 2,09$  minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 393: {3-[2-fluoro-4-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

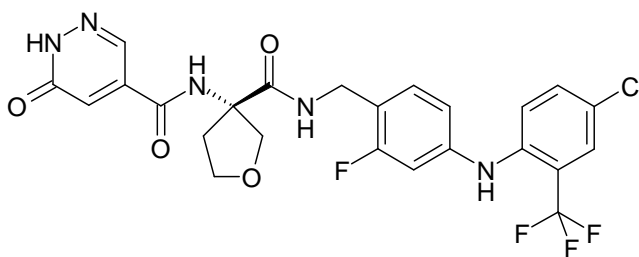


Preparada a partir de los productos intermedios A11 y B10 según AAV1.

$C_{24}H_{20}F_5N_5O_4$  (537,44)

- 10  $R_t = 2,15$  minutos (método 2)

- Ejemplo 394: {3-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-2-fluoro-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

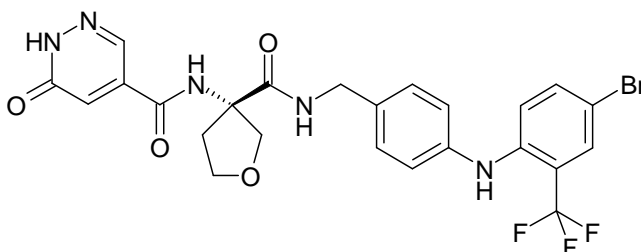


Preparada a partir de los productos intermedios A29 y B10 según AAV1.

- 15  $C_{24}H_{20}ClF_4N_5O_4$  (553,90)

$R_t = 2,31$  minutos (método 2)

- Ejemplo 395: {3-[4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico

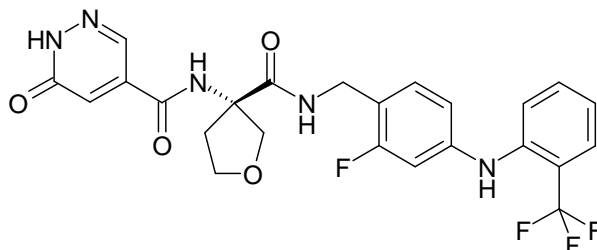


Preparada a partir de los productos intermedios A31 y B10 según AAV1.

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (580,35)

R<sub>t</sub>= 2,32 minutos (método 2)

- 5 Ejemplo 396: {3-[2-fluoro-4-(2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (S)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico



Preparada a partir de los productos intermedios A12 y B10 según AAV1.

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (519,45)

R<sub>t</sub>= 1,35 minutos (método 7)

- 10 Espectroscopía de masas (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 520  
[M-H]<sup>-</sup> = 518

Los siguientes ejemplos describen formas de administración farmacéuticas que contienen como principio activo cualquier compuesto de la fórmula general I, pero sin limitar el alcance de la presente invención a ellas:

Ejemplo I

- 15 Ampolla seca con 75 mg de sustancia activa por cada 10 ml

Composición:

sustancia activa	75,0 mg
manitol	500 mg
agua para inyección hasta	10,0 ml

- 20 Preparación:

Se disuelven en agua la sustancia activa y manitol. Después de envasar, se liofiliza. La disolución para formar la solución lista para ser usada se efectúa con agua para fines de inyección.

Ejemplo II

Comprimido con 50 mg de sustancia activa

- 25 Composición:

(1) sustancia activa	50,0 mg
(2) lactosa	98,0 mg
(3) almidón de maíz	50,0 mg
(4) polivinilpirrolidona	15,0 mg
30 (5) estearato de magnesio	2,0 mg
	215,0 mg

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade (5) por mezcladura. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.

Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

5 Ejemplo III

Comprimido con 350 mg de sustancia activa

Composición:

	(1) sustancia activa	350,0 mg
	(2) lactosa	136,0 mg
10	(3) almidón de maíz	80,0 mg
	(4) polivinilpirrolidona	30,0 mg
	(5) estearato de magnesio	4,0 mg
		600,0 mg

Preparación:

15 (1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade (5) por mezcladura. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.

Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo IV

20 Cápsulas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

	(1) sustancia activa	50,0 mg
	(2) almidón de maíz secado	58,0 mg
	(3) lactosa pulverizada	50,0 mg
25	(4) estearato de magnesio	2,0 mg
		160,0 mg

Preparación:

Se mezcla (1) triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezcladura.

30 Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas ensamblables de gelatina dura del tamaño 3.

Ejemplo V

Cápsulas con 350 mg de sustancia activa

Composición:

35	(1) sustancia activa	350,0 mg
	(2) almidón de maíz secado	46,0 mg
	(3) lactosa pulverizada	30,0 mg
	(4) estearato de magnesio	4,0 mg
		430,0 mg

Preparación:

Se mezcla (1) triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezcladura.

5 Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas ensamblables de gelatina dura del tamaño 0.

Ejemplo VI

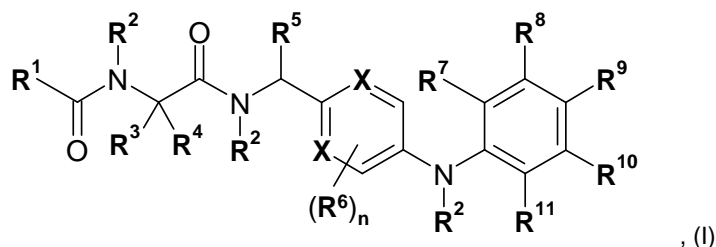
Supositorios con 100 mg de sustancia activa

1 supositorio contiene:

	sustancia activa	100,0 mg
10	polietilenglicol (peso molecular 1500)	600,0 mg
	polietilenglicol (peso molecular 6000)	460,0 mg
	monoestearato de polietilensorbitán	840,0 mg
		2000,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



en la cual significan

- 5 **n** uno de los números 0, 1 ó 2,
- R<sup>1</sup>** (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> eventualmente sustituido con un radical **R<sup>1.1</sup>**,  
 un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
 un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>1.2</sup>**, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un grupo -C(O),  
 10 un grupo aril-alquileno C<sub>0-2</sub>, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.3</sup>**,  
 un radical heteroaril-alquileno C<sub>0-2</sub> de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.4</sup>**, que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N y que además puede estar condensado con benzo,
- 15 un radical heteroaril-alquileno C<sub>0-2</sub> de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1.4</sup>**, que contiene uno, dos o tres átomos de N y que, adicionalmente, puede estar condensado con benzo,  
 un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1.4</sup>**, que contiene uno, dos o tres átomos de N,
- 20 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1.4</sup>**, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un grupo -C(O),  
 -O-**R<sup>1.1.1</sup>**,  
 -NR<sup>1.1.3</sup>**R<sup>1.1.4</sup>** o  
 -C(=NR<sup>1.5</sup>)-CN,
- 25 **R<sup>1.1</sup>** halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -OR<sup>1.1.1</sup>, -SR<sup>1.1.1</sup>, -C(O)R<sup>1.1.1</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1.1.2</sup>, -O-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1.1.1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1.1.1</sup>, -O-C(O)-R<sup>1.1.1</sup>, -NR<sup>1.1.3</sup>R<sup>1.1.4</sup>, -NR<sup>1.1.3</sup>-C(O)-R<sup>1.1.1</sup>, -NR<sup>1.1.3</sup>-C(O)-R<sup>1.1.1</sup>, -NR<sup>1.1.3</sup>-CO<sub>2</sub>-R<sup>1.1.1</sup> o -C(O)-NR<sup>1.1.3</sup>R<sup>1.1.4</sup>,
- R<sup>1.1.1</sup>** (a) H,  
 alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
 30 un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.1.1.1</sup>**,  
 cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o  
 un grupo piridilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.1.1.2</sup>**,
- R<sup>1.1.1.1</sup>**, de modo independiente entre sí,  
 halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OH, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o
- 35 un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
**R<sup>1.1.1.2</sup>**, de modo independiente entre sí, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,



- R<sup>1.1.2</sup>** (a) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó  
2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
-O-alquilo C<sub>1-4</sub> o  
5 un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.1.1.1</sup>**,
- R<sup>1.1.3</sup>**,  
**R<sup>1.1.4</sup>**, de modo independiente entre sí,  
H,  
un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.1.4.1</sup>**,  
10 un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.1.1.1</sup>**,  
cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o
- R<sup>1.1.3</sup>** y **R<sup>1.1.4</sup>**, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que  
puede contener adicionalmente otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, o
- R<sup>1.1.3</sup>** y **R<sup>1.1.4</sup>**, junto con el átomo de N al que están unidos, forman una imida cíclica,  
15 **R<sup>1.1.4.1</sup>**, de modo independiente entre sí, halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> o -SO<sub>2</sub>-**R<sup>1.1.2</sup>**,
- R<sup>1.2</sup>** halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, OH, -O-CH<sub>3</sub> o fenilo,  
**R<sup>1.3</sup>** (a) halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1.1.1</sup>, -SR<sup>1.1.1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1.1.1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> o  
un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó  
2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
20 **R<sup>1.4</sup>**, de modo independiente entre sí,  
halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1.1.1</sup>, -SR<sup>1.1.1</sup>, -S(O)-R<sup>1.1.2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1.1.2</sup>, -NR<sup>1.1.3</sup>R<sup>1.1.4</sup>, -N(R<sup>1.4.1</sup>)-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
alquilo C<sub>1-6</sub>,  
un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó  
2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, o  
25 un grupo oxo,
- R<sup>1.4.1</sup>** H o alquilo C<sub>1-4</sub>,  
**R<sup>1.5</sup>** -OH u-O-alquilo C<sub>1-3</sub>-,  
**R<sup>2</sup>** (a) H,  
alquilo C<sub>1-4</sub>,  
30 alquil C<sub>1-4</sub>-C(O)-,
- R<sup>3</sup>** y **R<sup>4</sup>**, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub>, eventualmente sustituido  
con un radical **R<sup>3.1</sup>**, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un heteroátomo O, N, S o por un grupo  
CO, SO o SO<sub>2</sub>,
- R<sup>3.1</sup>** H, -OH,  
35 **R<sup>5</sup>** (a) H,  
alquilo C<sub>1-4</sub>,  
un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó  
2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

- R<sup>6</sup>**, independientemente uno de otro,  
 H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-CF<sub>3</sub>,  
 -O-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o  
 un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó  
 5 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- R<sup>7</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,  
 alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido  
 con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
 10 cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -C(O)-**R<sup>7.1</sup>**,  
 15 -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-**R<sup>7.2</sup>**,  
 un grupo heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con uno o dos  
 grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo,  
 tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo o  
 un grupo heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con uno o dos
- 20 grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y  
 triazinilo,  
**R<sup>7.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH,  
 -O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
**R<sup>7.2</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo o *N*-morfolinilo y
- 25 **R<sup>8</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,  
**R<sup>9</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,  
 alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor  
 y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
 30 cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 alquinilo C<sub>2-4</sub>,  
 -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,
- 35 -C(O)-**R<sup>9.1</sup>**,  
 -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>9.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH,  
 -O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- R<sup>10</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,

- R<sup>11</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,  
alquilo C<sub>1-6</sub>,  
alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido  
con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- 5 cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
-O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
-NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,  
-C(O)-**R<sup>11.1</sup>**,
- 10 -S-alquilo C<sub>1-3</sub>, -SO<sub>2</sub>-**R<sup>11.2</sup>**,  
un grupo heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con uno o dos  
grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo,  
tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo y tetrazolilo o  
un grupo heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con uno o dos
- 15 grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, que está seleccionado del grupo compuesto por piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y  
triazinilo,  
**R<sup>11.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo, *N*-morfolinilo, -OH,  
-O-alquilo C<sub>1-8</sub> u -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
**R<sup>11.2</sup>** -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, *N*-acetidinilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperidinilo o *N*-morfolinilo y
- 20 **X**, independientemente uno de otro, C-**R<sup>6</sup>** o N,  
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.
2. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>**, **R<sup>6</sup>**, **R<sup>7</sup>**, **R<sup>8</sup>**, **R<sup>9</sup>**, **R<sup>10</sup>**,  
**R<sup>11</sup>**, **n** y **X** están definidos como en la reivindicación 1 y significan
- R<sup>1</sup>** (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>1.1</sup>**,
- 25 un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó  
2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>1.2</sup>**, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede  
estar reemplazada por un grupo -C(O),  
un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.3</sup>**,
- 30 un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3  
radicales **R<sup>1.4</sup>**, que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres  
otros átomos de N,  
un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1.4</sup>**, que contiene  
uno, dos o tres átomos de N,
- 35 un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó  
2 radicales **R<sup>1.4</sup>**, que contiene uno, dos o tres átomos de N,  
un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  
**R<sup>1.4</sup>**, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un grupo -C(O),  
-O-**R<sup>1.1.1</sup>** o
- 40 -NR<sup>1.1.3</sup>**R<sup>1.1.4</sup>**,

- R<sup>1.1</sup>** -CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -OR<sup>1.1.1</sup>, -NR<sup>1.1.3</sup>R<sup>1.1.4</sup>,
- R<sup>1.1.1</sup>** (a) H,  
alquilo C<sub>1-4</sub>,  
un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó
- 5 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- R<sup>1.1.3</sup>**,  
**R<sup>1.1.4</sup>**, de modo independiente entre sí,  
H,  
alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 10 cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o
- R<sup>1.1.3</sup>** y **R<sup>1.1.4</sup>**, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede contener adicionalmente otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, o
- R<sup>1.2</sup>** halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, OH, -O-CH<sub>3</sub> o fenilo,
- R<sup>1.3</sup>**, de modo independiente entre sí,
- 15 halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1.1.1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> o
- un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó
- 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- R<sup>1.4</sup>**, de modo independiente entre sí,  
halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1.1.1</sup>, -NR<sup>1.1.3</sup>R<sup>1.1.4</sup>, -N(R<sup>1.4.1</sup>)-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o
- 20 un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó
- 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y
- R<sup>1.4.1</sup>** H o alquilo C<sub>1-4</sub>,
- sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.
3. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>**, **R<sup>6</sup>**, **R<sup>7</sup>**, **R<sup>8</sup>**, **R<sup>9</sup>**, **R<sup>10</sup>**,
- 25 **R<sup>11</sup>**, **n** y **X** están definidos como en la reivindicación 1 y significan
- R<sup>1</sup>** (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>1.1</sup>**,  
un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1.3</sup>**,  
un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3
- 30 radicales **R<sup>1.4</sup>**, que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N,
- un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2
- radicales **R<sup>1.4</sup>**, que contiene uno, dos o tres átomos de N,  
un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó
- 2 radicales **R<sup>1.4</sup>**, que contiene uno, dos o tres átomos de N,
- 35 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales
- R<sup>1.4</sup>**, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un grupo -C(O),
- R<sup>1.1</sup>** -CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,
- R<sup>1.3</sup>**, de modo independiente entre sí,

F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o

un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y **R<sup>1,4</sup>**, de modo independiente entre sí,

5 F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHalquilo C<sub>2-3</sub>, -N(alquilo C<sub>2-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o

un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

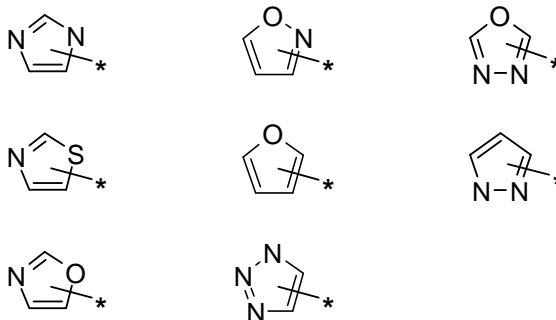
10 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

4. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>**, **R<sup>6</sup>**, **R<sup>7</sup>**, **R<sup>8</sup>**, **R<sup>9</sup>**, **R<sup>10</sup>**, **R<sup>11</sup>**, **n** y **X** están definidos como en la reivindicación 1 y significan

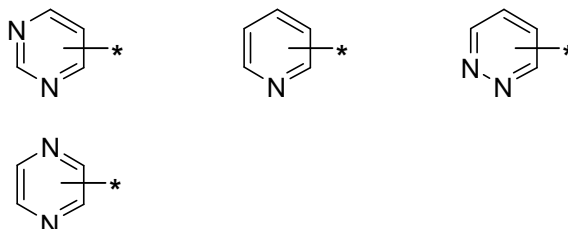
**R<sup>1</sup>** (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical **R<sup>1,1</sup>**,

un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1,3</sup>**,

15 un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales **R<sup>1,4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en

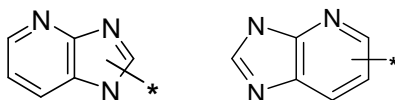


un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1,4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en

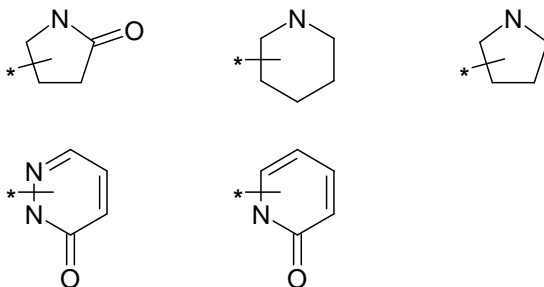


20

un radical heteroarilo de nueve miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales **R<sup>1,4</sup>**, el cual se selecciona del grupo consistente en



un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



$R^{1.1}$  -CN, ciclopropilo, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

5  $R^{1.3}$ , de modo independiente entre sí,  
F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o

un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

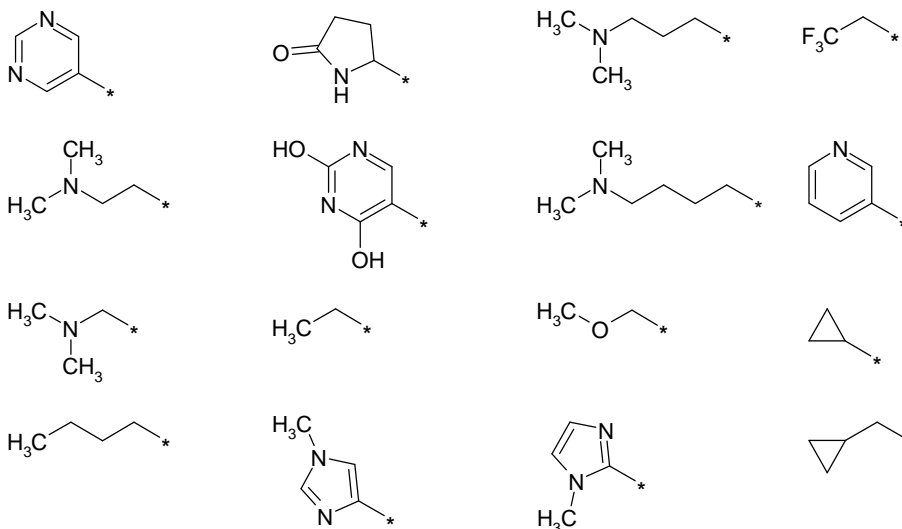
$R^{1.4}$ , de modo independiente entre sí,

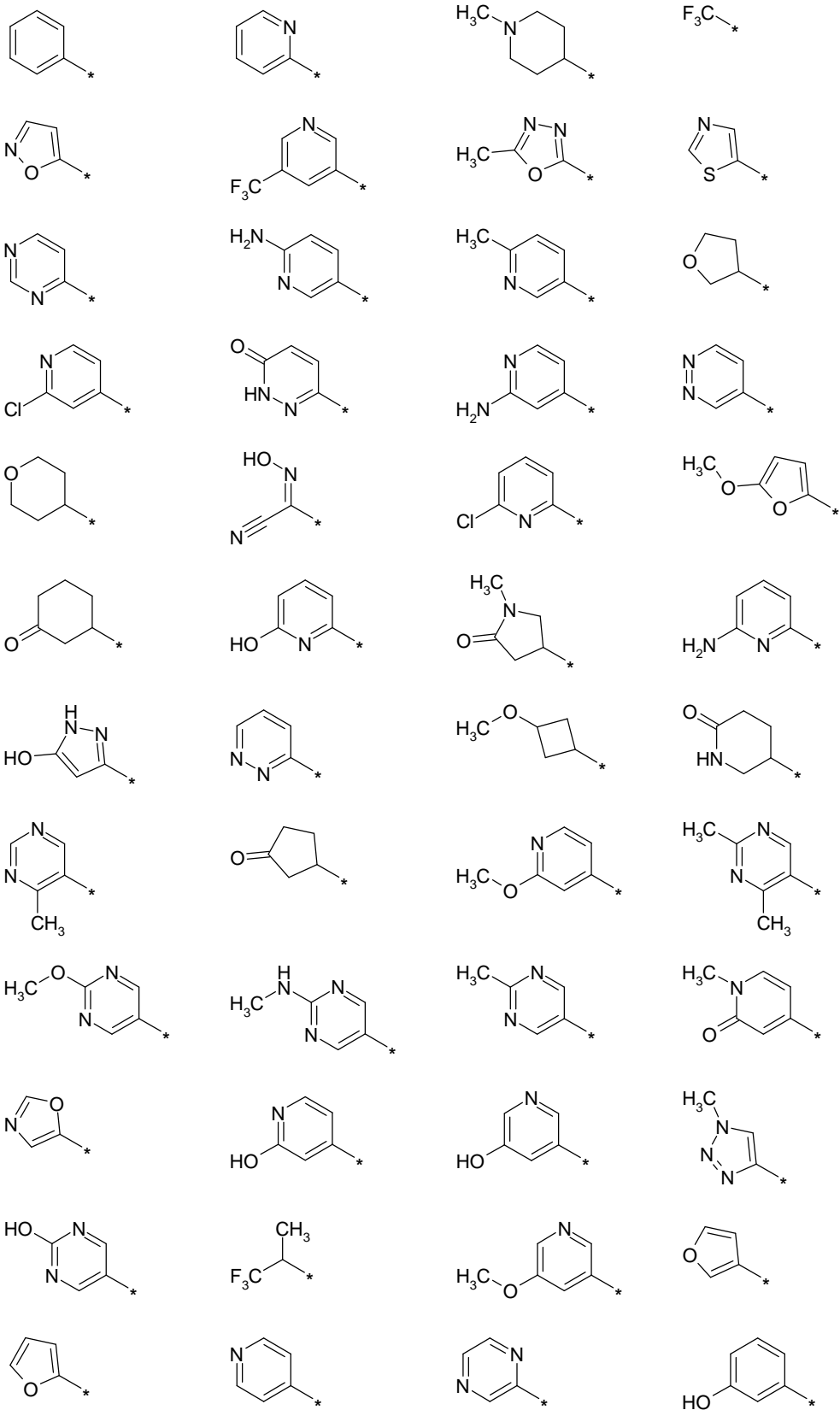
10 F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,  
-NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o

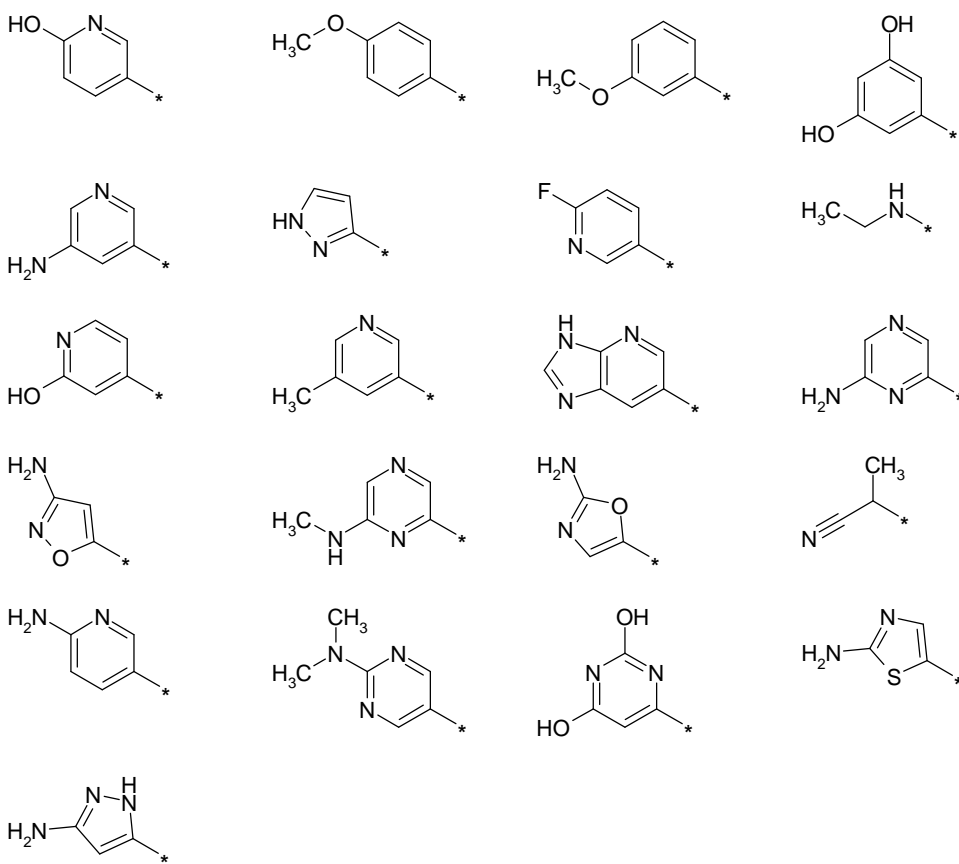
un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

15 5. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , n y X están definidos como en la reivindicación 1 y

$R^1$  se selecciona del grupo constituido por





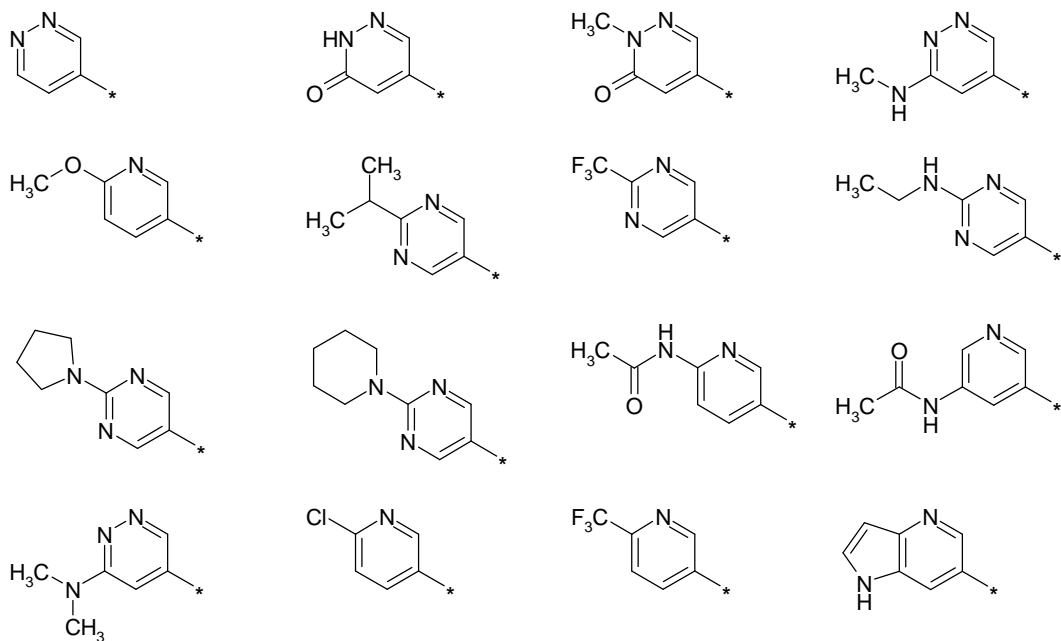


sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

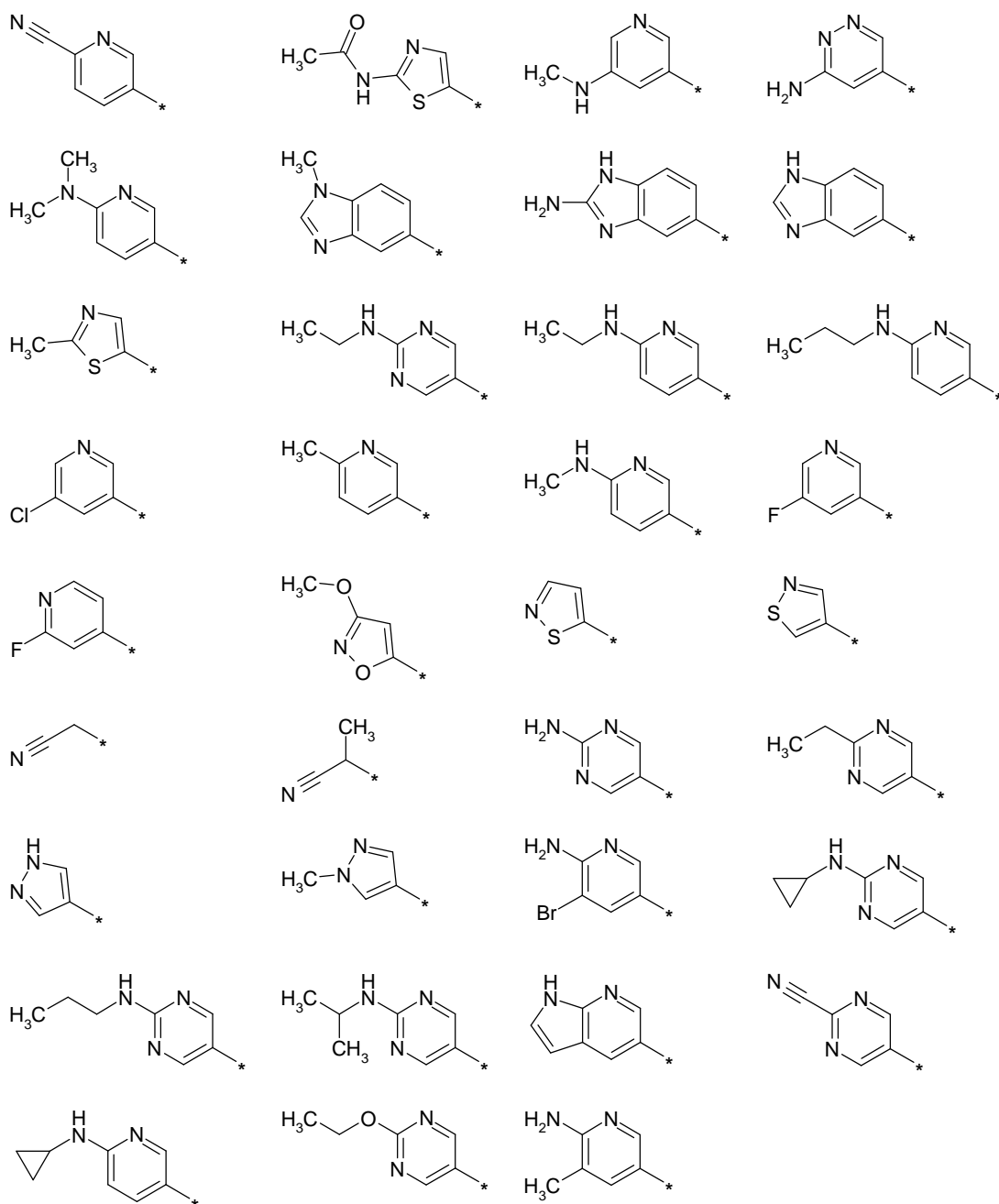
6. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $n$  y  $X$  están definidos como se menciona en la reivindicación 1, y

5  $R^1$  se selecciona del grupo constituido por







sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

7. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que  $R^1$  está definido como en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 y significan

$n$  uno de los números 0, 1 ó 2,

$R^2$  (a) H,

alquilo  $C_{1-4}$ ,

10  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo  $C_{3-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{3.1}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un heteroátomo O, N, S o por un grupo CO, SO o  $SO_2$ ,

- R<sup>3.1</sup>** H, -OH,
- R<sup>5</sup>** (a) H,  
alquilo C<sub>1-4</sub>,  
un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó
- 5 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- R<sup>6</sup>**, independientemente uno de otro,  
H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-CF<sub>3</sub>,  
-O-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o  
un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó
- 10 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- R<sup>7</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,  
alquilo C<sub>1-6</sub>,  
alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido  
con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,
- 15 cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
-O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
-NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,  
-C(O)-**R<sup>7.1</sup>**,
- 20 -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>7.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub>,
- R<sup>8</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>9</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,  
alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 25 alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido  
con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,  
cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
alquinilo C<sub>2-4</sub>,  
-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 30 -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
-NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,  
-C(O)-**R<sup>9.1</sup>**,  
-S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>9.1</sup>** -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub>,
- 35 **R<sup>10</sup>** H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>11</sup>** (a) H, halógeno, -CN, -OH,

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

alquilo C<sub>1-3</sub> u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido

con 1 ó 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

5 -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

-O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

-NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>,

-C(O)-R<sup>11.1</sup>,

-S-alquilo C<sub>1-3</sub>,

10 R<sup>11.1</sup> -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-8</sub>, y

X, independientemente uno de otro, C-R<sup>6</sup> o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

8. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, n y X están definidos como en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y

15 R<sup>2</sup> significa H o CH<sub>3</sub>,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

9. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, n y X están definidos como en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y

R<sup>2</sup> significa H,

20 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

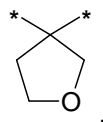
10. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, n y X están definidos como en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, significan un grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub>, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

25 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

11. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, n y X están definidos como en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, significan un grupo seleccionado de



sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

30 12. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, n y X están definidos como en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 y

R<sup>5</sup> significa H o CH<sub>3</sub>,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

35 13. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, n y X están definidos como en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 y

R<sup>6</sup> significa H, F, Cl o metilo,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

14. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $n$  y  $X$  están definidos como en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 y significan

$R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

5  $R^8$  H,

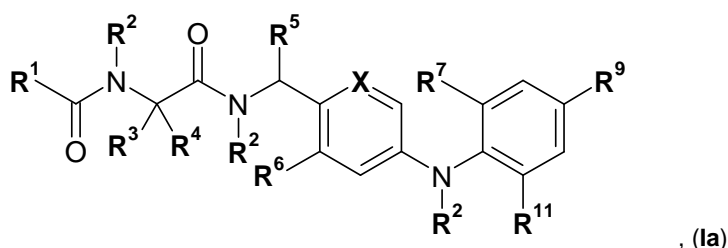
$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -S-alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^{10}$  H y

$R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$  o  $CHF_2$ ,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

10 15. Compuestos de la fórmula general Ia,



en la cual significan

$R^1$  (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,

un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,

15 un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3

radicales  $R^{1.4}$ , que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N,

un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2

radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,

20 un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó

2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,

un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales

$R^{1.4}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un grupo  $-C(O)$ ,

$R^{1.1}$  -CN, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

25  $R^{1.3}$ , de modo independiente entre sí,

F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, alquilo  $C_{1-6}$  o

un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó

2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

$R^{1.4}$ , de modo independiente entre sí,

30 F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , o

un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó

2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

$R^2$  H o CH<sub>3</sub>,

$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo  $C_{3-6}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

$R^5$  H o alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^6$  H, F, Cl, Br o alquilo  $C_{1-4}$ ,

5  $R^7$  H, F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^{11}$  F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

X CH o N,

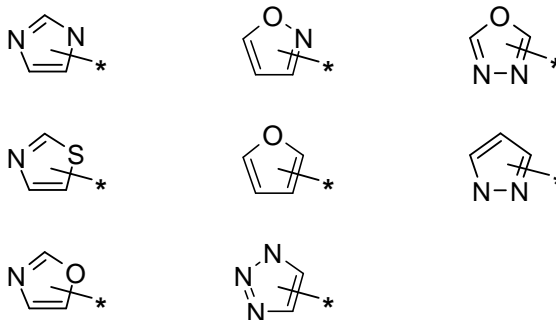
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

10 16. Compuestos de la fórmula general **1a** según la reivindicación 14, en los que significan

$R^1$  (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,

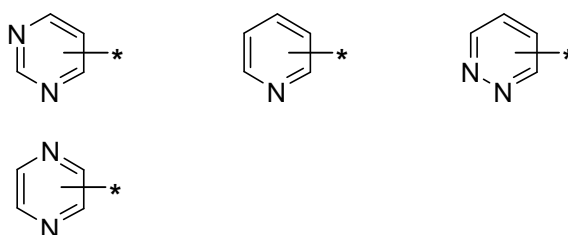
un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,

un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



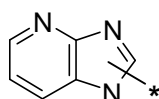
15

un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en

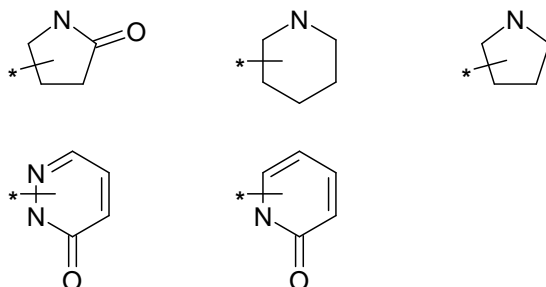


un radical heteroarilo de nueve miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2

20 radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1,4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



$R^{1,1}$  -CN, ciclopropilo, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

5  $R^{1,3}$ , de modo independiente entre sí,

F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o

un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó

2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

$R^{1,4}$ , de modo independiente entre sí,

10 F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,

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

un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó

2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

$R^2$  H o CH<sub>3</sub>,

15  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub>, en el que una unidad -CH<sub>2</sub> puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

$R^5$  H o CH<sub>3</sub>,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

$R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,

20  $R^9$  F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,

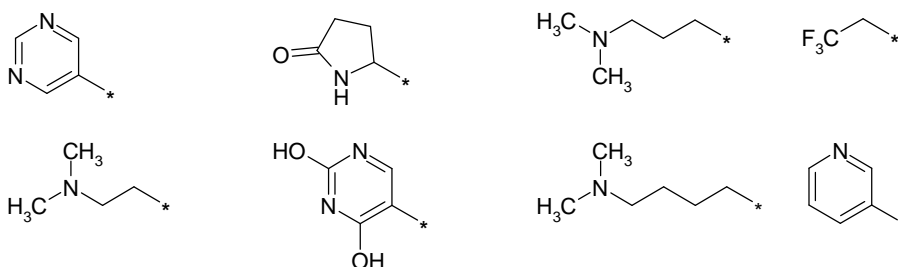
$R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y

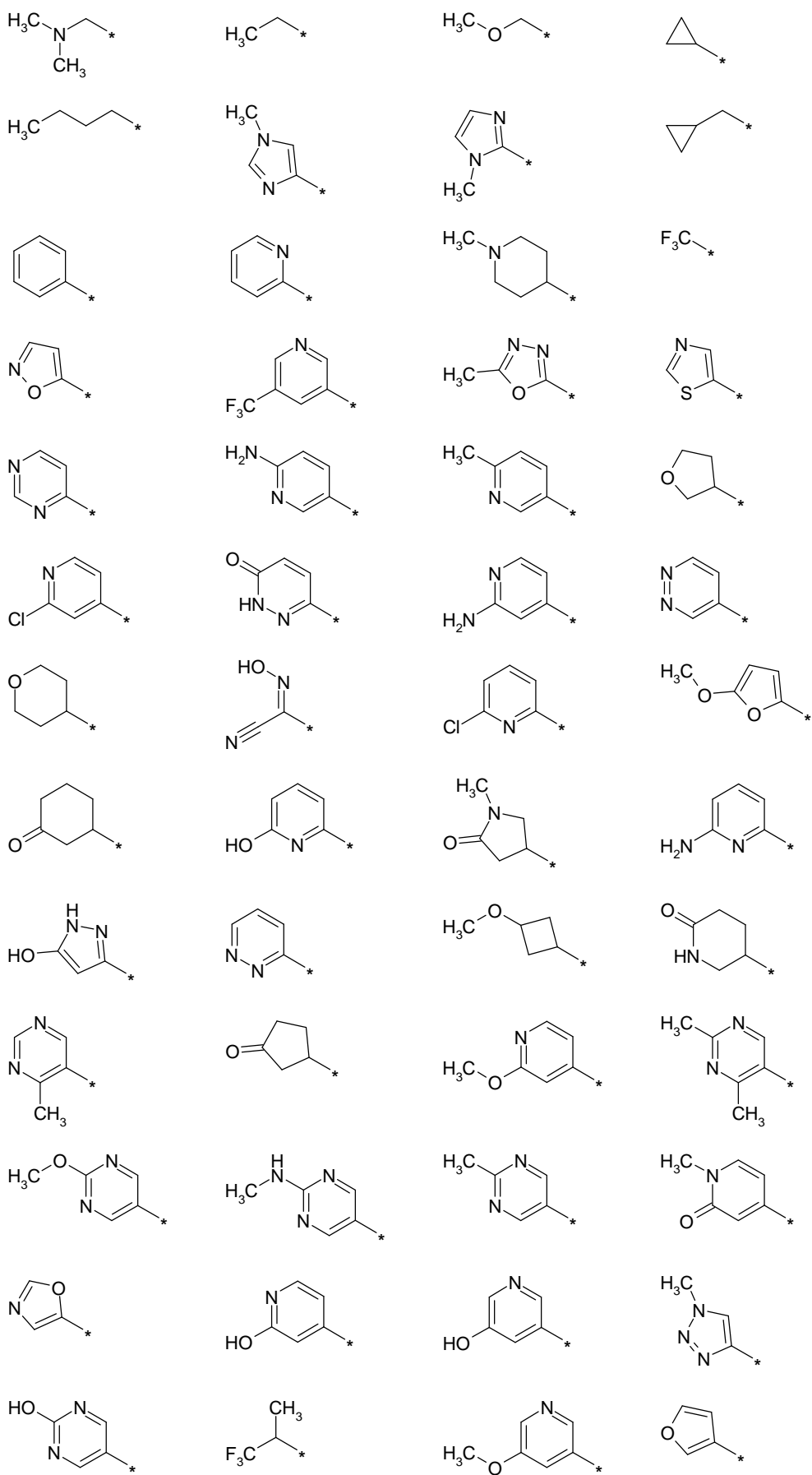
X CH o N,

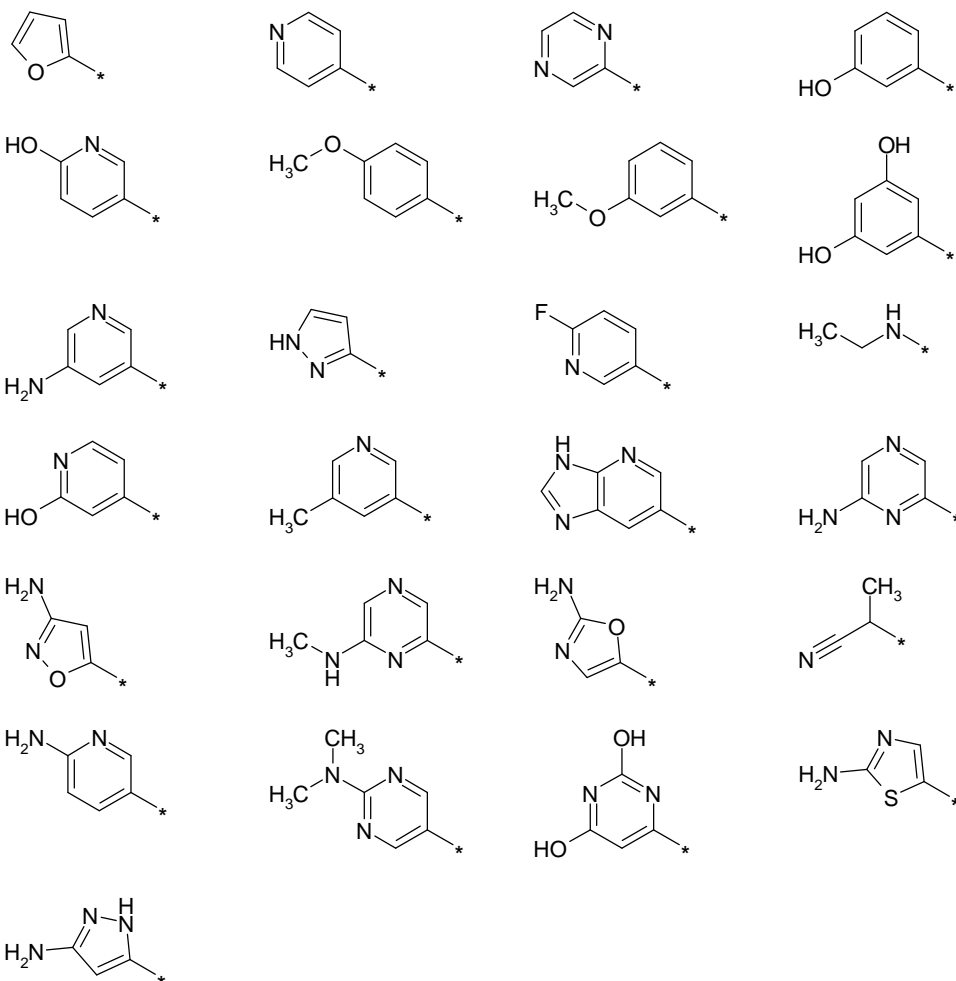
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

17. Compuestos de la fórmula general **la** según la reivindicación 15, en los que significan

25  $R^1$  un grupo seleccionado de







$R^2$  H o  $CH_3$ ,

$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo  $C_{3-6}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

5  $R^5$  H o  $CH_3$ ,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

$R^7$  H, F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,

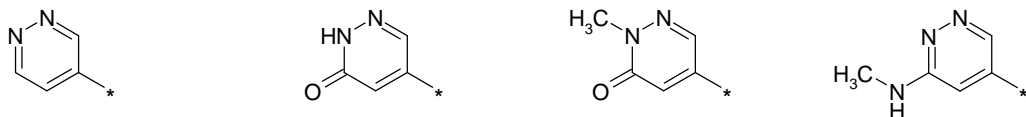
$R^{11}$  F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

10  $X$   $CH$  o  $N$ ,

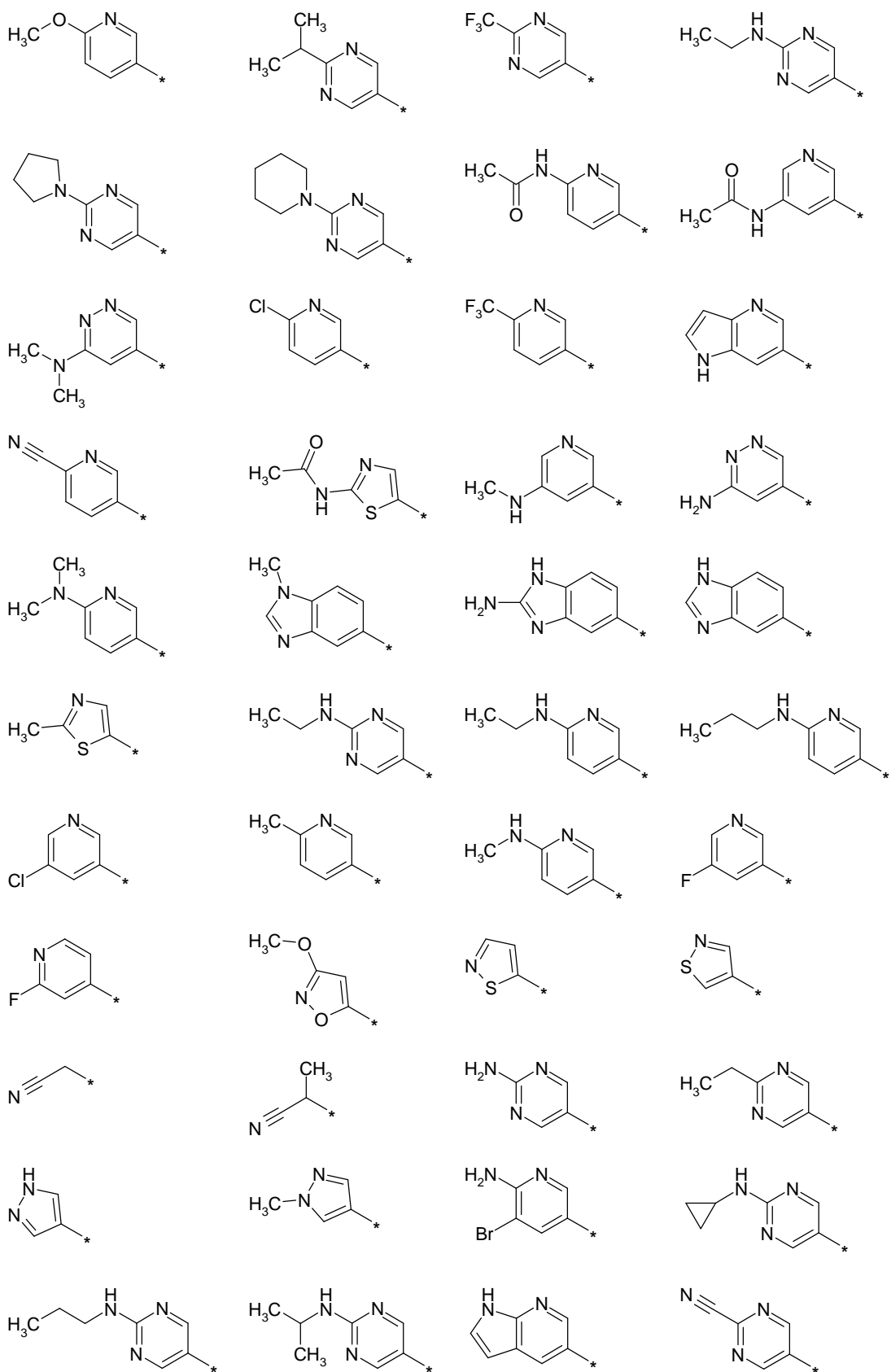
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

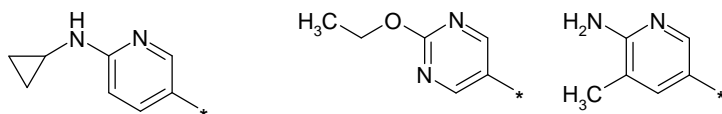
18. Compuestos de la fórmula general **la** según la reivindicación 15, en los que significan

$R^1$  un grupo seleccionado de









$R^2$  H o  $CH_3$ ,

$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo  $C_{3-6}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

5  $R^5$  H o  $CH_3$ ,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

$R^7$  H, F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

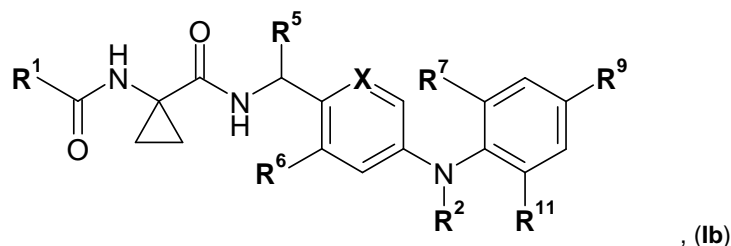
$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^{11}$  F, Cl, Br,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

10  $X$  CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

19. Compuestos de la fórmula general **Ib**,



15 en la cual significan

$R^1$  (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,

un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,

un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3

20 radicales  $R^{1.4}$ , que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N,

un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2

radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,

un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó

2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,

25 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales

$R^{1.4}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un grupo  $-C(O)$ ,

$R^{1.1}$   $-CN$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,

$R^{1.3}$ , de modo independiente entre sí,

F, Cl, Br,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , alquilo  $C_{1-6}$  o

30 un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó

2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

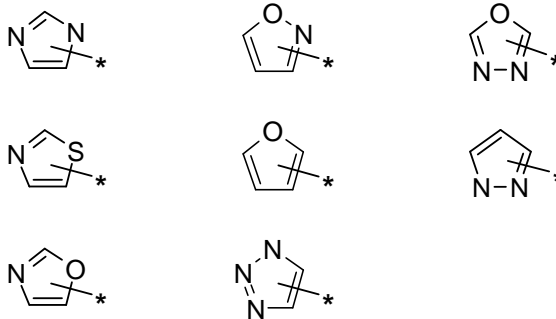
$R^{1,4}$ , de modo independiente entre sí,  
 F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó  
 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

- 5  $R^2$  H o CH<sub>3</sub>,  
 $R^5$  H o alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 $R^6$  H, F, Cl, Br o alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 $R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,  
 $R^9$  F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 10  $R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y  
 X CH o N,

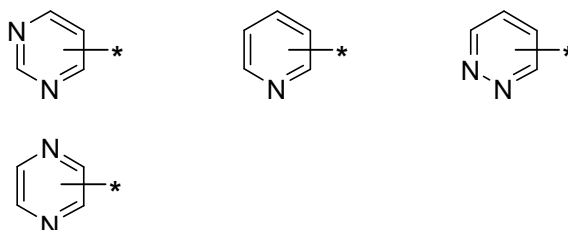
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

20. Compuestos de la fórmula general **1b** según la reivindicación 19, en los que significan

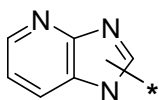
- $R^1$  (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical  $R^{1,1}$ ,  
 15 un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1,3}$ ,  
 un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3  
 radicales  $R^{1,4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



- 20 un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  $R^{1,4}$ , el cual se  
 selecciona del grupo consistente en

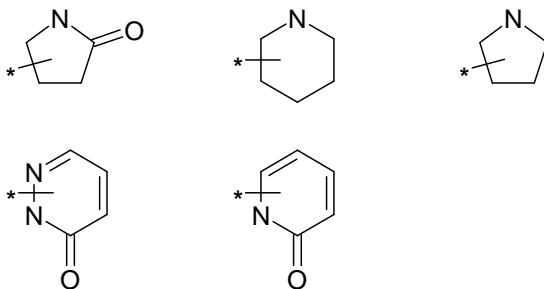


un radical heteroarilo de nueve miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2  
 radicales  $R^{1,4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales

$R^{1,4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



5  $R^{1,1}$  -CN, ciclopropilo, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

$R^{1,3}$ , de modo independiente entre sí,

F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o

un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó

2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

10  $R^{1,4}$ , de modo independiente entre sí,

F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,

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

un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó

2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

15  $R^2$  H o CH<sub>3</sub>,

$R^5$  H o CH<sub>3</sub>,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

$R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,

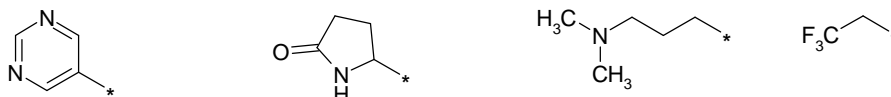
20  $R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y

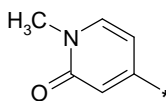
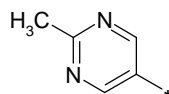
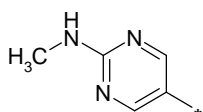
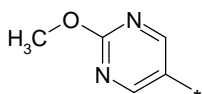
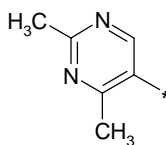
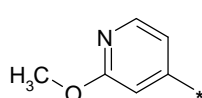
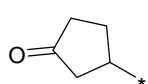
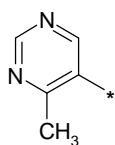
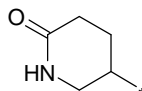
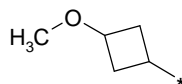
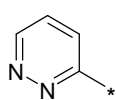
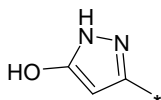
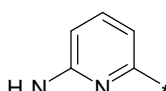
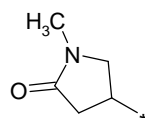
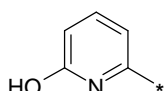
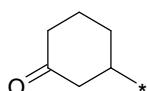
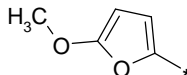
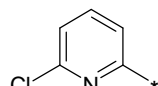
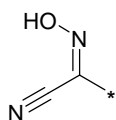
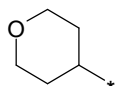
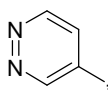
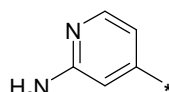
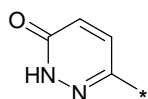
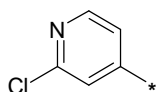
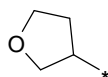
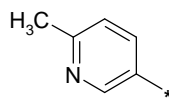
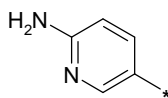
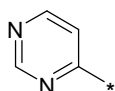
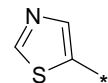
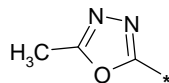
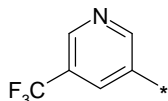
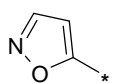
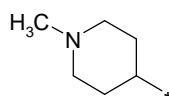
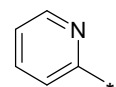
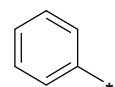
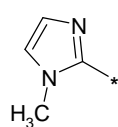
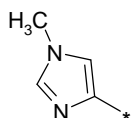
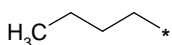
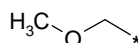
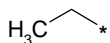
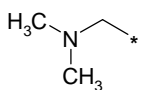
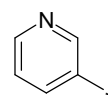
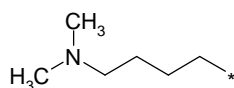
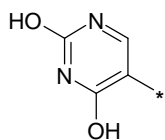
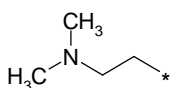
X CH o N,

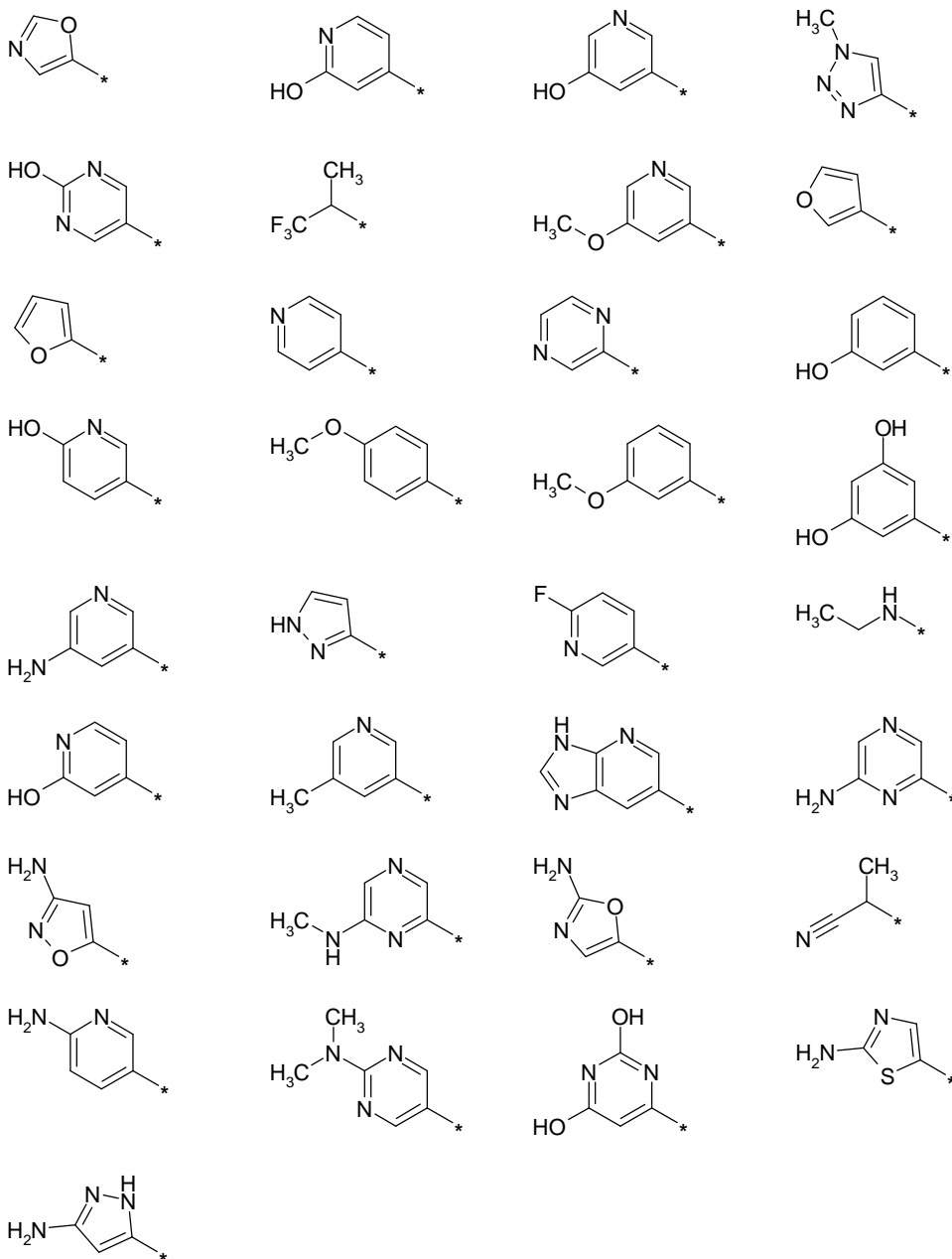
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

21. Compuestos de la fórmula general **1b** según la reivindicación 19, en los que significan

$R^1$  un grupo seleccionado de







$R^2$  H o  $CH_3$ ,

$R^5$  H o  $CH_3$ ,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

5  $R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -S-alquilo  $C_{1-4}$ ,

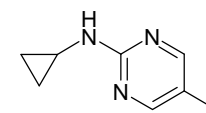
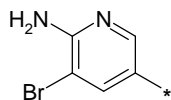
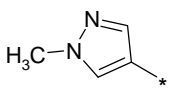
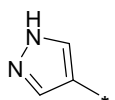
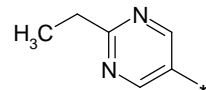
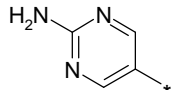
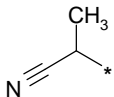
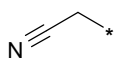
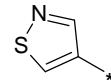
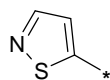
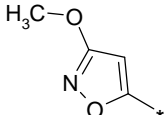
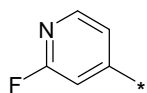
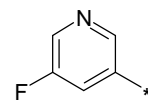
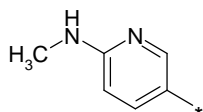
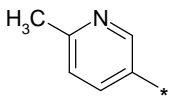
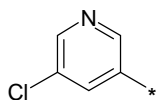
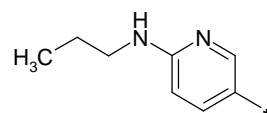
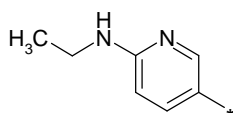
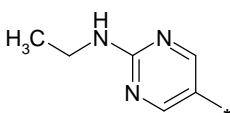
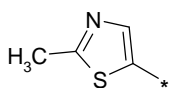
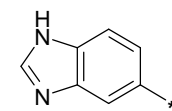
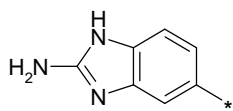
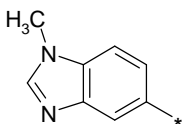
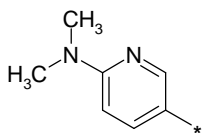
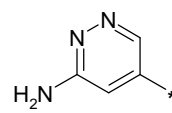
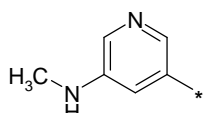
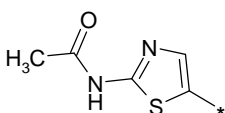
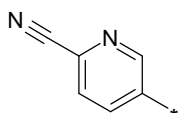
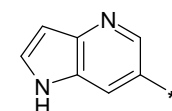
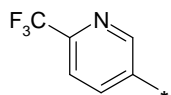
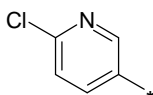
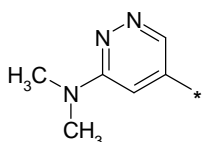
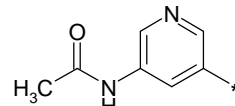
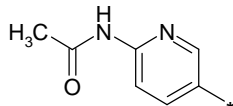
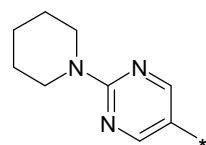
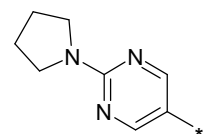
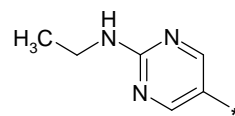
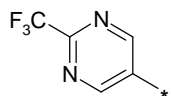
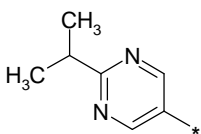
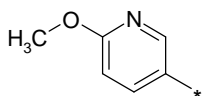
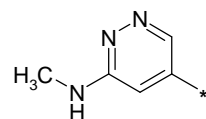
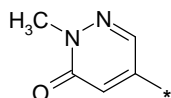
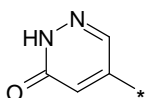
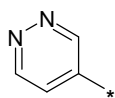
$R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

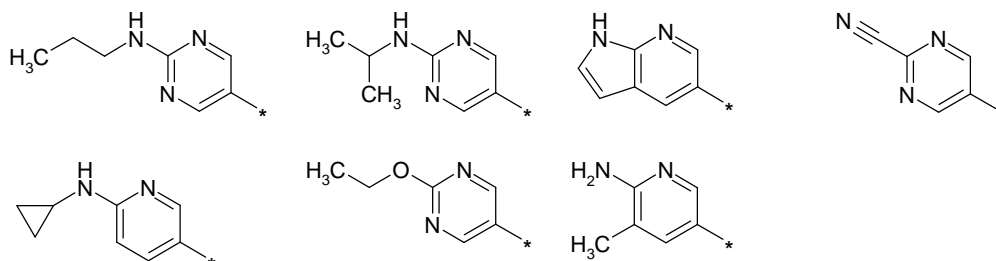
**X** CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

10 22. Compuestos de la fórmula general **1b** según la reivindicación 19, en los que significan

**R<sup>1</sup>** un grupo seleccionado de

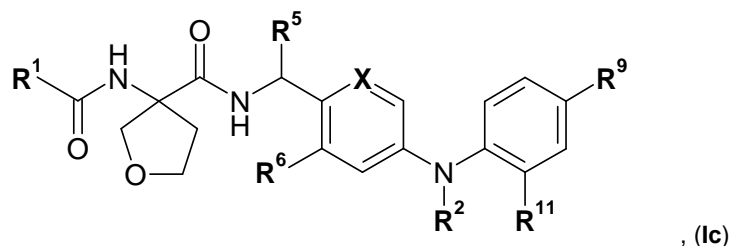




- $R^2$  H,  
 $R^5$  H o  $CH_3$ ,  
 $R^6$  H, F, Cl o metilo,  
5  $R^7$  H, F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  
 $R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -S-alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 $R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y  
X CH o N,

10 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

23. Compuestos de la fórmula general **1c**,



en la cual significan

- $R^1$  (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,  
15 un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,  
un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.4}$ , que al menos contiene un átomo de N, O o S y que eventualmente contiene además uno, dos o tres otros átomos de N,  
un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2  
radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,  
20 un radical heteroarilo de nueve o diez miembros, eventualmente sustituido con 1 ó  
2 radicales  $R^{1.4}$ , que contiene uno, dos o tres átomos de N,  
un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales  
 $R^{1.4}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un grupo  $-C(O)$ ,  
 $R^{1.1}$  -CN, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
25  $R^{1.3}$ , de modo independiente entre sí,  
F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, alquilo  $C_{1-6}$  o  
un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó



2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

$R^{1.4}$ , de modo independiente entre sí,

F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o

un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó

5 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

$R^2$  H o CH<sub>3</sub>,

$R^5$  H o alquilo C<sub>1-4</sub>,

$R^6$  H, F, Cl, Br o alquilo C<sub>1-4</sub>,

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,

10  $R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y

X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

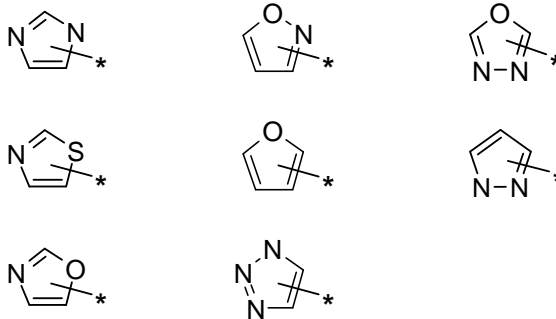
24. Compuestos de la fórmula general **1c** según la reivindicación 23, en los que significan

$R^1$  (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, eventualmente sustituido con un radical  $R^{1.1}$ ,

15 un grupo fenilo, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales  $R^{1.3}$ ,

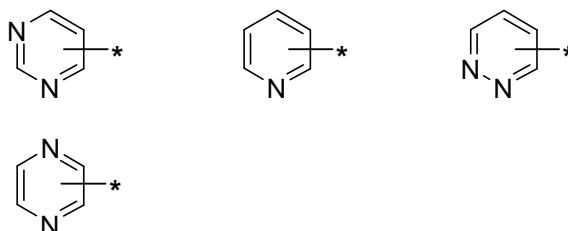
un radical heteroarilo de cinco miembros, eventualmente sustituido con 1, 2 ó 3

radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



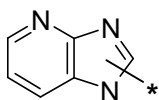
un radical heteroarilo de seis miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2

20 radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



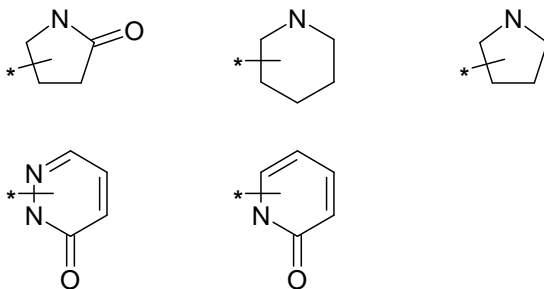
un radical heteroarilo de nueve miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2

radicales  $R^{1.4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



un heterociclo de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales

$R^{1,4}$ , el cual se selecciona del grupo consistente en



5  $R^{1,1}$  -CN, ciclopropilo, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

$R^{1,3}$ , de modo independiente entre sí,

F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> o

un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó

2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y

10  $R^{1,4}$ , de modo independiente entre sí,

F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,

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

un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó

2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor,

15  $R^2$  H o CH<sub>3</sub>,

$R^5$  H o CH<sub>3</sub>,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

$R^9$  F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>,

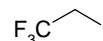
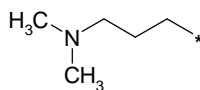
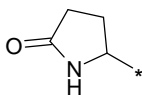
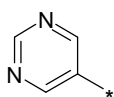
$R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y

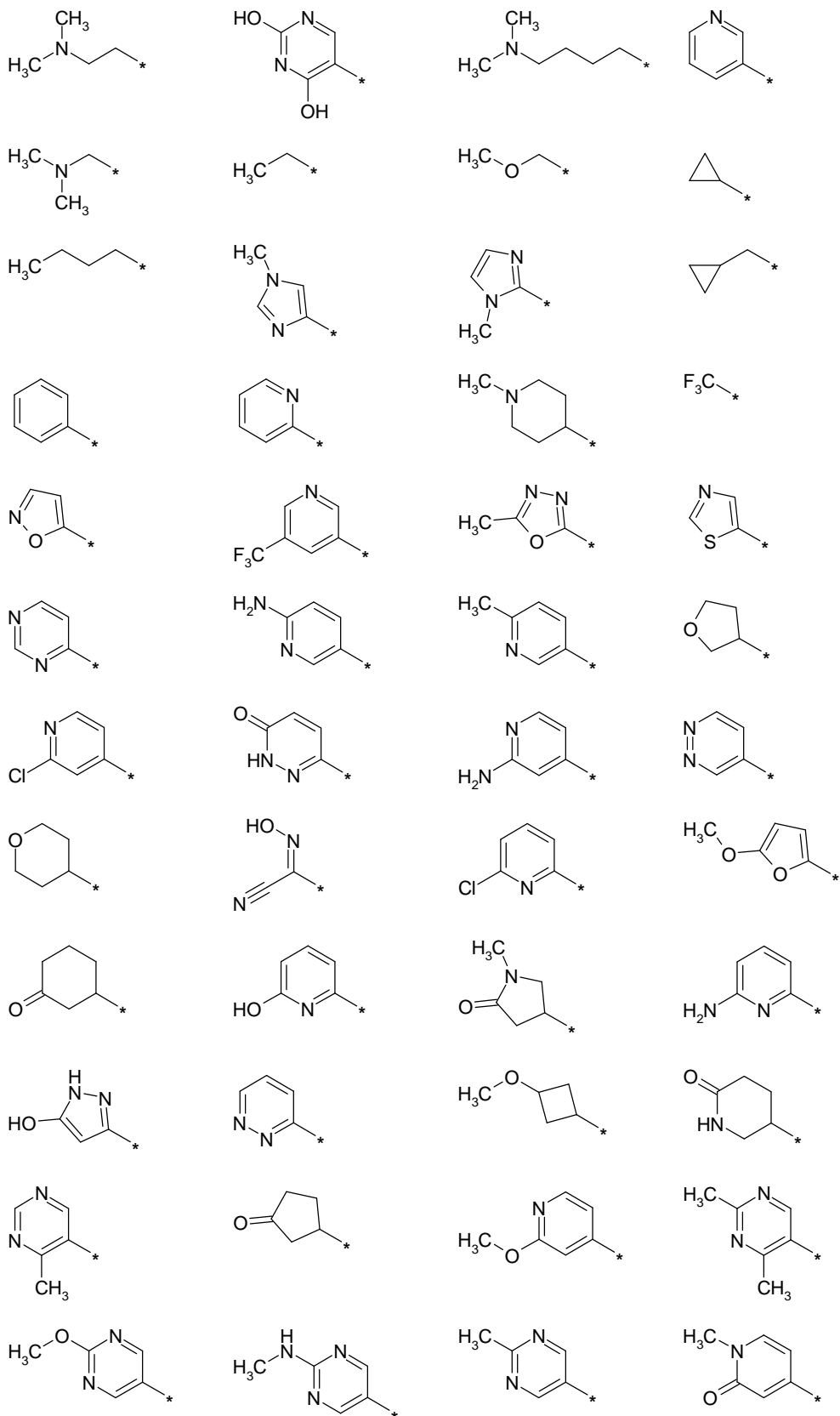
20  $X$  CH o N,

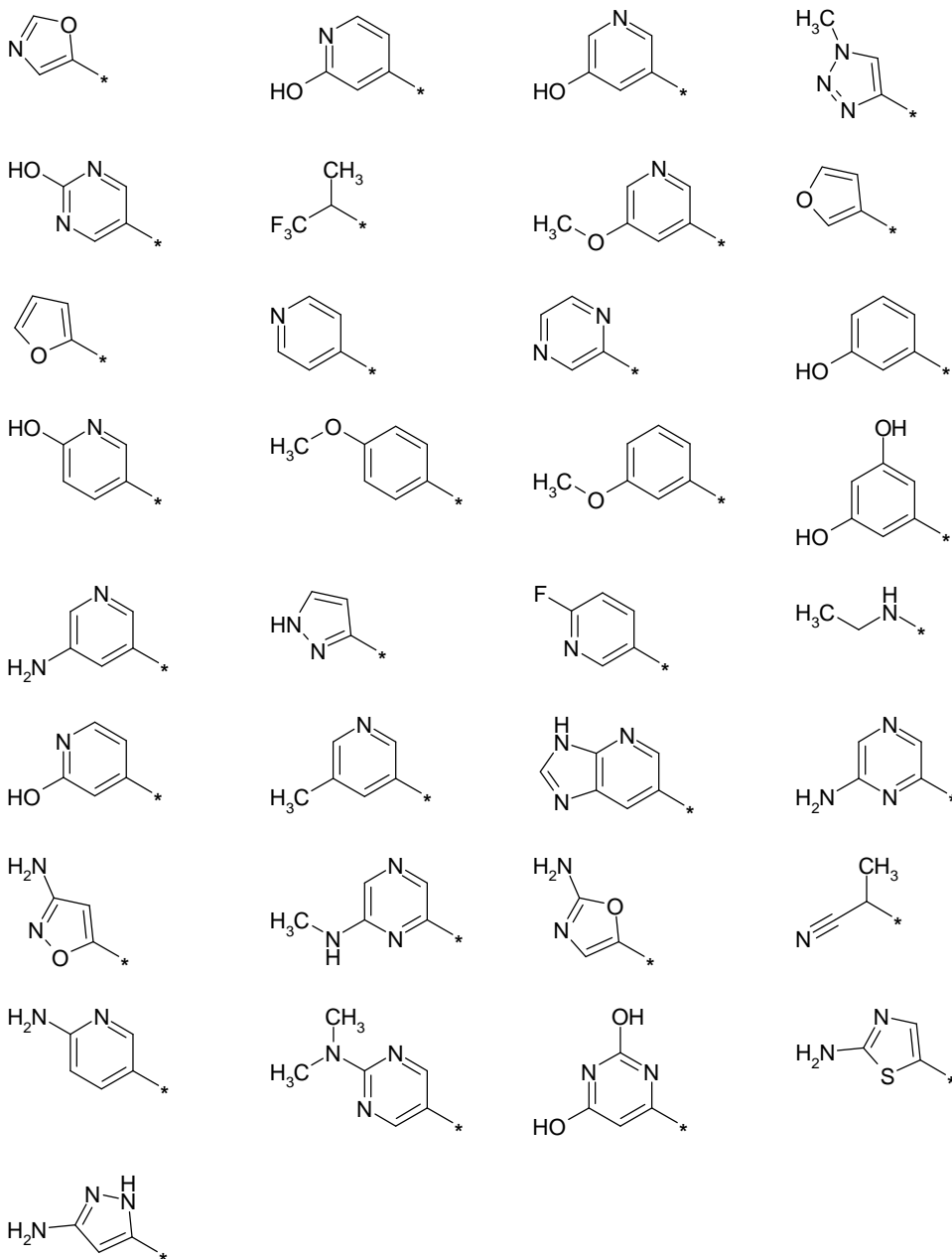
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

25. Compuestos de la fórmula general **1c** según la reivindicación 23, en los que significan

$R^1$  un grupo seleccionado de







$R^2$  H o  $CH_3$ ,

$R^5$  H o  $CH_3$ ,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

5  $R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -S-alquilo  $C_{1-4}$ ,

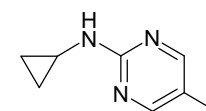
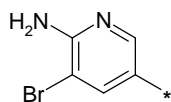
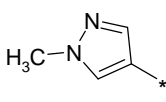
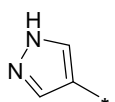
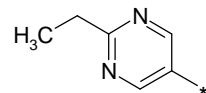
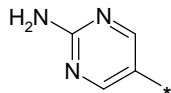
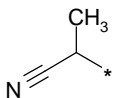
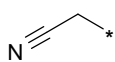
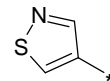
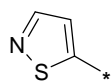
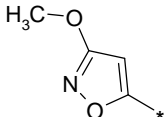
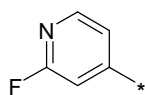
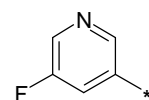
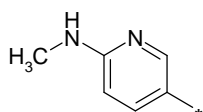
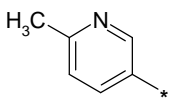
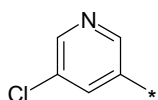
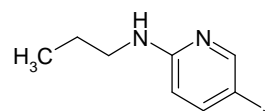
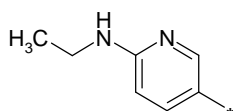
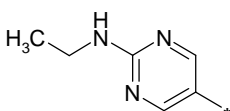
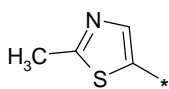
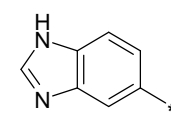
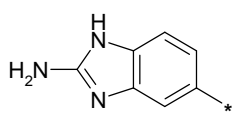
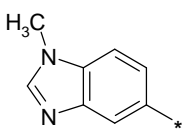
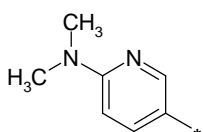
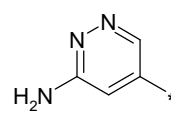
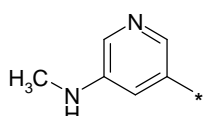
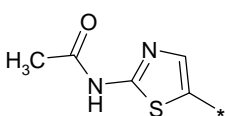
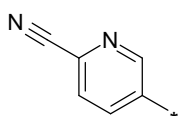
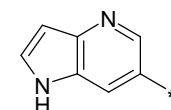
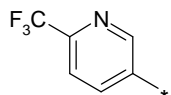
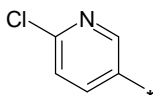
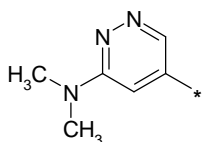
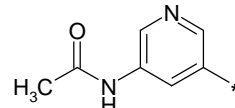
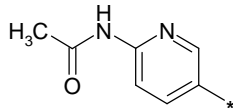
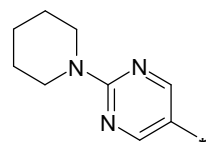
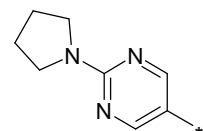
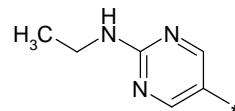
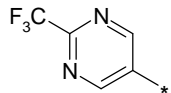
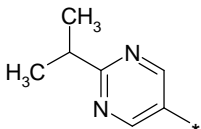
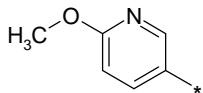
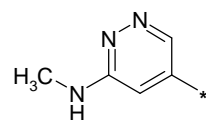
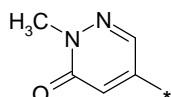
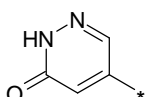
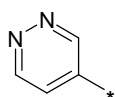
$R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

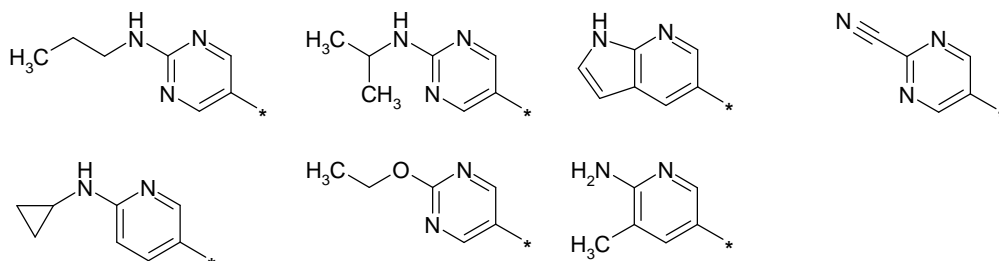
X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

26. Compuestos de la fórmula general **1c** según la reivindicación 23, en los que significan

10  $R^1$  un grupo seleccionado de





$R^2$  H o  $CH_3$ ,

$R^5$  H o  $CH_3$ ,

$R^6$  H, F, Cl o metilo,

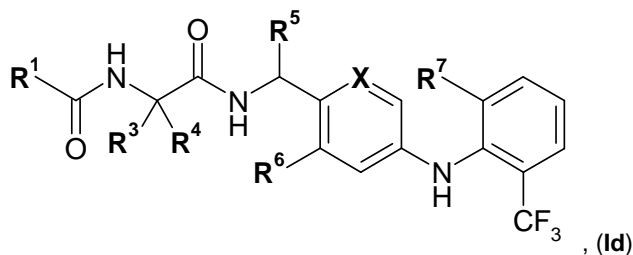
5  $R^9$  F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -S-alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^{11}$  F, Cl, Br, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y

X CH o N,

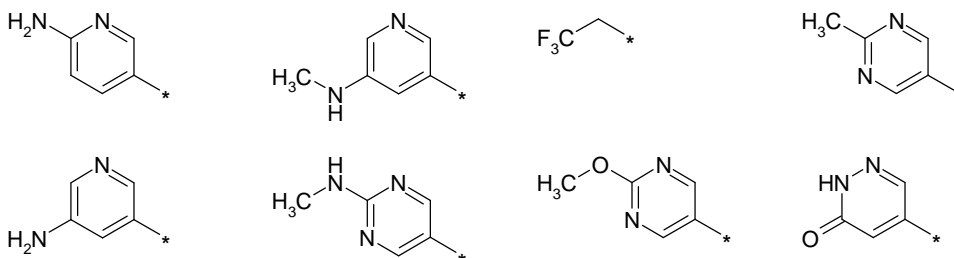
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

10 27. Compuestos de la fórmula general **Id**,



en la cual significan

$R^1$  un grupo seleccionado de



15  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquileo  $C_{3-6}$ , en el que una unidad  $-CH_2$  puede estar reemplazada por un átomo de oxígeno,

$R^5$  H o  $CH_3$ ,

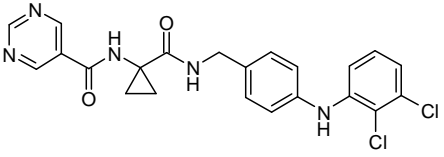
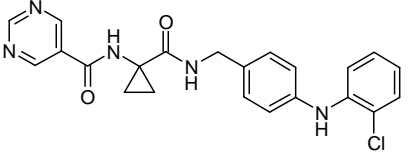
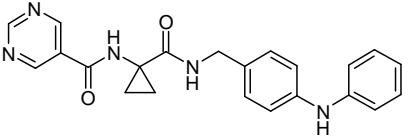
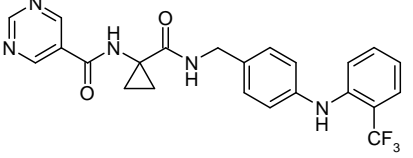
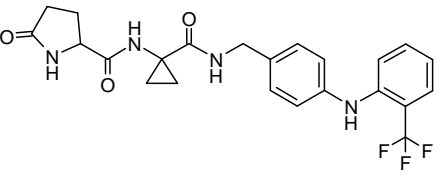
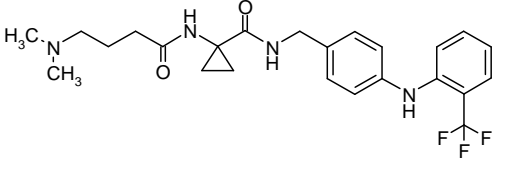
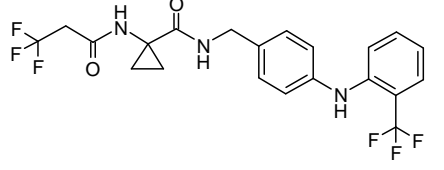
$R^6$  Cl o  $CH_3$ ,

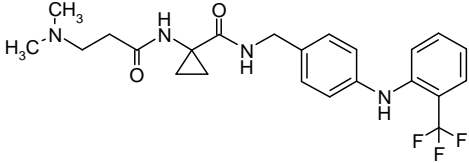
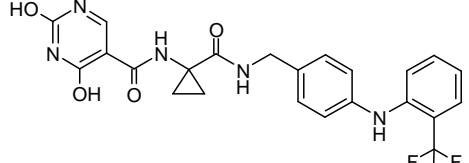
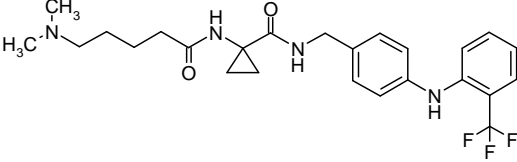
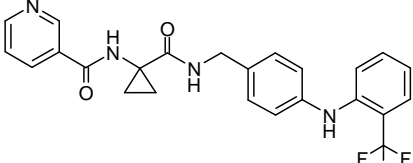
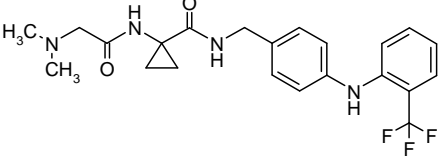
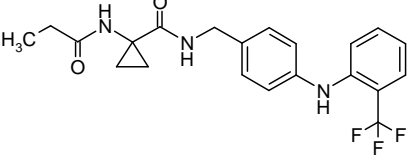
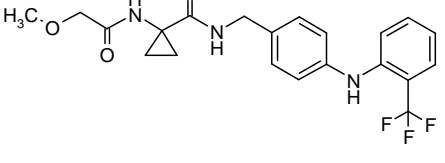
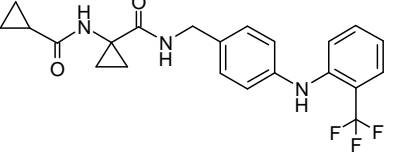
$R^7$  H o F,

20 X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

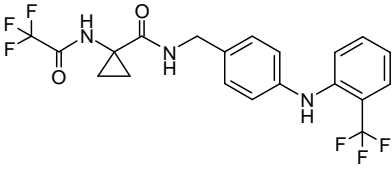
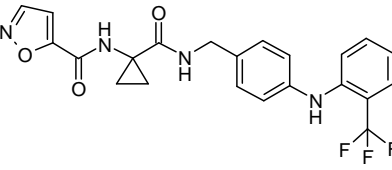
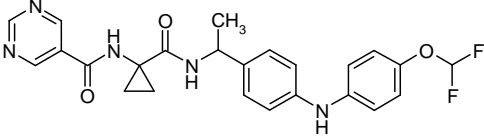
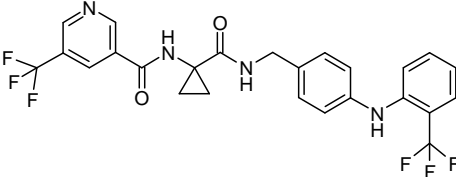
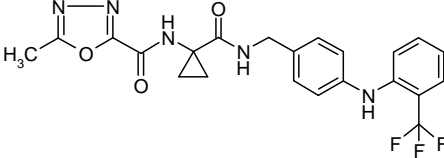
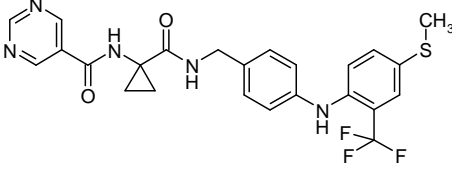
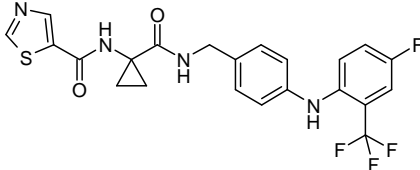
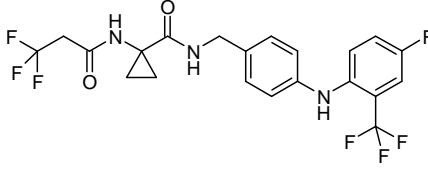
28. Los siguientes compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1:

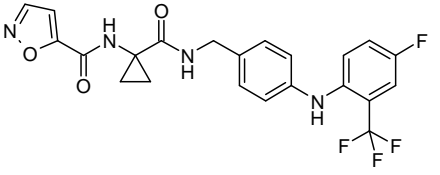
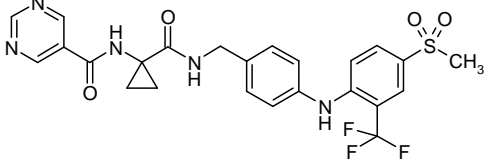
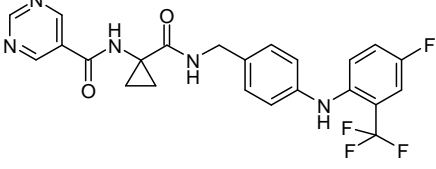
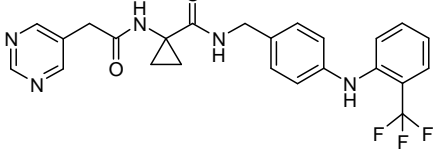
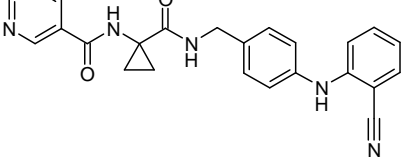
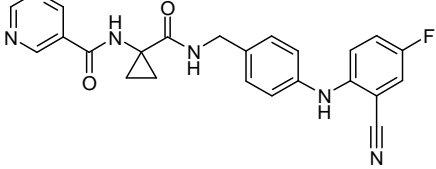
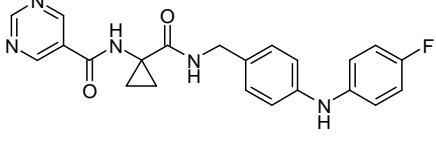
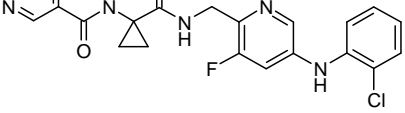
Nº	Estructura
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

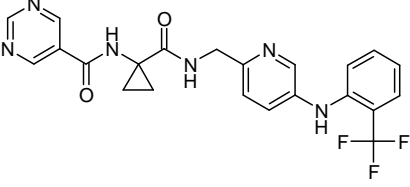
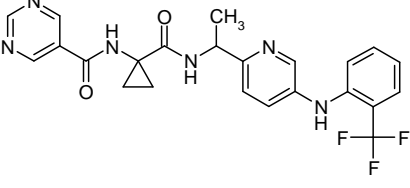
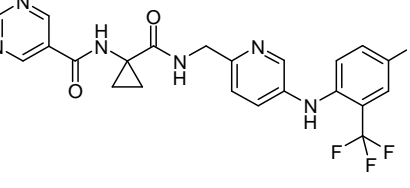
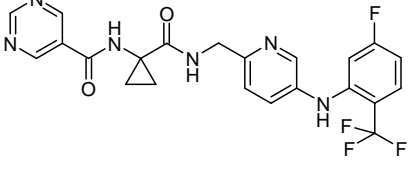
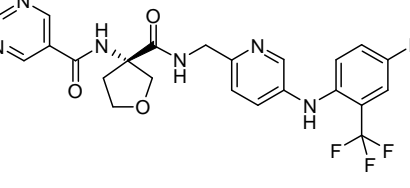
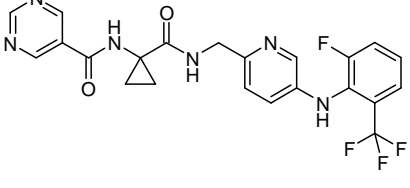
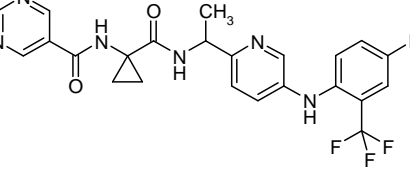
N°	Estructura
(8)	 <chem>CN(C)CC(=O)N[C@H]1CC1C(=O)NCC2=CC=C(NC3=CC(=CC(=C3)F(F)F))C=C2</chem>
(9)	 <chem>CC1=CN(C(=O)N[C@H]1CC1C(=O)NCC2=CC=C(NC3=CC(=CC(=C3)F(F)F))C=C2)N</chem>
(10)	 <chem>CN(C)CCCC(=O)N[C@H]1CC1C(=O)NCC2=CC=C(NC3=CC(=CC(=C3)F(F)F))C=C2</chem>
(11)	 <chem>CN1C=NC=C(C1)C(=O)N[C@H]1CC1C(=O)NCC2=CC=C(NC3=CC(=CC(=C3)F(F)F))C=C2</chem>
(12)	 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CC1C(=O)NCC2=CC=C(NC3=CC(=CC(=C3)F(F)F))C=C2</chem>
(13)	 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CC1C(=O)NCC2=CC=C(NC3=CC(=CC(=C3)F(F)F))C=C2</chem>
(14)	 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CC1C(=O)NCC2=CC=C(NC3=CC(=CC(=C3)F(F)F))C=C2</chem>
(15)	 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CC1C(=O)NCC2=CC=C(NC3=CC(=CC(=C3)F(F)F))C=C2</chem>



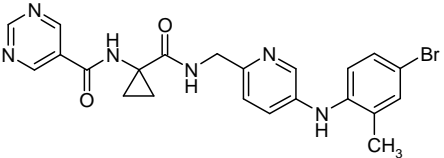
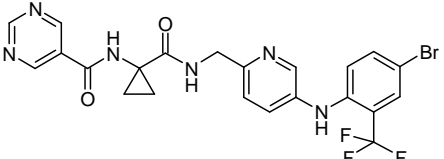
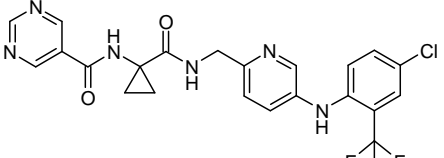
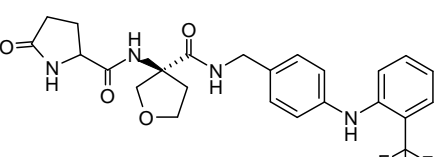
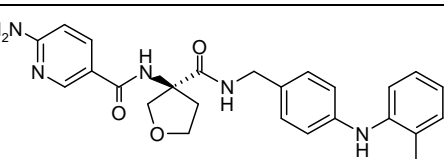
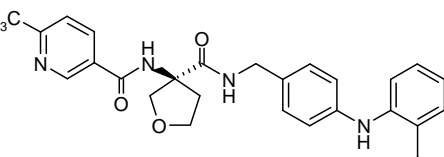
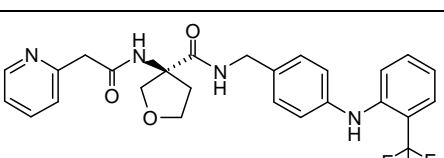
Nº	Estructura
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	

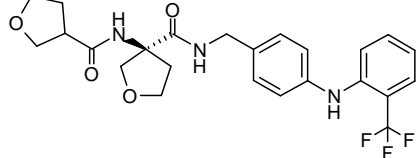
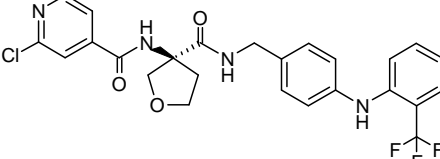
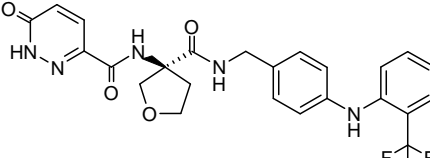
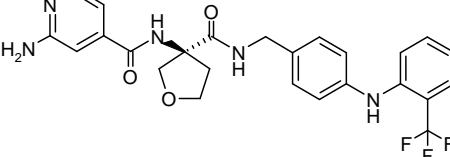
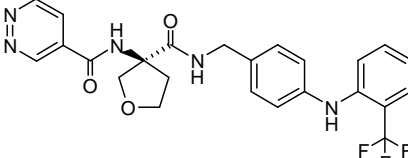
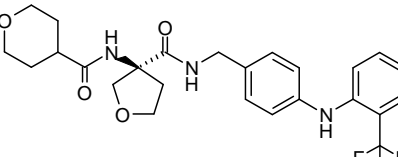
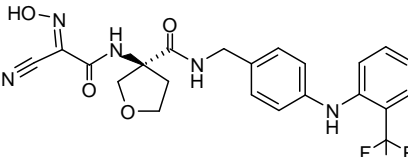
Nº	Estructura
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	

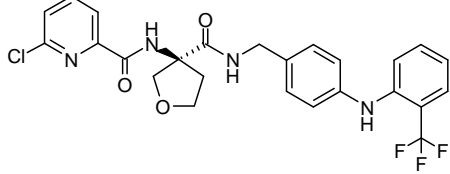
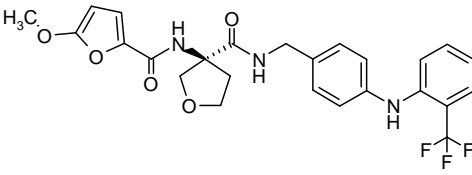
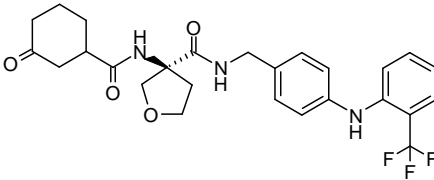
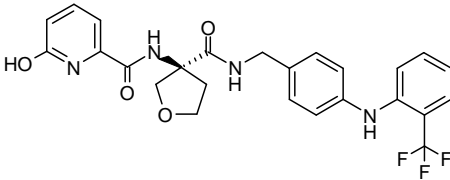
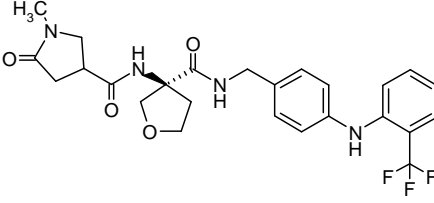
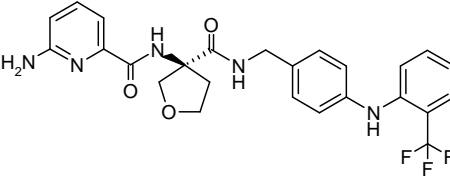
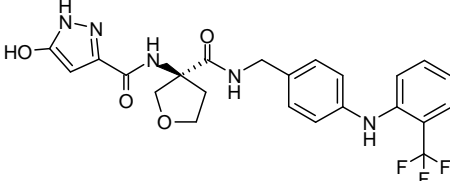
Nº	Estructura
(31)	 <chem>O=C1C=CN=C1C(=O)N2CC2C(=O)Nc3ccc(cc3C(F)(F)F)F</chem>
(32)	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(cc1C(F)(F)F)Nc2ccc(cc2)C(=O)N3CC3C(=O)Nc4ccnnc4</chem>
(33)	 <chem>O=C1C=CN=C1C(=O)N2CC2C(=O)Nc3ccc(cc3C(F)(F)F)F</chem>
(34)	 <chem>O=C1C=CN=C1C(=O)N2CC2C(=O)Nc3ccc(cc3C(F)(F)F)C</chem>
(35)	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)Nc2ccc(cc2)C(=O)N3CC3C(=O)Nc4ccnnc4</chem>
(36)	 <chem>O=C1C=CN=C1C(=O)N2CC2C(=O)Nc3ccc(cc3C(F)(F)F)C#N</chem>
(37)	 <chem>O=C1C=CN=C1C(=O)N2CC2C(=O)Nc3ccc(cc3)F</chem>
(38)	 <chem>O=C1C=CN=C1C(=O)N2CC2C(=O)Nc3cc(F)nc(c3)Nc4ccc(Cl)cc4</chem>

Nº	Estructura
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	

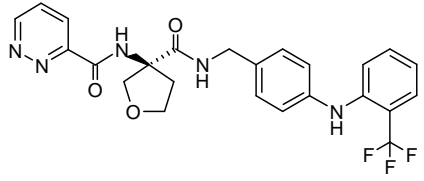
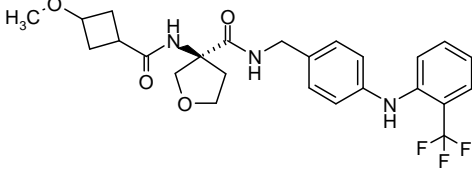
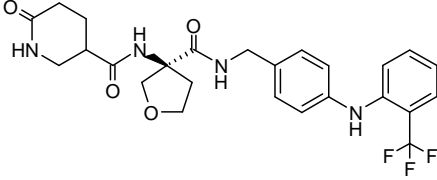
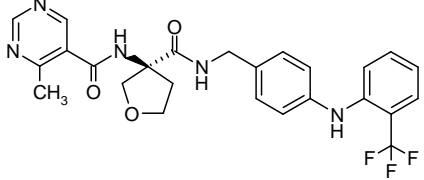
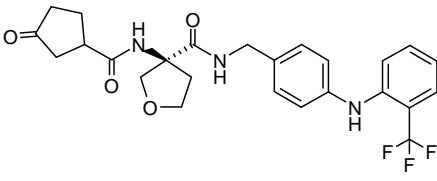
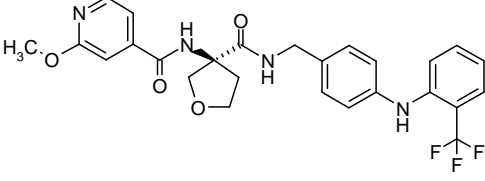
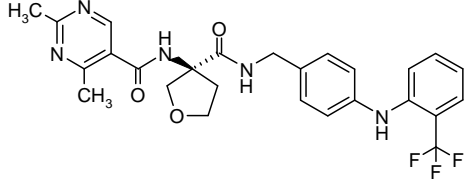
Nº	Estructura
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	

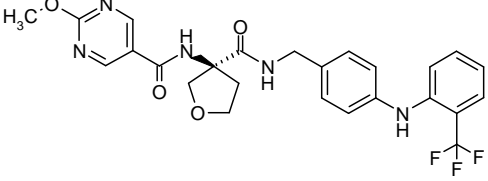
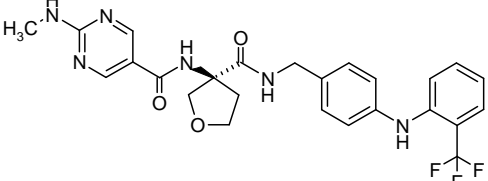
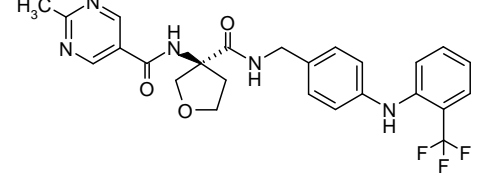
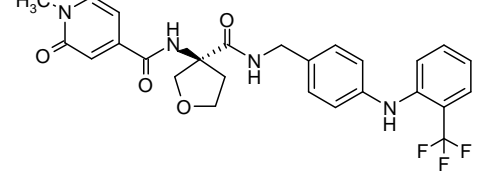
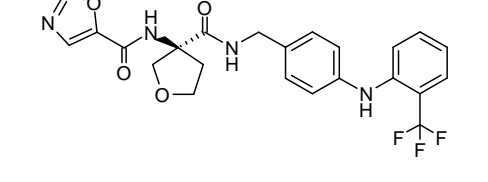
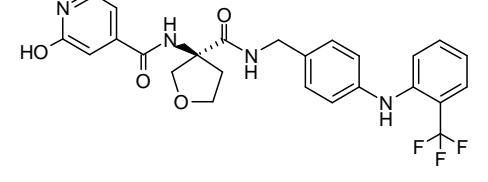
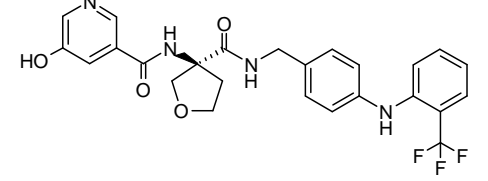
Nº	Estructura
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	

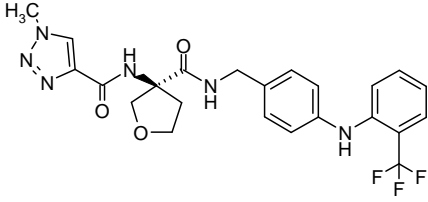
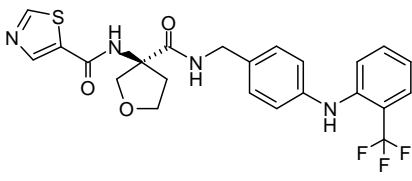
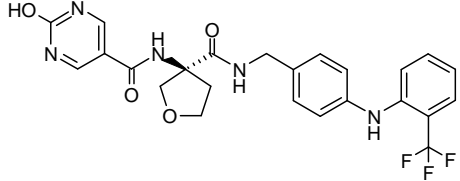
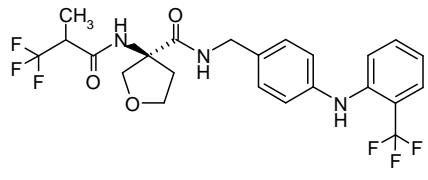
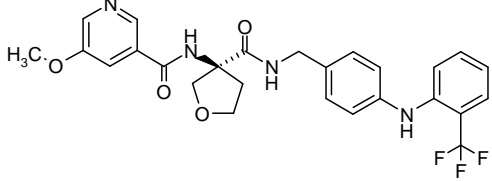
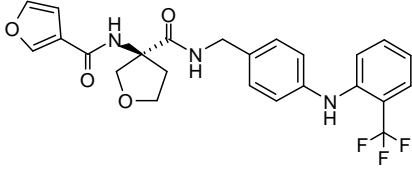
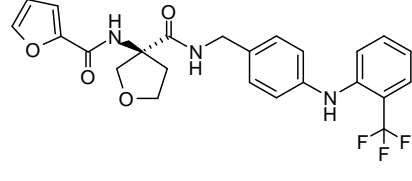
Nº	Estructura
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	

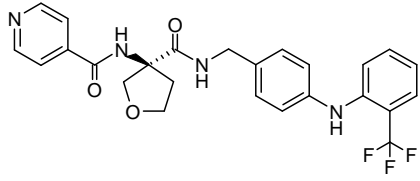
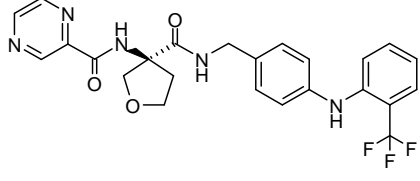
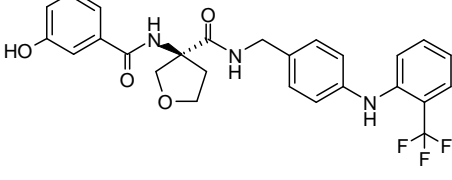
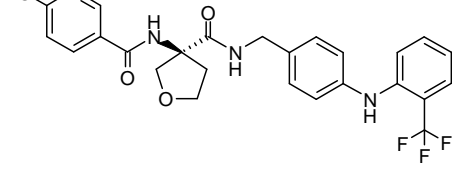
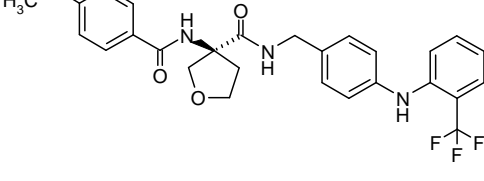
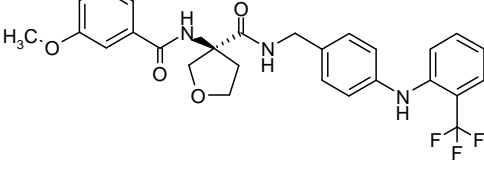
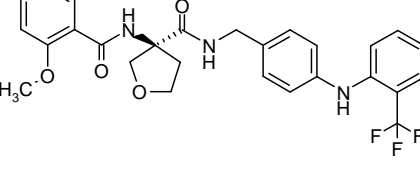
Nº	Estructura
(67)	 <chem>Clc1ccncc1C(=O)N[C@H]1CCOC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>
(68)	 <chem>COC1=CC=CO1C(=O)N[C@H]1CCOC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>
(69)	 <chem>O=C1CCCCC1C(=O)N[C@H]1CCOC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>
(70)	 <chem>Oc1ccncc1C(=O)N[C@H]1CCOC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>
(71)	 <chem>CN1CC(=O)N1C(=O)N[C@H]1CCOC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>
(72)	 <chem>Nc1ccncc1C(=O)N[C@H]1CCOC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>
(73)	 <chem>Oc1ccnnc1C(=O)N[C@H]1CCOC1C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(F)(F)Fcc3)cc2</chem>

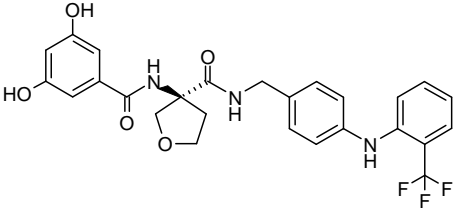
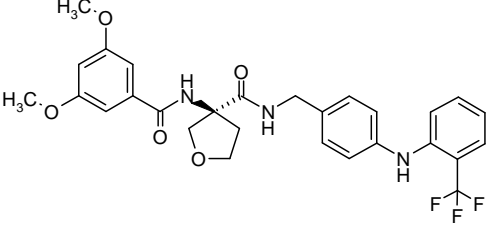
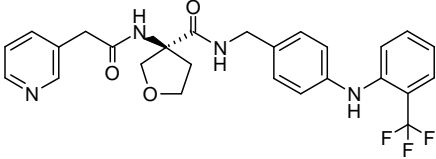
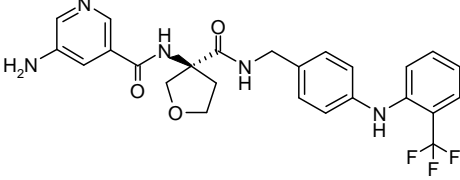
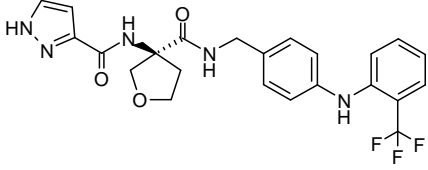
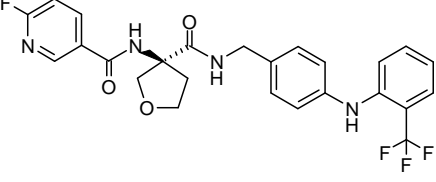
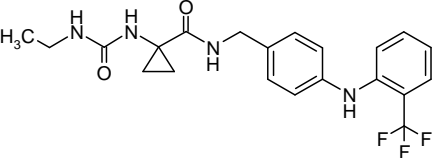


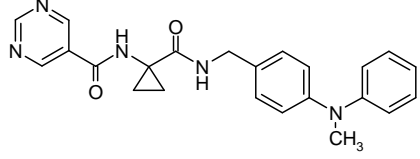
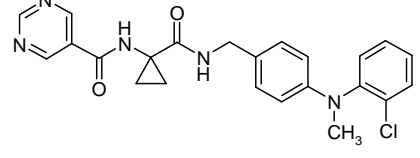
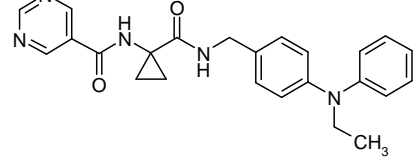
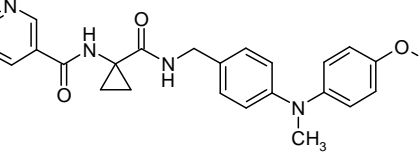
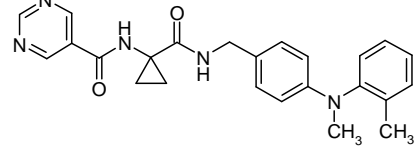
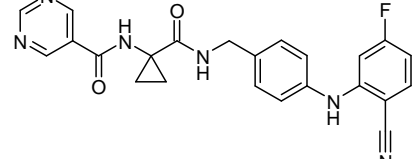
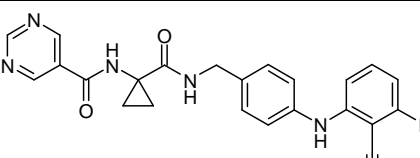
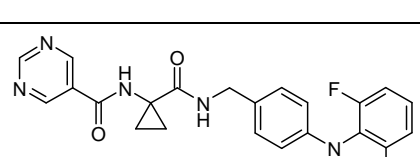
Nº	Estructura
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	

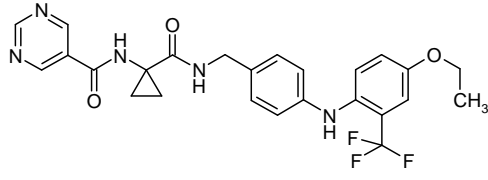
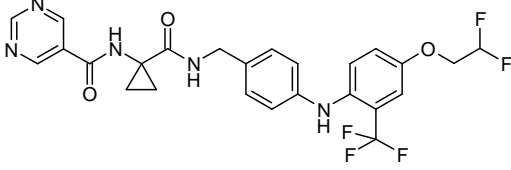
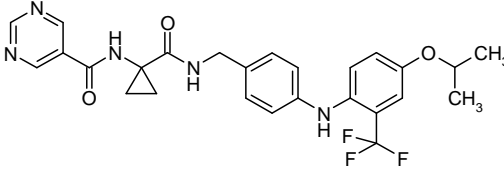
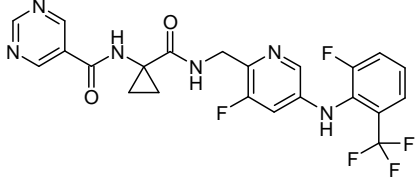
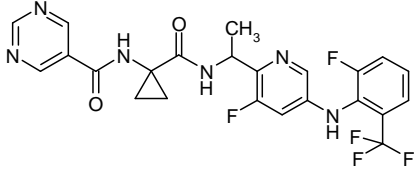
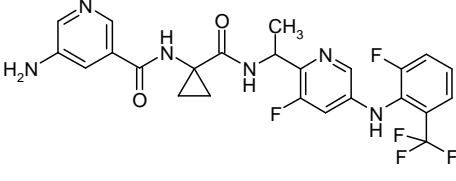
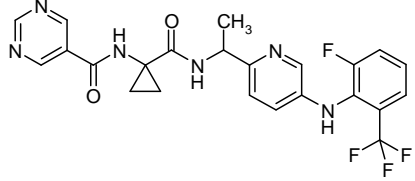
Nº	Estructura
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	

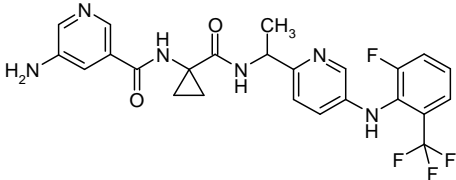
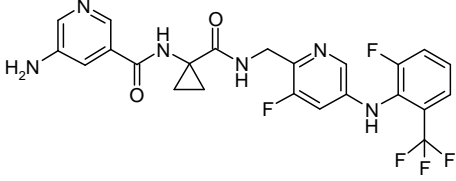
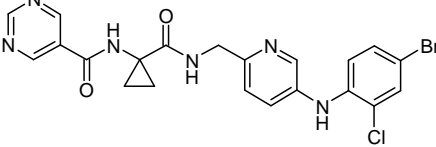
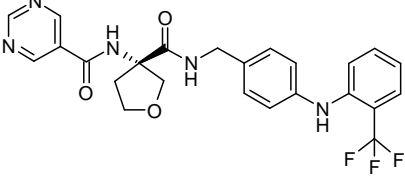
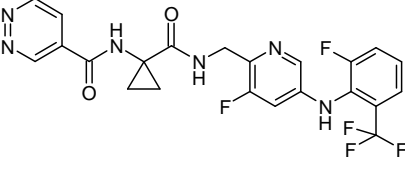
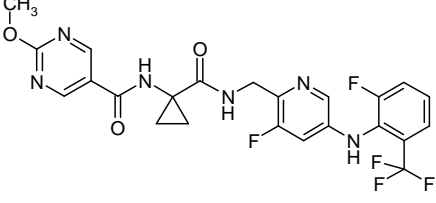
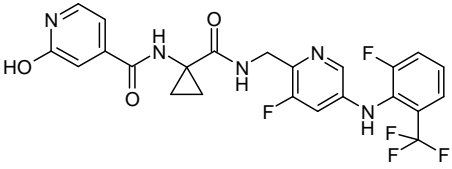
Nº	Estructura
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	

Nº	Estructura
(95)	 <chem>O=C1N[C@@H](C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(C(F)(F)F)cc3)cc2)C2OCCO2c3ccncc3</chem>
(96)	 <chem>O=C1N[C@@H](C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(C(F)(F)F)cc3)cc2)C2OCCO2c3ccncn3</chem>
(97)	 <chem>O=C1N[C@@H](C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(C(F)(F)F)cc3)cc2)C2OCCO2c3ccc(O)cc3</chem>
(98)	 <chem>O=C1N[C@@H](C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(C(F)(F)F)cc3)cc2)C2OCCO2c3cc(O)cn3</chem>
(99)	 <chem>O=C1N[C@@H](C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(C(F)(F)F)cc3)cc2)C2OCCO2c3ccc(OC)cc3</chem>
(100)	 <chem>O=C1N[C@@H](C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(C(F)(F)F)cc3)cc2)C2OCCO2c3cc(OC)cc3</chem>
(101)	 <chem>O=C1N[C@@H](C(=O)NCCc2ccc(Nc3cc(C(F)(F)F)cc3)cc2)C2OCCO2c3cc(OC)cc3</chem>

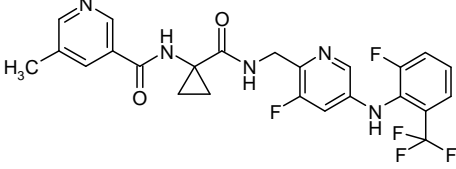
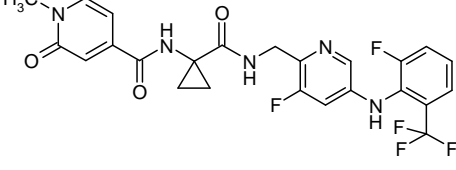
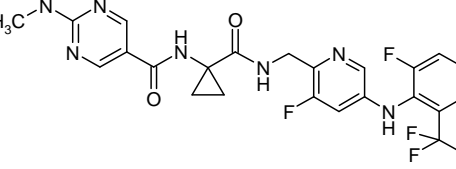
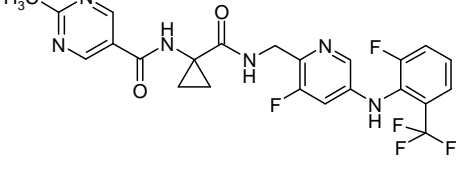
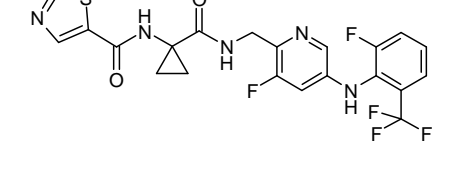
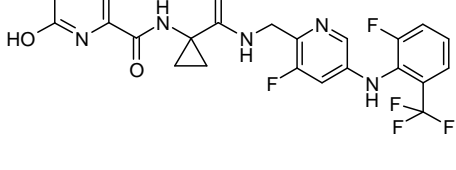
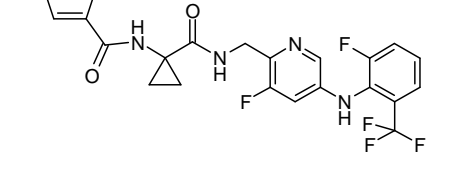
Nº	Estructura
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	

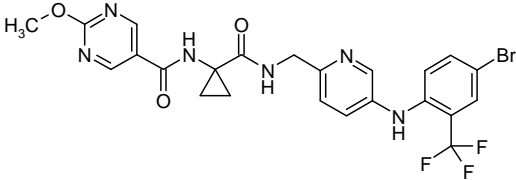
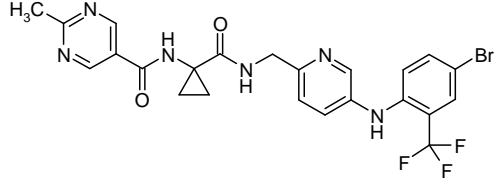
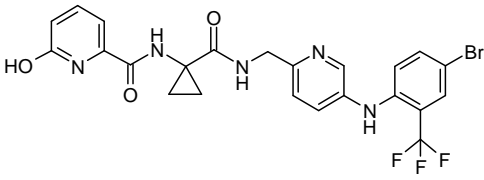
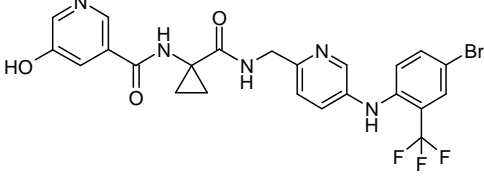
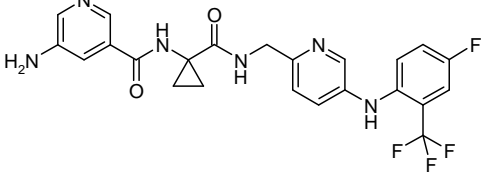
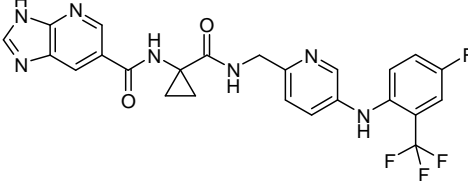
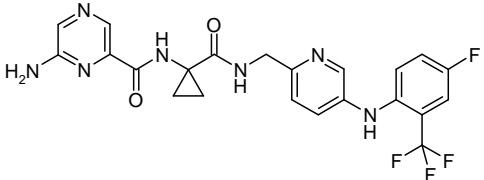
Nº	Estructura
(109)	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)CNCC2(C)C(=O)NCC(=O)c3ncnc3</chem>
(110)	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)CNCC2(C)C(=O)NCC(=O)c3ncnc3Cl</chem>
(111)	 <chem>CCN(CC)C1=CC=C(C=C1)CNCC2(C)C(=O)NCC(=O)c3ncnc3</chem>
(112)	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)OCNCC2(C)C(=O)NCC(=O)c3ncnc3</chem>
(113)	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)C(C)NCC2(C)C(=O)NCC(=O)c3ncnc3</chem>
(114)	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)C#NCC2(C)C(=O)NCC(=O)c3ncnc3F</chem>
(115)	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)C#NCC2(C)C(=O)NCC(=O)c3ncnc3F</chem>
(116)	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)C#NCC2(C)C(=O)NCC(=O)c3ncnc3F</chem>

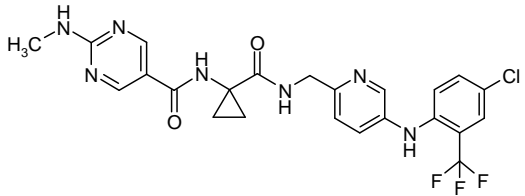
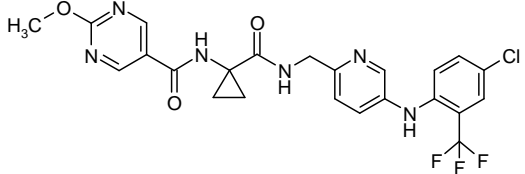
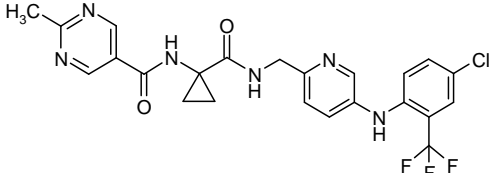
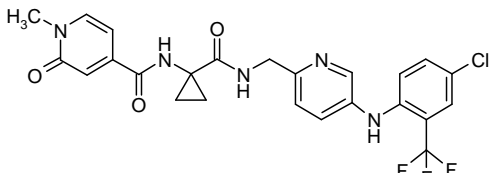
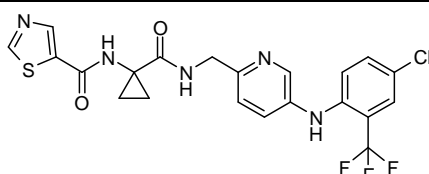
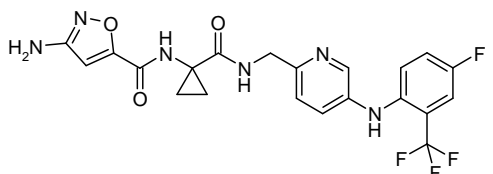
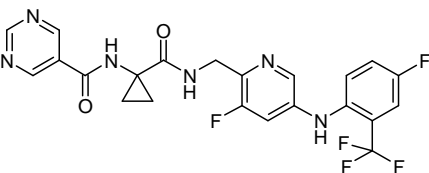
Nº	Estructura
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	

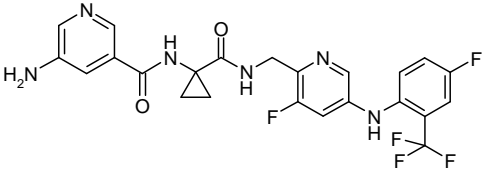
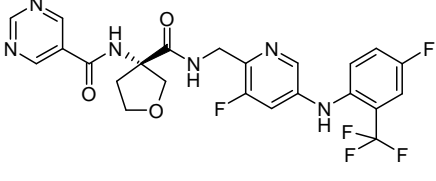
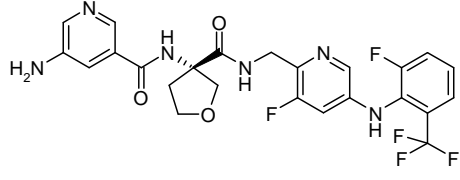
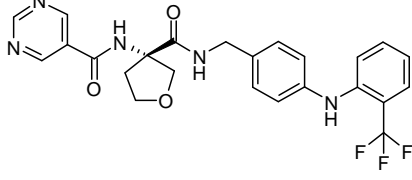
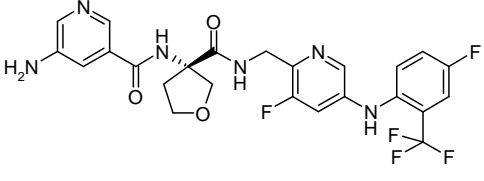
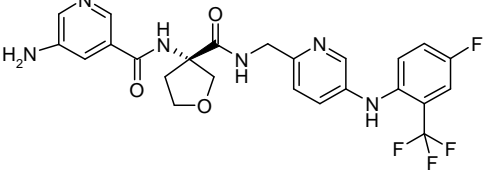
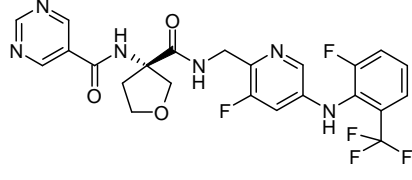
Nº	Estructura
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	

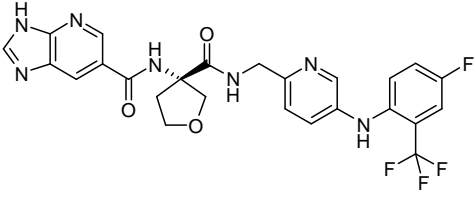
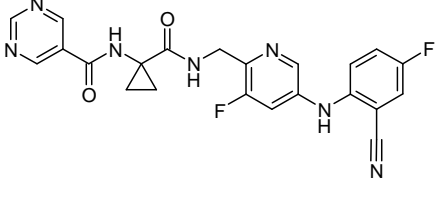
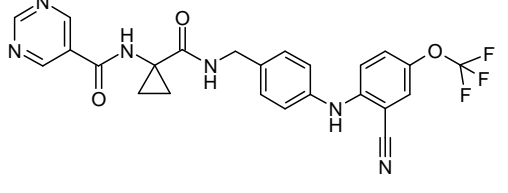
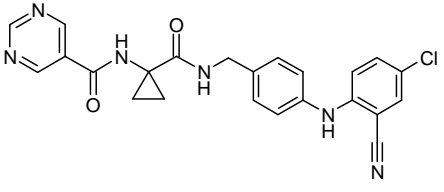
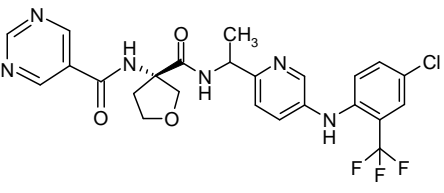
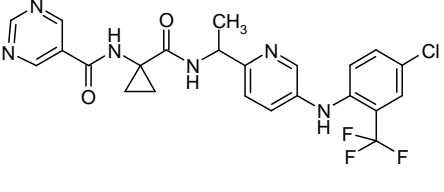
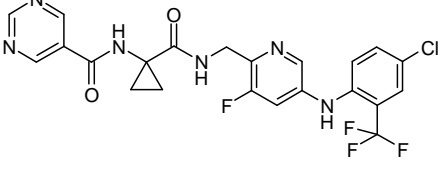


Nº	Estructura
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	

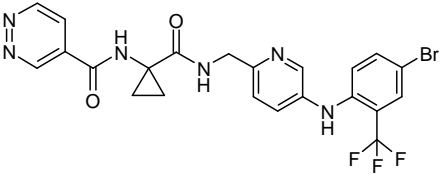
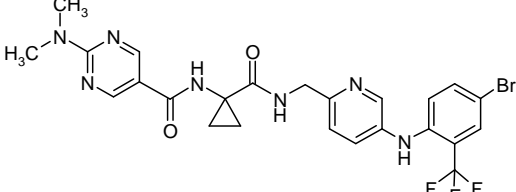
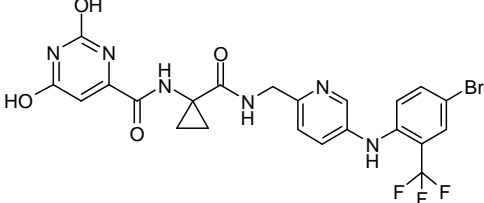
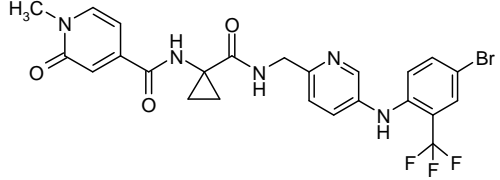
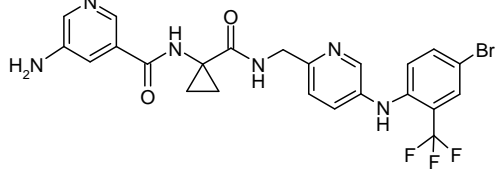
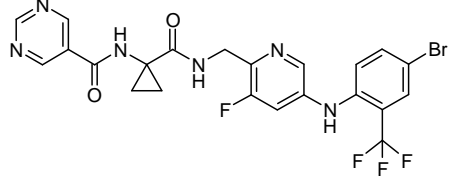
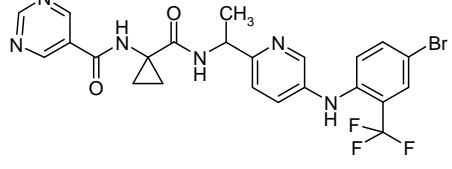
Nº	Estructura
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	

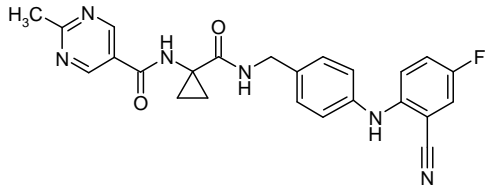
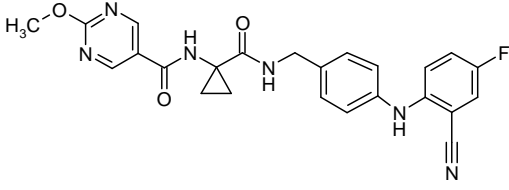
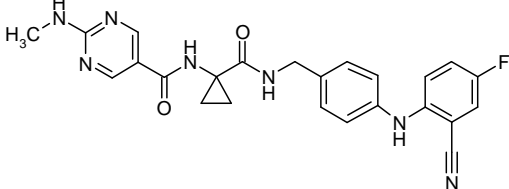
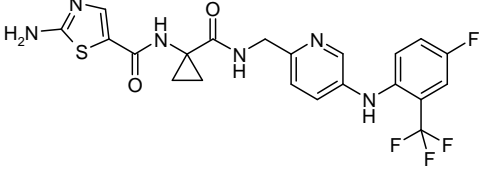
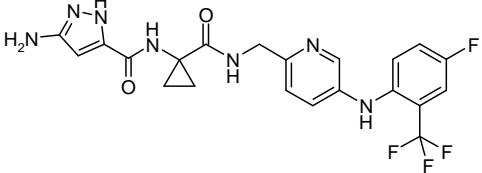
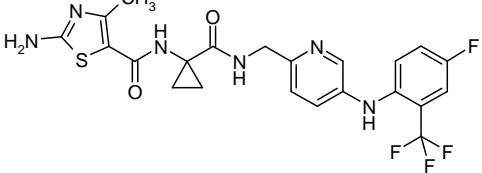
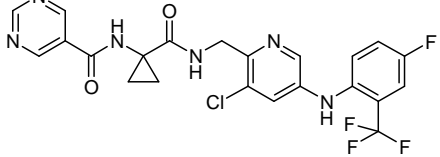
Nº	Estructura
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	

Nº	Estructura
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	
(156)	
(157)	
(158)	

Nº	Estructura
(159)	
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	

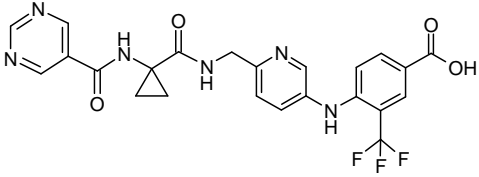
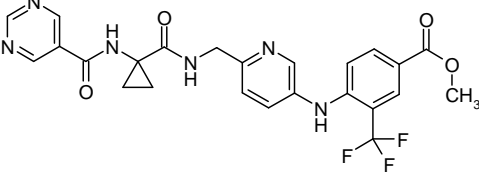
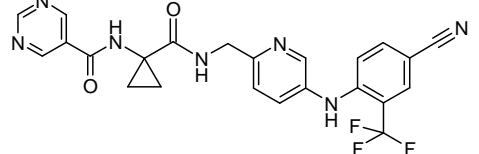
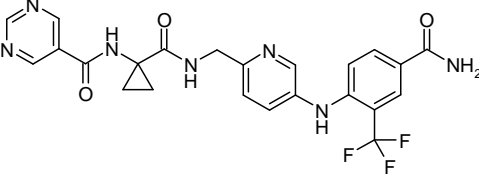
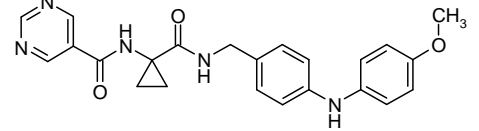
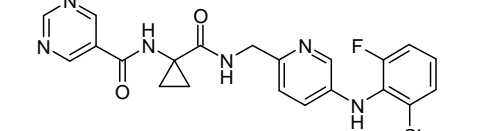
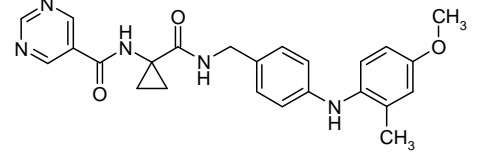
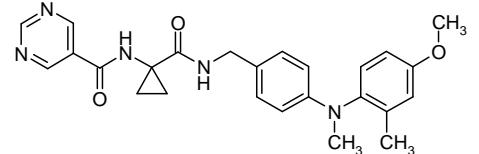
Nº	Estructura
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	

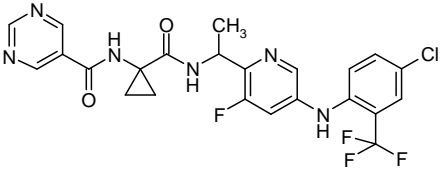
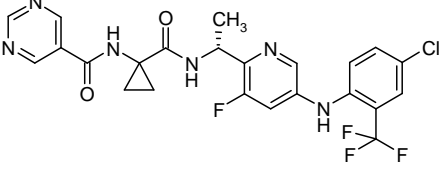
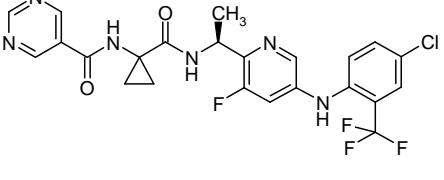
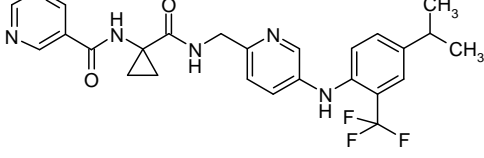
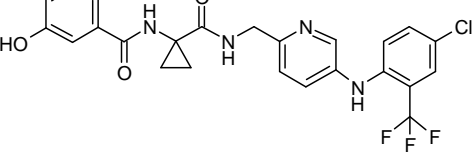
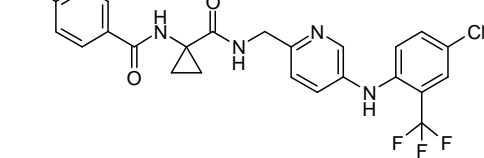
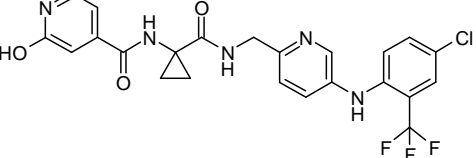
Nº	Estructura
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	

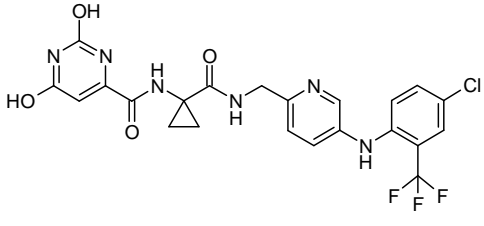
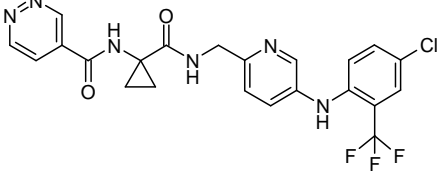
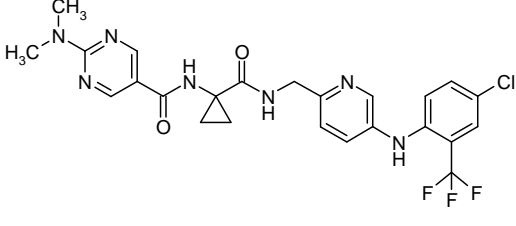
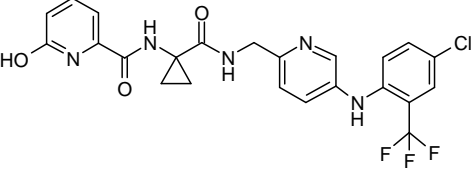
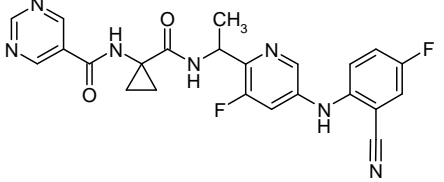
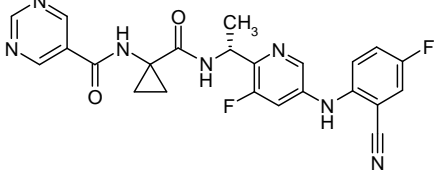
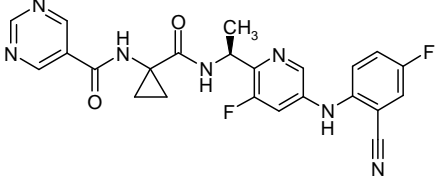
Nº	Estructura
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	
(187)	

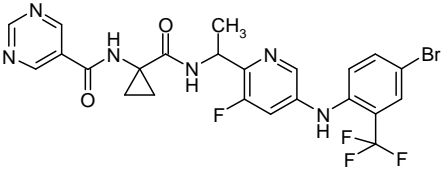
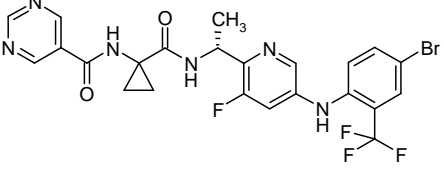
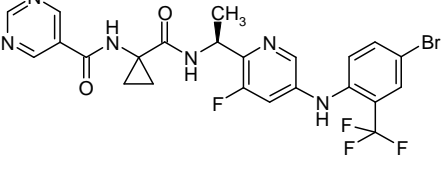
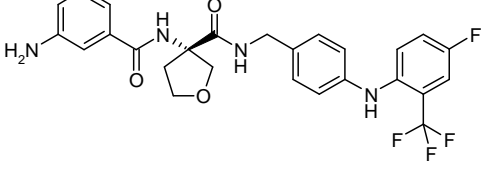
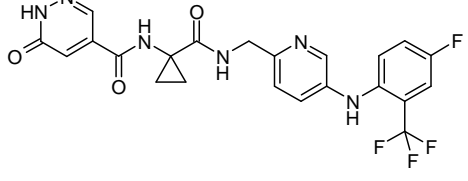
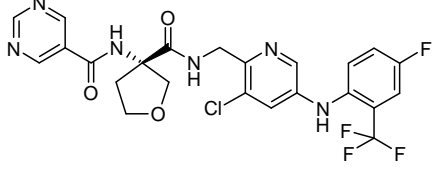
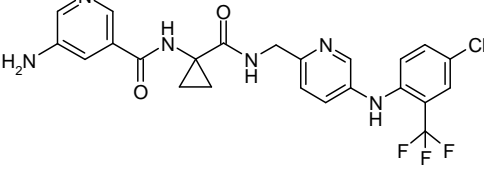


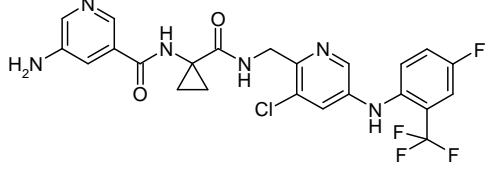
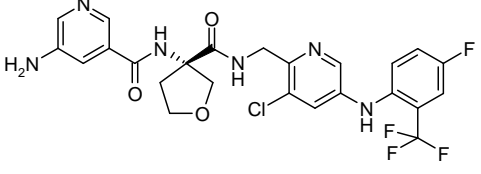
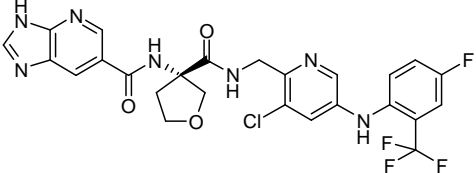
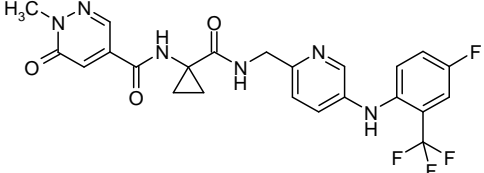
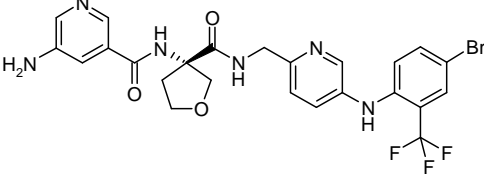
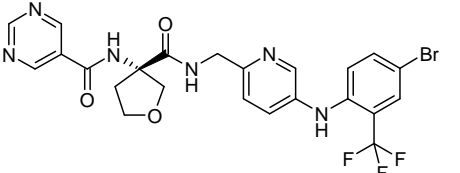
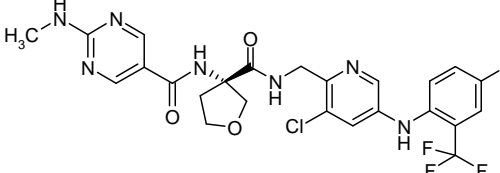
Nº	Estructura
(188)	
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	
(193)	
(194)	

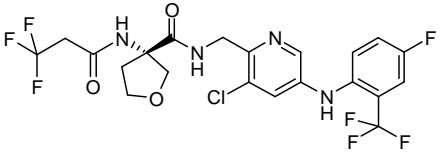
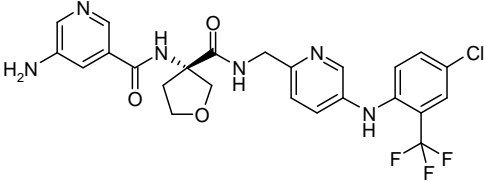
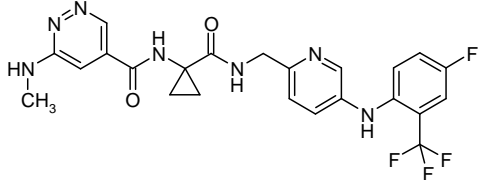
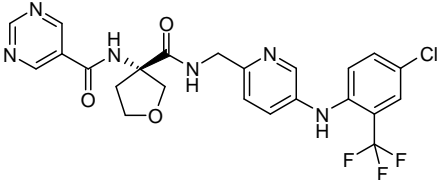
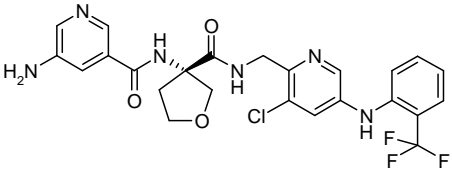
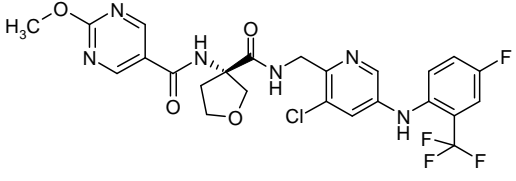
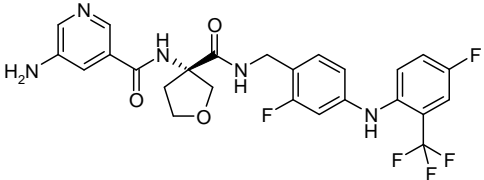
Nº	Estructura
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	
(201)	
(202)	

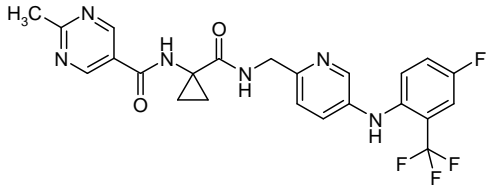
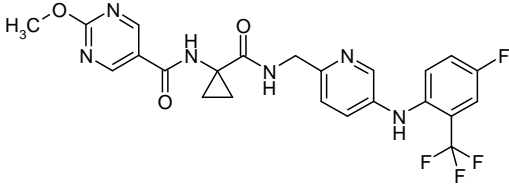
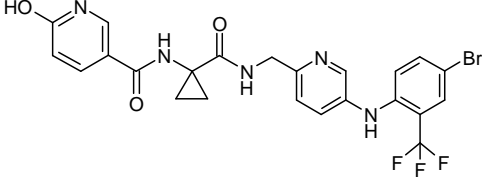
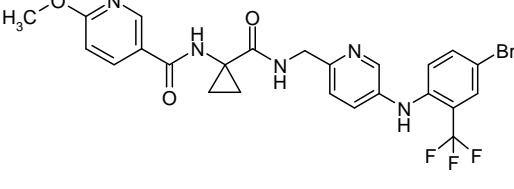
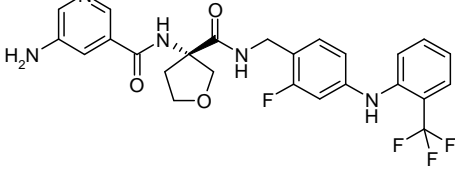
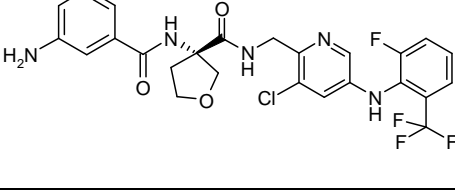
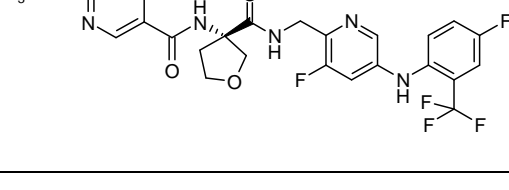
Nº	Estructura
(203)	
(203a)	
(203b)	
(204)	
(205)	
(206)	
(207)	

Nº	Estructura
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	
(212)	
(212a)	
(212b)	

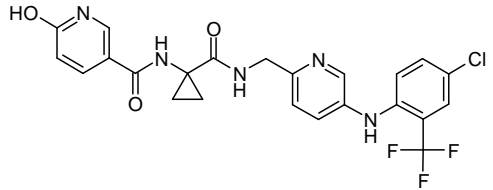
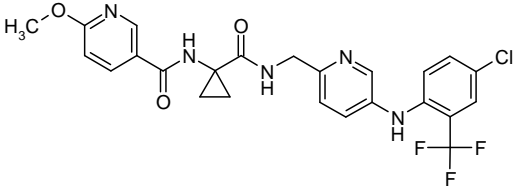
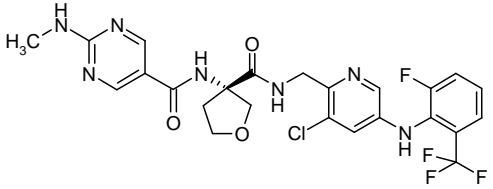
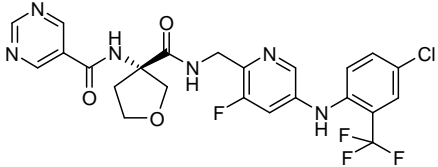
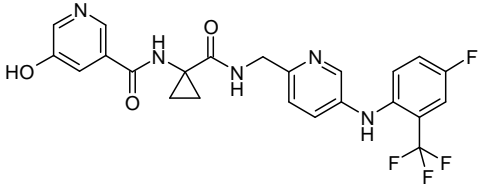
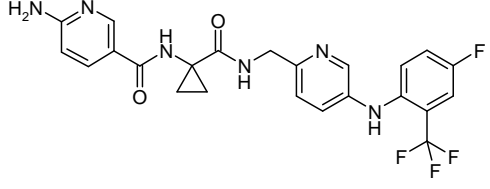
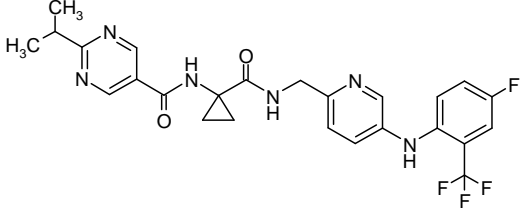
Nº	Estructura
(213)	
(213a)	
(213b)	
(214)	
(215)	
(216)	
(217)	

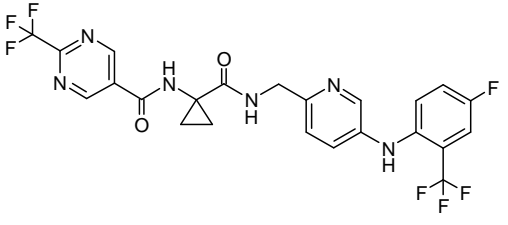
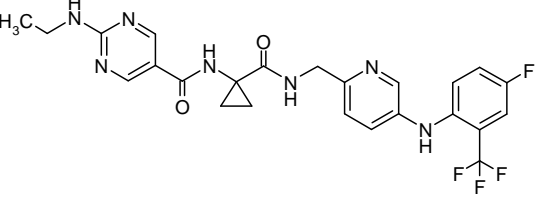
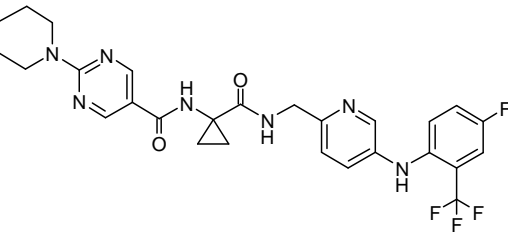
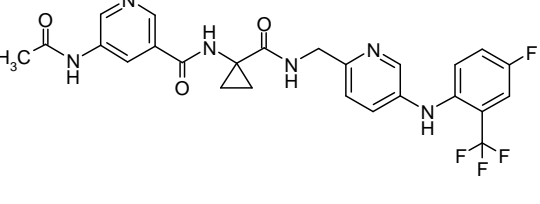
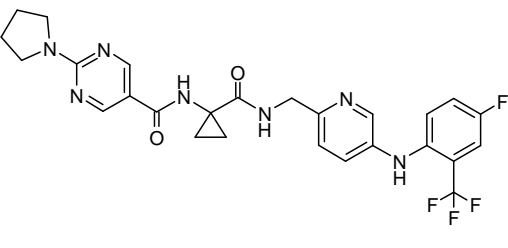
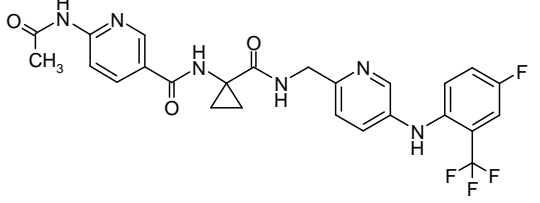
Nº	Estructura
(218)	
(219)	
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	
(224)	

Nº	Estructura
(225)	
(226)	
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	
(231)	

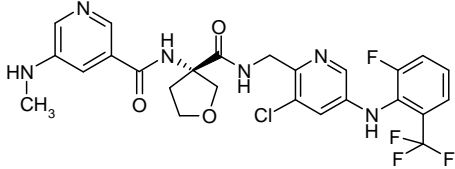
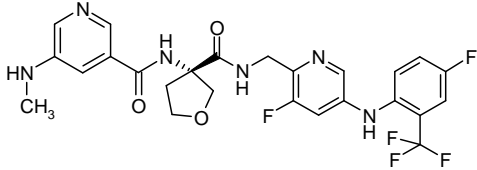
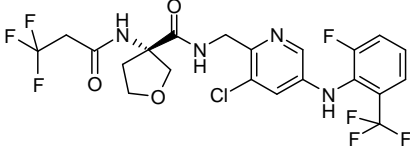
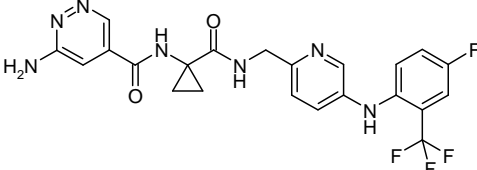
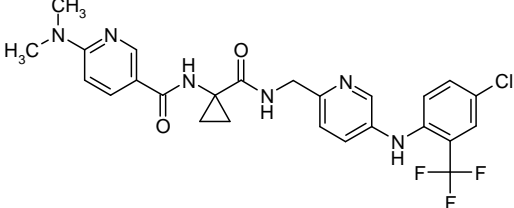
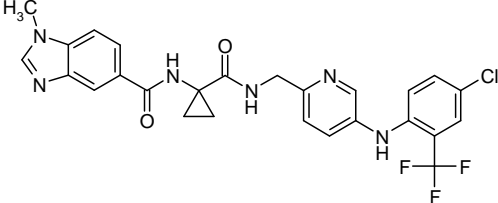
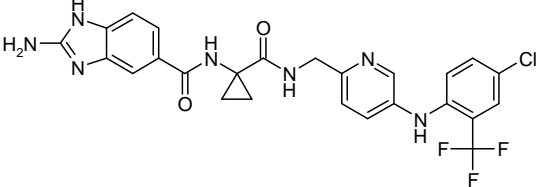
Nº	Estructura
(232)	
(233)	
(234)	
(235)	
(236)	
(237)	
(238)	

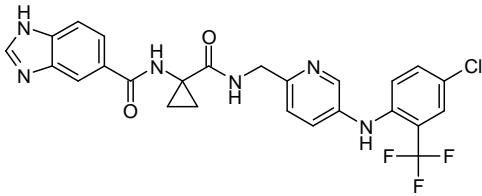
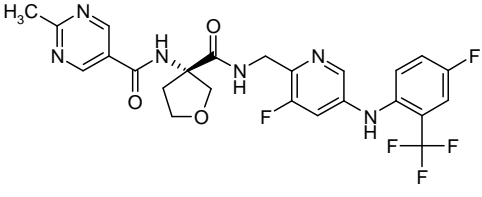
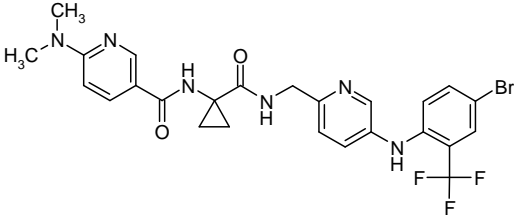
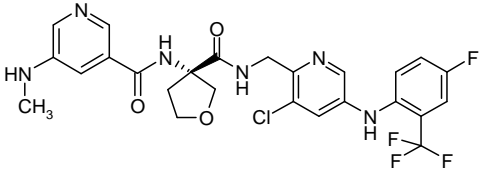
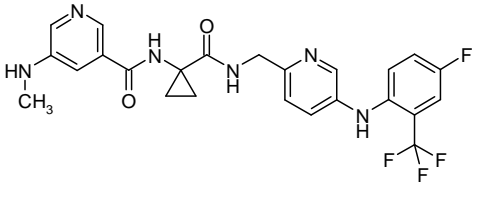
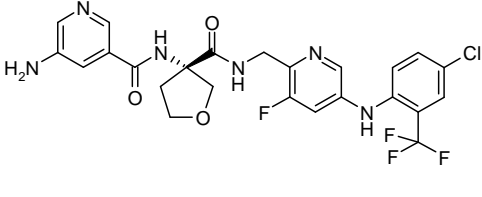
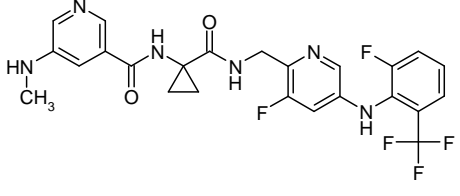


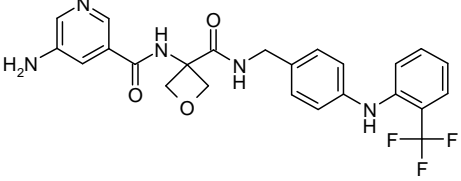
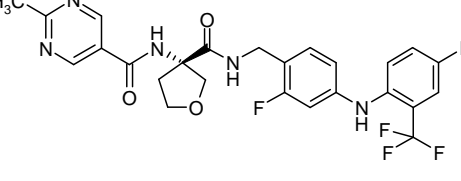
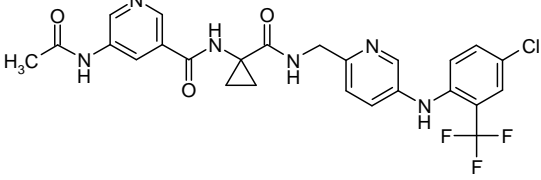
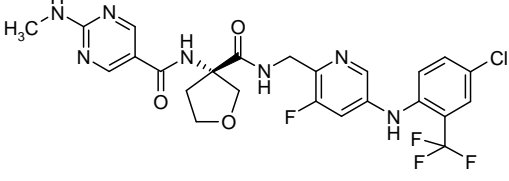
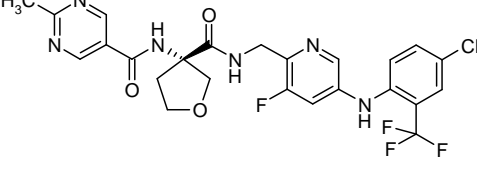
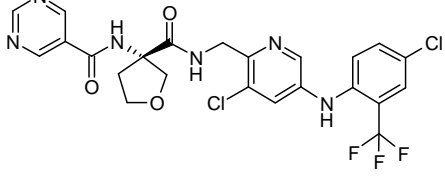
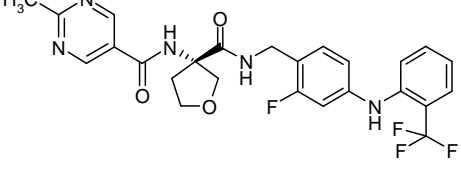
Nº	Estructura
(239)	
(240)	
(241)	
(242)	
(243)	
(244)	
(245)	

Nº	Estructura
(246)	 <chem>CC1(C)NC(=O)Nc2nc(C(F)(F)F)cnc2C1NCc3ccn(c3)Nc4cc(F)c(C(F)(F)F)cc4</chem>
(247)	 <chem>CCNc1nc(C(F)(F)F)cnc1C(=O)N[C@@H]2CC2NCc3ccn(c3)Nc4cc(F)c(C(F)(F)F)cc4</chem>
(248)	 <chem>C1CCNCC1c2nc(C(F)(F)F)cnc2C(=O)N[C@@H]3CC3NCc4ccn(c4)Nc5cc(F)c(C(F)(F)F)cc5</chem>
(249)	 <chem>CC(=O)Nc1ccn(c1)C(=O)N[C@@H]2CC2NCc3ccn(c3)Nc4cc(F)c(C(F)(F)F)cc4</chem>
(250)	 <chem>C1CCN1c2nc(C(F)(F)F)cnc2C(=O)N[C@@H]3CC3NCc4ccn(c4)Nc5cc(F)c(C(F)(F)F)cc5</chem>
(251)	 <chem>CC(=O)Nc1ccn(c1)C(=O)N[C@@H]2CC2NCc3ccn(c3)Nc4cc(F)c(C(F)(F)F)cc4</chem>

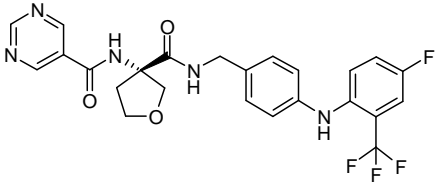
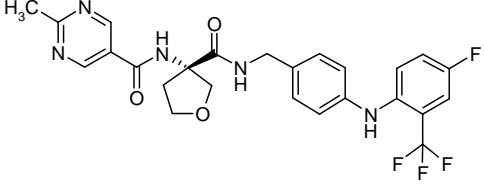
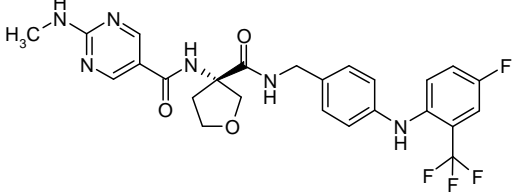
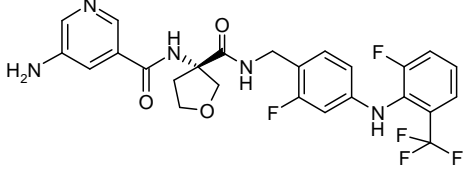
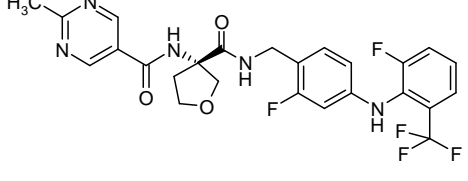
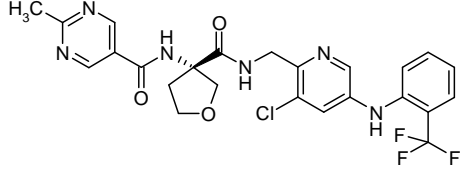
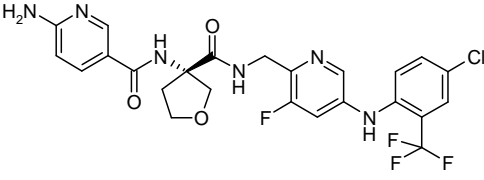
Nº	Estructura
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	
(257)	
(258)	

Nº	Estructura
(258)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	
(265)	

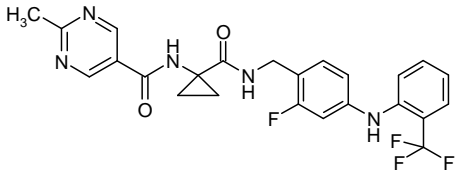
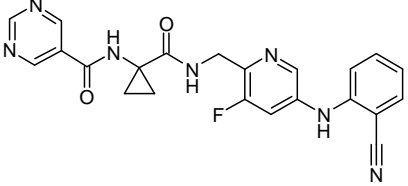
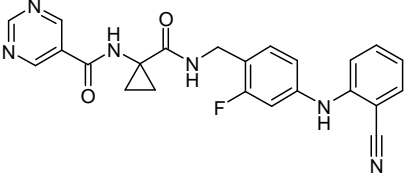
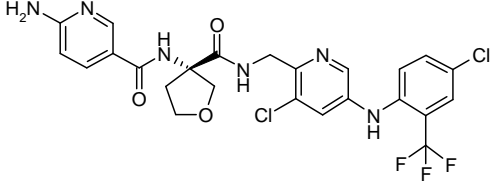
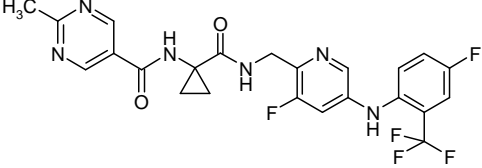
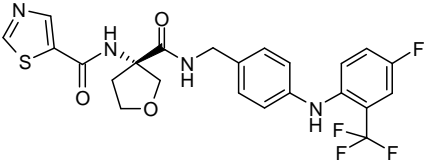
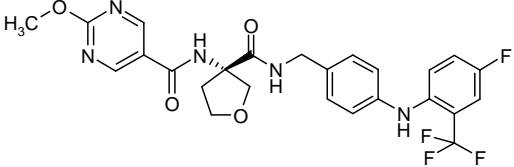
Nº	Estructura
(266)	
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	
(272)	

Nº	Estructura
(273)	
(274)	
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	
(279)	

Nº	Estructura
(280)	
(281)	
(282)	
(283)	
(284)	
(285)	
(286)	

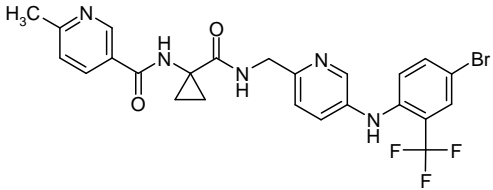
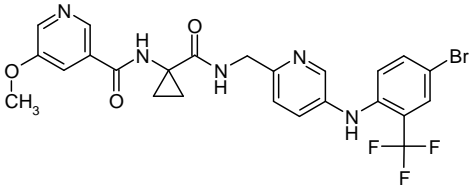
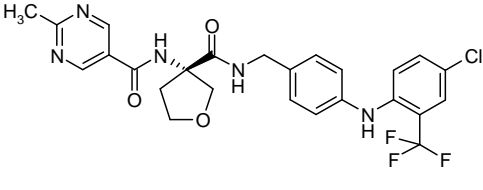
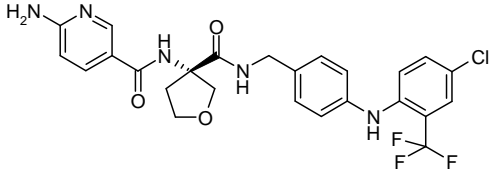
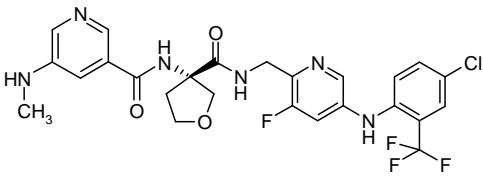
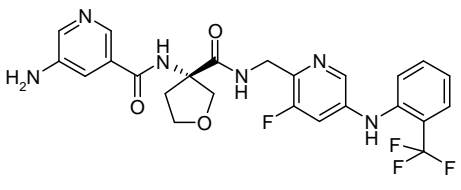
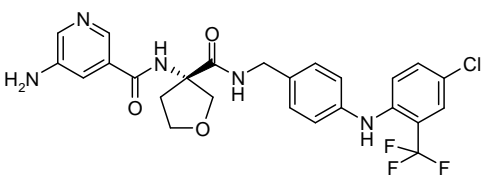
Nº	Estructura
(287)	
(288)	
(289)	
(290)	
(291)	
(292)	
(293)	



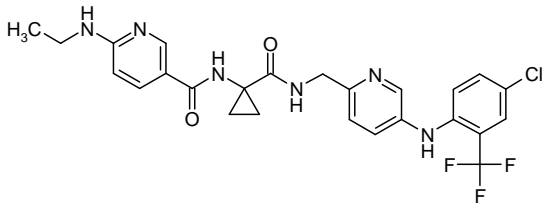
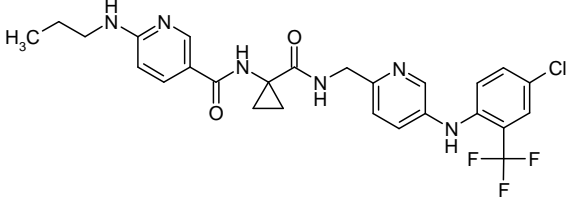
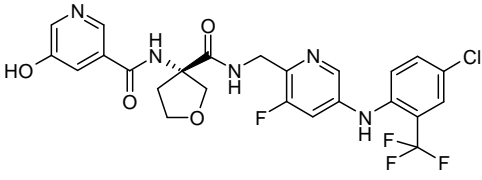
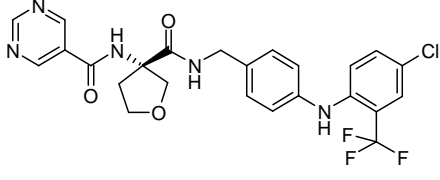
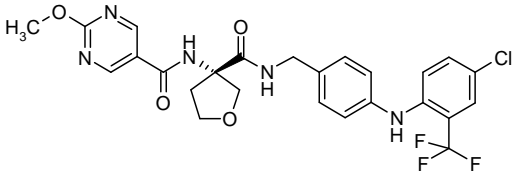
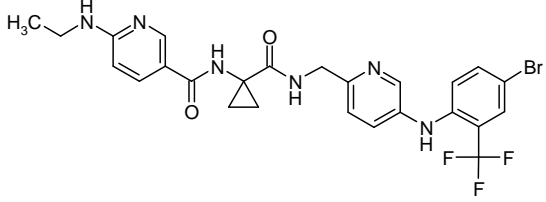
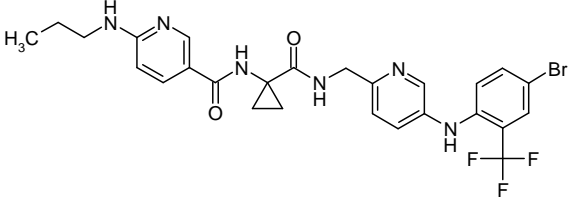
Nº	Estructura
(294)	
(295)	
(296)	
(297)	
(298)	
(299)	
(300)	

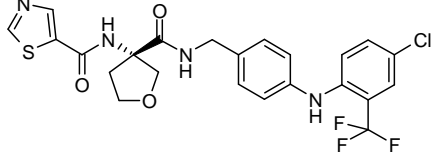
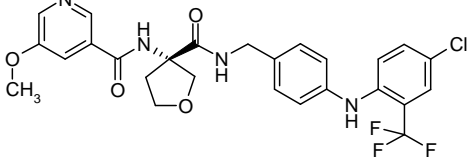
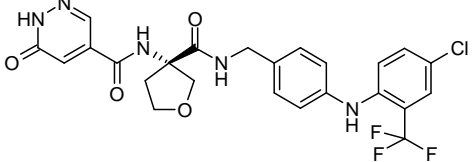
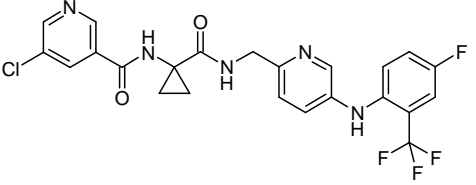
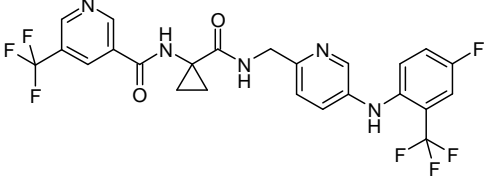
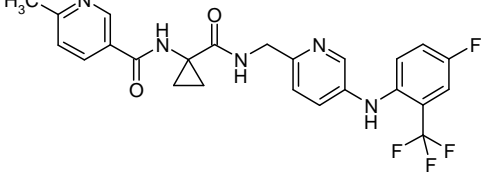
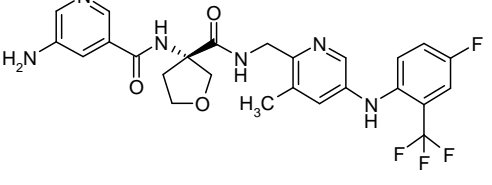
Nº	Estructura
(301)	
(302)	
(303)	
(304)	
(305)	
(306)	
(307)	

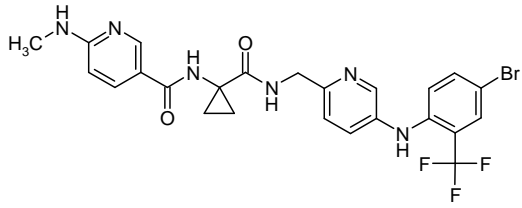
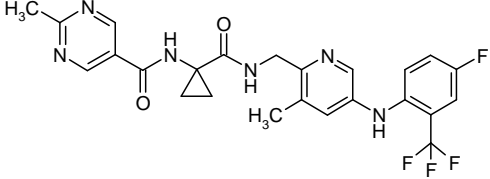
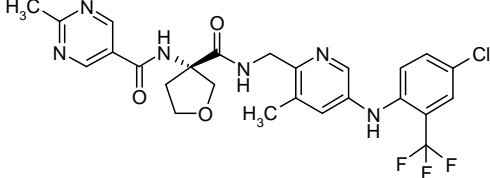
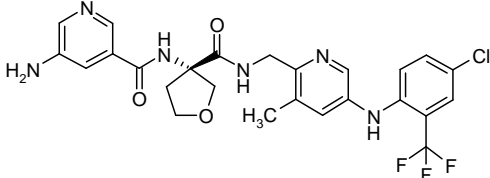
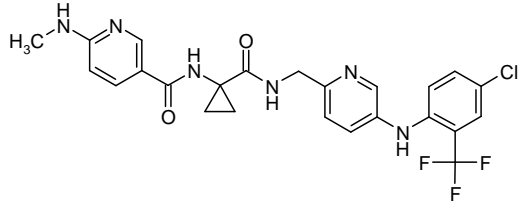
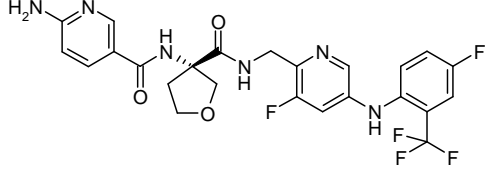
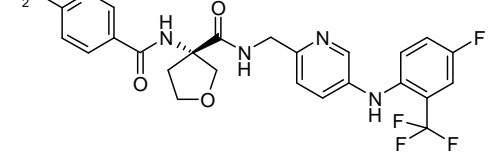
Nº	Estructura
(308)	
(309)	
(310)	
(311)	
(312)	
(313)	
(314)	

Nº	Estructura
(315)	
(316)	
(317)	
(318)	
(319)	
(320)	
(321)	

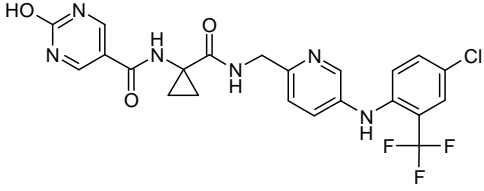
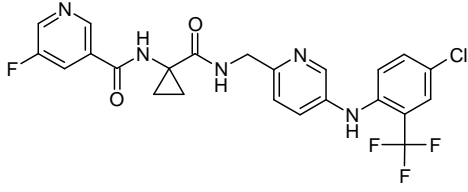
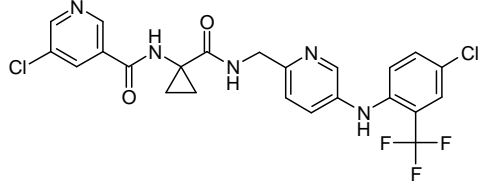
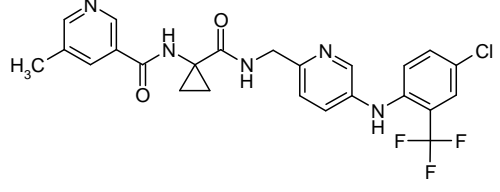
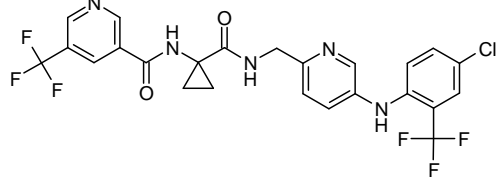
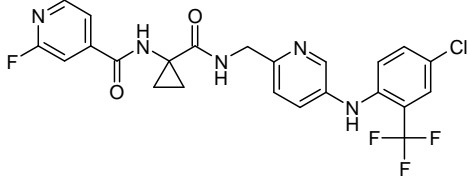
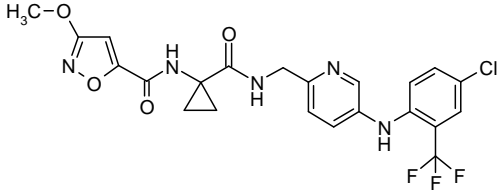
Nº	Estructura
(322)	
(323)	
(324)	
(325)	
(326)	
(327)	
(328)	

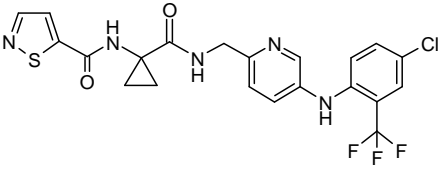
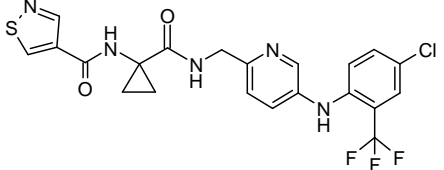
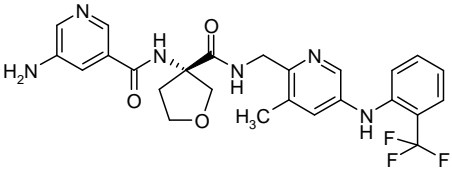
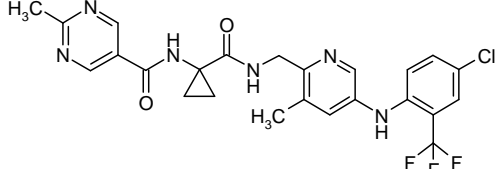
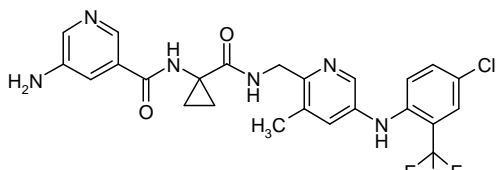
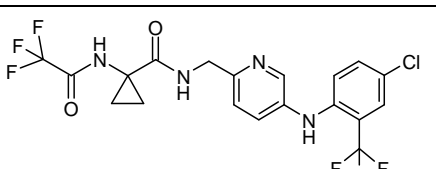
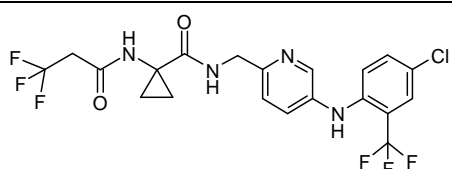
Nº	Estructura
(329)	
(330)	
(331)	
(332)	
(333)	
(334)	
(335)	

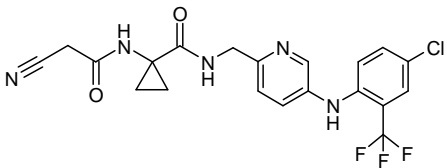
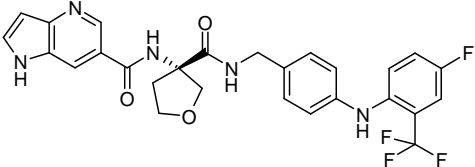
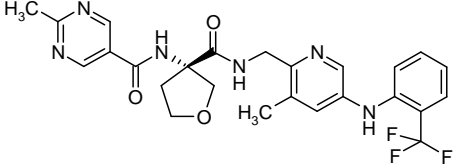
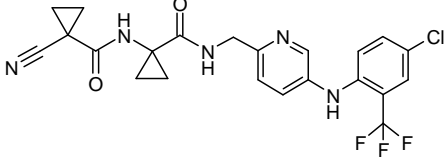
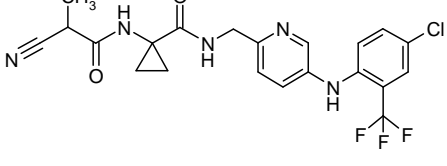
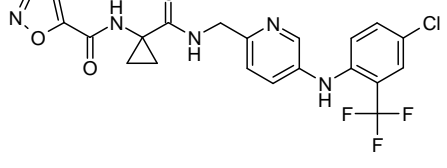
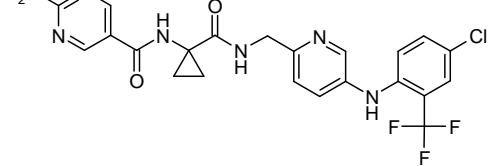
Nº	Estructura
(336)	
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	
(341)	
(342)	

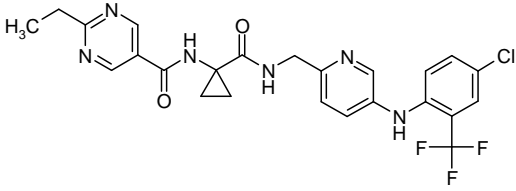
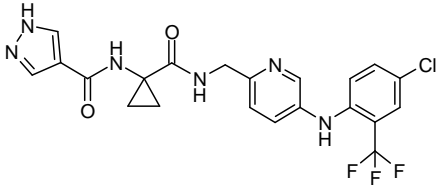
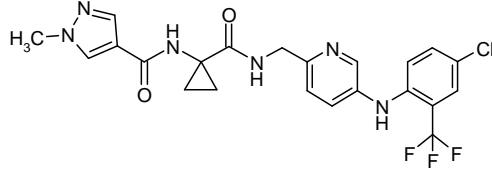
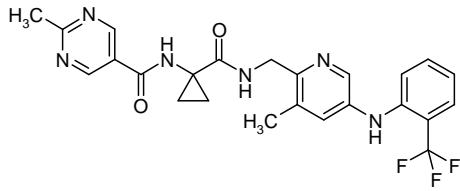
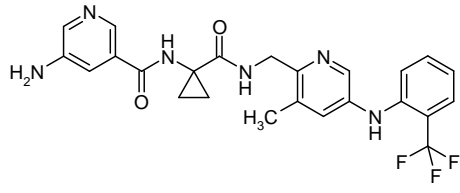
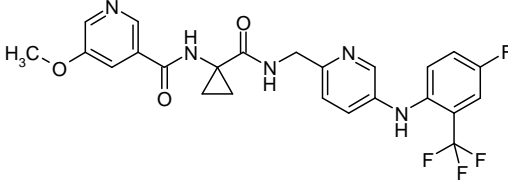
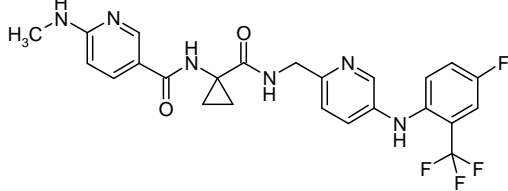
Nº	Estructura
(343)	
(344)	
(345)	
(346)	
(347)	
(348)	
(349)	



Nº	Estructura
(350)	
(351)	
(352)	
(353)	
(354)	
(355)	
(356)	

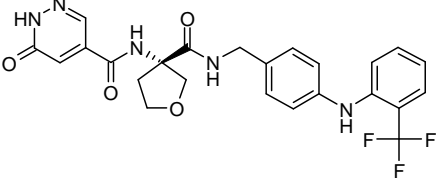
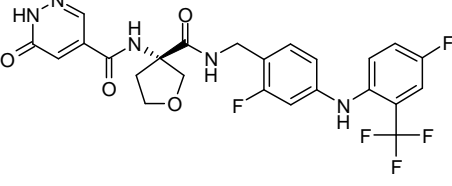
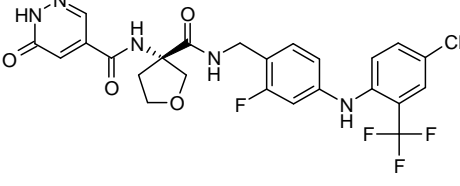
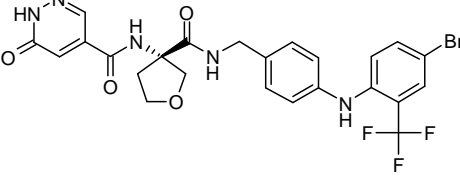
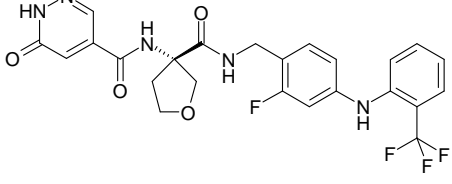
Nº	Estructura
(357)	
(358)	
(359)	
(360)	
(361)	
(362)	
(363)	

Nº	Estructura
(364)	
(365)	
(366)	
(367)	
(368)	
(369)	
(370)	

Nº	Estructura
(371)	
(372)	
(373)	
(374)	
(375)	
(376)	
(377)	

Nº	Estructura
(378)	
(379)	
(380)	
(381)	
(382)	
(383)	
(384)	

Nº	Estructura
(385)	
(386)	
(387)	
(388)	
(389)	
(390)	
(391)	

Nº	Estructura
(392)	
(393)	
(394)	
(395)	
(396)	

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

29. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 28 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

5 30. Medicamento, que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 28 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 29, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

31. Compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ó 29 para uso como medicamento.

10 32. Compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ó 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores agudos, dolores viscerales, dolores neuropáticos, dolores inflamatorios / inducidos por el receptor del dolor, dolores de tumores y enfermedades de dolor de cabeza.

15 33. Uso de un compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 24 para preparar un medicamento para el tratamiento agudo y preventivo de osteoartritis.

34. Procedimiento para preparar un medicamento según la reivindicación 30, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 29 se incorpora en uno o varios excipientes y/o agentes diluyentes inertes.