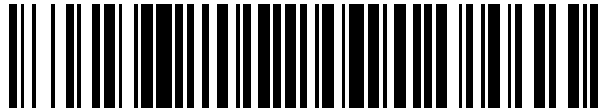


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 191**

51 Int. Cl.:

**C07D 419/08** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 411/04** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2007 E 07793254 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2054411**

54 Título: **Nuevos compuestos, isómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como antagonistas del receptor vaniloide; y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

**27.07.2006 EP 06015724**

**29.09.2006 EP 06020620**

**28.02.2007 EP 07004194**

**09.03.2007 US 893974 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.11.2014**

73 Titular/es:

**AMOREPACIFIC CORPORATION (100.0%)  
181, 2-GA HANGANG-RO YONGSAN-GU  
SEOUL 140-777, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, SUN-YOUNG;  
KIM, JIN KWAN;  
LEE, KI-WHA;  
WOO, BYOUNG YOUNG;  
SHIN, SONG SEOK;  
MOH, JOO-HYUN;  
KIM, SUNG-IL;  
JEONG, YEON SU;  
LIM, KYUNG MIN;  
CHOI, JIN KYU;  
HA, JUN YONG;  
KOH, HYUN-JU;  
PARK, YOUNG-HO;  
SUH, YOUNG-GER;  
KIM, HEE-DOO;  
PARK, HYEUNG-GEUN y  
OH, UH TAEK**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 523 191 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).

## DESCRIPCION

Nuevos compuestos, isómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como antagonistas del receptor vaniloide; y composiciones farmacéuticas que los contienen

5 **Campo Técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a isómeros de los mismos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como antagonistas de TRPV1; y a una composición farmacéutica que los contiene.

10 **Técnica Anterior**

El receptor vaniloide 1 (VR1, o receptor de potencial transitorio vaniloide 1, TRPV1) es el receptor de la capsaicina (8-metil-N-vanillil-6-nonenamida), un ingrediente picante del pimiento picante. La clonación molecular del TRPV1, que pertenece a la familia de canales TRP de canales catiónicos no selectivos, se publicó en 1997 (Caterina et al., 1997, Nature, 389, págs. 816-824). El TRPV1 se activa o sensibiliza por estímulos tales como capsaicina, resiniferatoxina, calor, ácidos, anandamida, metabolitos lipídicos o similar; por tanto desempeña un papel crucial como integrador molecular de estímulos nocivos en mamíferos (Tominaga et al., 1998, Neuron, 21 págs. 531-543; Hwang et al., 2000, PNAS, 97, págs. 6155-6160). El TRPV1 se expresa a altos niveles en neuronas sensoriales aferentes primarias y supuestamente también se expresa en diversos órganos y tejidos, tales como, vejiga urinaria, riñón, pulmón, intestino, piel, sistema nervioso central (SNC) y en tejidos no neuronales (Mezey et al., 2000, PNAS, 97, págs. 3655-3660; Stander et al., 2004, Exp. Dermatol. 13, págs. 129-139; Cortright et al., 2001, BBRC, 281, págs. 1183-1189), y además la proteína TRPV1 está regulada positivamente en patologías dolorosas. La activación del TRPV1 por estímulos endógenos/exógenos no solo conduce a la transmisión de estímulos nocivos, sino también a la liberación de neuropéptidos tales como la sustancia P, el CGRP (Péptido Relacionado con el Gen de Calcitonina) en las neuronas, ocasionando por lo tanto inflamación neurogénica. Ratones TRPV1 genosuprimidos (*knockout*) presentan respuestas normales en una amplia serie de ensayos conductuales incluyendo estímulos mecánicos y térmicos agudos nocivos, pero presentan escasa hipersensibilidad térmica en estados inflamatorios. (Caterina et al., 2000, Science, 288, págs. 306-313; Davis et al., 2000, Nature, 405, págs. 183-187; Karai et al., 2004, J. Clin. Invest., 113, págs. 1344-1352).

Como se ha mencionado anteriormente, los ratones TRPV1 genosuprimidos presentan respuestas reducidas a estímulos térmicos o nocivos, lo cual viene respaldado por los efectos de los antagonistas de TRPV1 en diversos modelos animales de dolor (Immke et al., 2006, Semin. Cell. Dev. Biol., 17 (5), págs. 582-91; Ma et al., 2007, Expert Opin. Ther. Targets, 11 (3), págs. 307-20). El antagonista de TRPV1 bien conocido, la capsazepina, disminuye la hiperalgesia ocasionada por estímulos físicos en diversos modelos de dolor inflamatorio y neuropático (Walker et al., 2003, JPET, 304, págs. 56-62; Garcia-Martinez et al., 2002, PNAS, 99, 2374-2379). Además, el tratamiento del cultivo primario de neuronas sensoriales aferentes con el agonista de TRPV1, la capsaicina, etc., da como resultado la lesión a funciones nerviosas y adicionalmente la muerte de células nerviosas. El antagonista de TRPV1 ejerce acciones defensivas contra dichos daños a las funciones nerviosas y muerte de células nerviosas (Holzer P., 1991, Pharmacological Reviews, 43, págs. 143-201; Mezey et al., 2000, PNAS, 97, 3655-3660). El TRPV1 se expresa en neuronas sensoriales distribuidas en todas las regiones del tracto gastrointestinal y se expresa a altos niveles en trastornos inflamatorios, tales como el síndrome del intestino irritable y la enfermedad intestinal inflamatoria (Chan et al., 2003, Lancet, 361, págs. 385-391; Yiangou et al., 2001, Lancet, 357, págs. 1338-1339). Además, la activación del TRPV1 estimula a nervios sensoriales, que a su vez ocasionan la liberación de neuropéptidos que se sabe que desempeñan una función crítica en la patogénesis de trastornos gastrointestinales tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) y úlcera duodenal estomacal (Holzer P., 2004, Eur. J. Pharmacol. 500, págs. 231-241; Geppetti et al., 2004, Br. J. Pharmacol., 141, págs. 1313-1320).

Los nervios aferentes que expresan TRPV1 se distribuyen abundantemente en las mucosas de las vías respiratorias y la hipersensibilidad bronquial es un mecanismo muy similar a la hiperalgesia. Los protones y productos de lipoxigenasa, conocidos como ligandos endógenos del TRPV1, se conocen bien como factores cruciales responsables del desarrollo del asma y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (Hwang et al., 2002, Curr. Opin. Pharmacol. págs. 235-242; Spina et al., 2002, Curr. Opin. Pharmacol. págs. 264-272). Además, se ha descrito que sustancias contaminantes en el aire, que son de un tipo de sustancias que ocasionan asma, es decir, materia particulada, actúan específicamente sobre el TRPV1 y dicha acción está inhibida por la capsazepina (Veronesi et al., 2001, NeuroToxicology, 22, págs. 795-810). La hipersensibilidad de la vejiga urinaria y la incontinencia urinaria están producidas por diversos trastornos o daños en los nervios centrales/periféricos, y el TRPV1 expresado en nervios aferentes y en células uroteliales desempeña una función importante en la inflamación de la vejiga urinaria. (Birder et al., 2001, PNAS, 98, págs. 13396-13401). Además, ratones TRPV1 genosuprimidos son anatómicamente normales pero tienen mayor frecuencia de contracciones de vejiga urinaria sin micción de baja amplitud y reflejo reducido de micción durante el llenado de la vejiga urinaria en comparación con ratones de tipo silvestre, lo cual indica que el TRPV1 afecta a las funciones de la vejiga (Birder et al., 2002, Nat. Neuroscience, 5, págs. 856-860). El TRPV1 se distribuye en queratinocitos epidérmicos humanos así como en nervios sensoriales aferentes primarios (Denda et al., 2001, Biochem. Biophys. Res. Commun., 285, págs. 1250-1252; Inoue et al., 2002, Biochem. Biophys. Res. Commun., 291, págs. 124-129), y este está por tanto implicado en la transmisión de diversos estímulos nocivos y

dolores tales como irritación cutánea y prurito, por lo tanto teniendo una estrecha correlación con la etiología de enfermedades y trastornos dermatológicos, tales como inflamación cutánea, debido a factores neurogénicos/no neurogénicos. Esto está respaldado por el informe de que el antagonista de TRPV1, la capsazepina inhibe a mediadores inflamatorios en células de piel humana (Southall et al., 2003, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 304, págs. 217-222). Durante los últimos años, se han acumulado pruebas acerca de otras funciones del TRPV1. El TRPV1 podría estar implicado en la regulación del flujo/presión de la sangre mediante la liberación de neuropéptidos vasoactivos sensorial y en la regulación de los niveles de glucosa en plasma o en la patogénesis de la diabetes de tipo 1 (Inoue et al., *Cir. Res.*, 2006, 99, págs. 119-31; Razavi et al., 2006, *Cell*, 127, págs. 1123-35; Gram et al., 2007, *Eur. J. Neurosci.*, 25, págs. 213-23). Además, se ha publicado que ratones TRPV1 genosuprimidos muestran menor comportamiento relacionado con ansiedad que sus hermanos de la misma camada de tipo silvestre sin diferencias en cuanto a la locomoción (Marsch et al., 2007, *J. Neurosci.*, 27 (4), págs. 832-9).

Basándose en la información mencionada anteriormente, el desarrollo de diversos antagonistas de TRPV1 está en curso y se han publicado algunas patentes y publicaciones de patente relacionadas con los antagonistas de TRPV1 en desarrollo. (Szallasi et al., 2007, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 6, págs. 357-72; Appendino et al., 2006, *Progress in Medicinal Chemistry*, 44, págs. 145-180; Rami et al., 2004, *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 1, págs. 97-104; Correll et al., 2006, *Expert Opin. Ther. Patents*, 16, págs. 783-795; Kyle et al., 2006, *Expert Opin. Ther. Patents*, 16, págs. 977-996).

Los compuestos de la presente invención son útiles para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del TRPV1 (Nagy et al., 2004, *Eur. J. Pharmacol.* 500, 351-369) incluyendo, pero sin limitación, dolor, tal como, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico reumático, dolor osteoartrítico, neuralgia postherpética, neuralgia, cefalea, dolor dental, dolor pélvico, migraña, dolor por cáncer de huesos, mastalgia y dolor visceral (Petersen et al., 2000, *Pain* 88, págs. 125-133; Walker et al., 2003, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 304, págs. 56-62; Morgan et al., 2005, *J. Orefac. Pain*, 19, págs. 248-60; Dinis et al., 2005, *Eur. Urol.*, 48, págs. 162-7; Akerman et al., 2004, *Br. J. Pharmacol.*, 142, págs. 1354-1360; Ghilardi et al., 2005, *J. Neurosci.*, 25, 3126-31; Gopinath et al., 2005, *BMC Womens Health*, 5, 2-9); enfermedades relacionadas con el sistema nervioso tales como neuropatías, neuropatía relacionada con el VIH, lesión nerviosa, neurodegeneración e ictus (Park et al., 1999, *Arch. Pharm. Res.* 22, págs. 432-434; Kim et al., 2005, *J. Neurosci.* 25 (3), págs. 662-671); neuropatía diabética (Kamei et al., 2001, *Eur. J. Pharmacol.* 422, págs. 83-86); incontinencia fecal; síndrome de intestino irritable (Chan et al., 2003, *Lancet*, 361, págs. 385-391); enfermedad intestinal inflamatoria (Yiangou et al., 2001, *Lancet* 357, págs. 1338-1339); trastornos gastrointestinales, tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), úlcera duodenal estomacal y enfermedad de Crohn (Holzer P, 2004, *Eur. J. Pharm.*, 500, págs. 231-241; Geppetti et al., 2004, *Br. J. Pharmacol.*, 141, págs. 1313-1320); enfermedades respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tos (Hwang et al., 2002, *Curr. Opin. Pharmacol.* págs. 235-242; Spina et al., 2002, *Curr. Opin. Pharmacol.* págs. 264-272; Geppetti et al., 2006, *Eur. J. Pharmacol.*, 533, págs. 207-214; McLeod et al., 2006, *Cough*, 2, 10); incontinencia urinaria (Birder et al., 2002, *Nat. Neuroscience* 5, págs. 856-860); hipersensibilidad de vejiga urinaria (Birder et al., 2001, *PNAS*, 98, págs. 13396-13401); enfermedades cutáneas neuróticas/alérgicas/inflamatorias tales como soriasis, prurito, prurigo y dermatitis (Southall et al., 2003, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 304, págs. 217-222); irritación de piel, ojo o membranas mucosas (Tominaga et al., 1998, *Neuron* 21 págs. 531-543); hiperacusia, acúfenos, hipersensibilidad vestibular (Balaban et al., 2003, *Hear Res.* 175, págs. 165-70); cardiopatías, tales como isquemia miocárdica (Scotland et al., 2004, *Circ. Res.* 95, págs. 1027-1034; Pan et al., 2004, *Circulation* 110, págs. 1826-1831); choque hemorrágico (Akabori et al., 2007, *Ann. Surg.*, 245 (6), págs. 964-70); trastornos relacionados con el crecimiento del pelo tales como hirsutismo, efluvio, alopecia (Bodo et al., 2005, *Am. J. Pathol.* 166, págs. 985-998; Biro et al., 2006, *J. Invest. Dermatol.* págs. 1-4); rinitis (Seki et al., 2006, *Rhinology*, 44, págs. 128-34); pancreatitis (Hutter et al., 2005, *Pancreas*, 30, págs. 260-5); cistitis (Dinis et al., 2004, *J. Neurosci.*, 24, págs. 11253-63; Sculporeanu et al., 2005, *Neurosci. Lett.* 381, págs. 42-6); vulvodinia (Tympandis et al., 2004, *Eur. J. Pain*, 8, págs. 12-33); trastornos psiquiátricos tales como ansiedad o miedo (Marsch et al., 2007, *J. Neurosci.*, 27 (4), págs. 832-9).

Compuestos que están relacionados con actividades del VR1 se analizan, por ejemplo, en los documentos WO 02/61317, WO 02/090326, WO 02/16318, WO 02/16319, WO 03/053945, WO 03/099284, WO 03/049702, WO 03/049702, WO 03/029199, WO 03/70247, WO 04/07495, WO 04/72068, WO 04/035549, WO 04/014871, WO 04/024154, WO 04/024710, WO 04/029031, WO 04/089877, WO 04/089881, WO 04/072069, WO 04/111009, WO 05/03084, WO 05/073193, WO 05/051390, WO 05/049613, WO 05/049601, WO 05/047280, WO 05/047279, WO 05/044802, WO 05/044786, WO 06/097817, WO 06/098554, WO 06/1005209, WO 06/101321, WO 06/102645, WO 06/103503, WO 06/111346, WO 06/101321, WO 06/101318, WO 06/1113769, WO 06/116563, WO 06/120481, WO 06/122250, WO 06/122799, WO 06/129164, WO 06/51378, WO 06/95263, WO 07/42906, WO 07/45462, WO 07/50732, WO 07/54474, WO 07/54480, WO 07/63925, WO 07/65663, WO 07/65888, WO 07/67619, WO 07/67710, WO 07/67711, WO 07/67756, WHO 07/67757, WO07/63925, WO07/65662, WO07/65663, WO07/65888, WO07/69773, US20070149517 o US20070149513.

En particular, el documento WO 2006/0513788 describe compuestos de N-sulfonilalaminobencil-2-fenoxi acetamida sustituidos útiles como antagonistas del receptor 1 vaniloide.

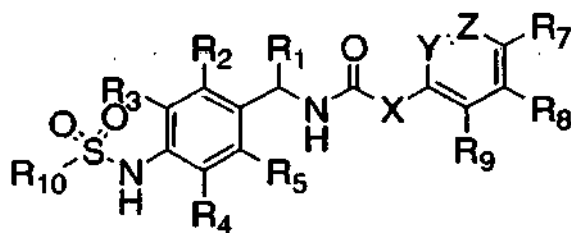
Más específicamente, los documentos WO 06/101321 y WO 06/101318 se refieren a moduladores del VR1 con una

estructura bifenilo parcial. Como resultado de estudios amplios e intensos, los autores de la presente invención han sintetizado por consiguiente nuevos compuestos que tienen actividad antagonista contra VR1 por el reemplazo de un anillo de fenilo con un anillo heterocíclico sustituido. Además, los autores de la presente invención también han identificado sorprendentemente que el reemplazo de un anillo fenilo, tal como se ha mencionado anteriormente, proporciona la mejora de sus características fisicoquímicas, tales como estabilidad metabólica o perfiles farmacocinéticos.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos útiles como un fuerte antagonista del TRPV1, isómeros y sales de los mismos, farmacéuticamente aceptables; y una composición farmacéutica que comprenda los mismos.

### Divulgación de la invención

La presente invención proporciona un compuesto novedoso de la siguiente fórmula (I), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en la que,

X es CR<sub>11</sub>=CR<sub>12</sub>, en la que, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C3;

R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C1-C3;

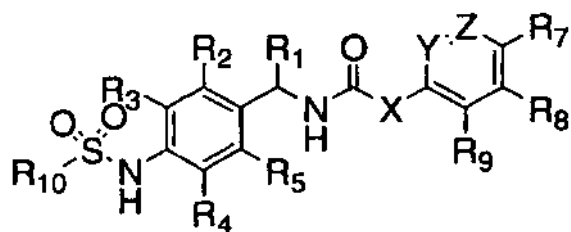
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, metilo, etilo, etenilo, etinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o metoxicarbonilo;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C5, alcoxi C1-C5, hidroxialquilo (C1-C5), alqueno C2-C5, alquino C2-C5, halo alquilo (C1-C5), halo alcoxi (C1-C5), alquilo C1-C5, alquil C1-C5 sulfonilo, alquil C1-C5 carbonilo, alcoxi C1-C5 carbonilo, alqueno C2-C5, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), alquil C1-C3 piperazinilo, piperidilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C7, di(alquil C1-C3)amino, cicloalquilo C3-C6 que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos metilo, pirrolidinilo, fenilo o morfolinilo, en la que el fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C5 y halo alquilo (C1-C5); y

R<sub>10</sub> es alquilo C1-C3 o alqueno C2-C3.

De acuerdo con una realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula I como se describe adicionalmente en el presente documento, R<sub>7</sub> es CF<sub>3</sub>.

Por consiguiente, una realización de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en la que,

- X es CR<sub>11</sub>=CR<sub>12</sub> o C≡C; en la que, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, si están presentes, son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C5;
- Z es N;
- Y es CR<sub>6</sub>;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C5;

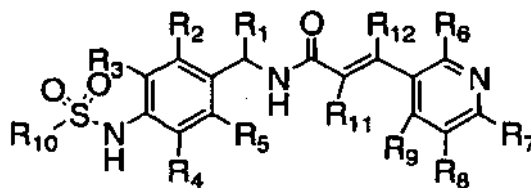
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C5, alcoxi C1-C5, halo

- alquilo (C1-C5), alqueno C2-C5, alquino C2-C5, carboxi, alcoxycarbonilo C1-C5 o alquiltio C1-C5;  
 R<sub>6</sub> es hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alqueno C2-C10, alquino C2-C10, alquiltio C1-C10, alquilsulfonilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxycarbonilo C1-C10, alqueno C2-C10, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), piperidilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C10, di(alquil C1-C10)amino, cicloalquilo C3-C8, cicloalquilamino C3-C8, cicloalcoxi C3-C8, oxacicloalquilo C3-C8, N-alcoxi (C1-C5)-alquil (C1-C5)-N-alquilamino (C1-C5), N-cicloalquil (C3-C8)-N-alquilamino (C1-C5), N-aril-N-alquil (C1-C5) amino preferiblemente N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), arilo preferiblemente fenilo, arilamino preferiblemente fenilamino, tienilo, heteroarilamino, ariloxi preferiblemente fenoxi, pirrolidinilo o morfolinilo, con la condición de que R<sub>6</sub> no sea un alquilamino hidroxilo-sustituido;
- R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alqueno C2-C10, alquino C2-C10, alquiltio C1-C10, alquilsulfonilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxycarbonilo C1-C10, alqueno C2-C10, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), piperidilo, piperazinilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C10, di(alquil C1-C10)amino, cicloalquilo C3-C8, cicloalquilamino C3-C8, cicloalcoxi C3-C8, oxacicloalquilo C3-C8, N-alcoxi (C1-C5)-alquil (C1-C5)-N-alquilamino (C1-C5), N-cicloalquil (C3-C8)-N-alquilamino (C1-C5), N-aril-N-alquil (C1-C5) amino preferiblemente N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), arilo preferiblemente fenilo, arilamino preferiblemente fenilamino, ariltio preferiblemente feniltio, heteroarilo preferiblemente piridinilo o tienilo, heteroarilamino, ariloxi preferiblemente fenoxi, heteroariloxi preferiblemente piridinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, en la que,
- cada alquilo, alqueno y alquino, también como parte de un grupo, tal como en alcoxi, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquilamino o alqueno/alquino puede estar independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, (C3-C8), cicloalquilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos radicales halógeno y/o grupos metilo, alquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C3 sin sustituir, o haloalquilo (C1-C3), o dialquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido,
  - cada arilo o heteroarilo, también una parte de un grupo tal como en arilamino, ariloxi, heteroarilamino o heteroariloxi, puede estar independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C5 sin sustituir, alcoxi C1-C5 sin sustituir o halo alquilo (C1-C5),
  - cada cicloalquilo, también como una parte de un grupo tal como en cicloalcoxi o cicloalquilamino, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir o halo-sustituido, hidroximetilo, hidroxilo, metoxi o amino, y
  - cada piperidilo y morfolinilo, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir o halo-sustituido, hidroxialquilo (C1-C3), alcoxi C1-C3, alcoxycarbonilo (C1-C3) o hidroxilo;
- R<sub>7</sub> es haloalquilo (C1-C5); y  
 R<sub>10</sub> es alquilo C1-C5, halo alquilo (C1-C5) o alqueno C2-C5.

En otra realización, en los compuestos de fórmula I como se describe en el presente documento,

- X es -CH=CH-, -C (CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH=C (CH<sub>3</sub>)-, -C (CH<sub>3</sub>)=C (CH<sub>3</sub>)-, -C (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-, -CH=C (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CF=CH-, -CH=CF- o C=C;
- R<sub>1</sub> es hidrógeno, flúor, metilo o etilo;
- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, etenilo, etinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o metoxycarbonilo;
- R<sub>6</sub> es hidroxilo, flúor, bromo, cloro, hidroximetilo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, halo alquilo (C1-C6), halo alcoxi (C1-C5), alqueno C2-C6, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), di(alquil C1-C6)amino, alquilamino C1-C6, alcoxi C1-C3-alquilamino (C1-C5), cicloalquilo C3-C6 que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos metilo, cicloalquilamino C3-C6 que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos metilo, cicloalcoxi C3-C6, oxacicloalcoxi C3-C6, N-alcoxi (C1-C2)-alquil (C1-C3)-N-alquilamino (C1-C3), N-cicloalquil (C3-C6)-N-alquilamino (C1-C3), alquil C1-C3 piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, halofenilo, fenilo, fenoxi, fenilamino, halofenoxi, morfolinilo; alcoxi C1-C2-alquilo (C1-C3), fenil alquilo (C1-C3), fenil alqueno (C2-C3), alcoxialquino C1-C3, dialquil (C1-C3)aminoalquino, alcoxifenilo (C1-C3), tienilo, cicloalquilo (C3-C6) alcoxi (C1-C3), fenil alcoxi (C1-C3), alquiltio C1-C5, fenil alquil (C1-C3) amino, arilamino, N-fenil-N-alquil (C1-C3) amino, alcoxi (C1-C3)carbonilo o piperidilo;
- R<sub>7</sub> es halo alquilo (C1-C5), tal como CF<sub>2</sub>Cl, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o, particularmente preferiblemente, CF<sub>3</sub>;
- R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; y  
 R<sub>10</sub> es alquilo C1-C5, halo alquilo (C1-C5) o alqueno C2-C5.

- Un aspecto preferido de la presente invención es un compuesto de la fórmula (III), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;



(III)

en la que,

- 5 R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C10;  
 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo (preferiblemente alquilo C1-C10), alcoxi (preferiblemente alcoxi C1-C10), haloalquilo (preferiblemente halo alquilo (C1-C10)), alquenilo (preferiblemente alquenilo C2-C10), alquinilo (alquinilo C2-C10), carboxi, alcocarbonilo (preferiblemente alcocarbonilo C1-C10), o alquiltio (preferiblemente alquiltio C1-C10);
- 10 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo (preferiblemente alquilo C1-C10), alcoxi (preferiblemente alcoxi C1-C10), alquenilo (preferiblemente alquenilo C2-C10), alquinilo (preferiblemente alquinilo C2-C10), alquiltio (preferiblemente alquiltio C1-C10), alquilsulfonilo (preferiblemente alquilsulfonilo C1-C10), alquilcarbonilo (preferiblemente alquilcarbonilo C1-C10), alcocarbonilo (preferiblemente alcocarbonilo C1-C10), alqueniloxi (preferiblemente alqueniloxi C2-C10), alcoxi-alcoxi (preferiblemente alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C10)), alcoxialcoxialquilo (preferiblemente alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C10)-alquilo (C1-C10)), piperidilo, piperazinilo, alcoxialquilamino (preferiblemente alcoxi C1-C10-alquilamino (C1-C10)), alquilamino (preferiblemente alquilamino C1-C10), dialquilamino (preferiblemente di(alquil C1-C10)amino), cicloalquilo (preferiblemente cicloalquilo C3-C8), cicloalquilamino (preferiblemente cicloalquilamino C3-C8), cicloalcoxi (preferiblemente cicloalcoxi C3-C8), oxacicloalquiloxi (preferiblemente oxacicloalquiloxi C3-C8), N-alcoxialquil-N-alquilamino (preferiblemente N-alcoxi (C1-C10)-alquil (C1-C10)-N-alquilamino (C1-C10)), N-cicloalquil-N-alquilamino (preferiblemente N-cicloalquil (C3-C8)-N-alquilamino (C1-C10)), N-aril-N-alquilamino (preferiblemente N-aril-N-alquilamino (C1-C5)), más preferiblemente N-fenil-N-alquilamino (C1-C5)), arilo preferiblemente fenilo, arilamino preferiblemente fenilamino, ariltio preferiblemente feniltio, heteroarilo preferiblemente piridinilo o tienilo, heteroarilamino, ariloxi preferiblemente fenoxi, heteroariloxi preferiblemente piridiniloxi, pirrolidinilo o morfolinilo,
- 20 en la que,
- cada alquilo, alquenilo y alquinilo, también como parte de un grupo, tal como en alcoxi, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquilamino o alqueniloxi puede estar independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, cicloalquilo (C3-C8) que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos radicales halógeno y/o grupos metilo, alquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C3 sin sustituir, o haloalquilo (C1-C3), o dialquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido,
  - cada arilo o heteroarilo, también una parte de un grupo tal como en arilamino, ariloxi, heteroariloxi o heteroarilamino, puede estar independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C5 sin sustituir, alcoxi C1-C5 sin sustituir o halo alquilo (C1-C5),
  - cada cicloalquilo, también como una parte de un grupo tal como en cicloalcoxi o cicloalquilamino, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir o halo-sustituido, hidroximetilo, hidroxilo, metoxi o amino, y
  - cada piperazinilo, piperidilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir o halo-sustituido, hidroxialquilo (C1-C3), alcoxi C1-C3, alcocarbonilo (C1-C3) o hidroxilo;
- 45 R<sub>10</sub> es alquilo (preferiblemente alquilo C1-C10), haloalquilo (preferiblemente halo alquilo (C1-C10)), o alquenilo (preferiblemente alquenilo C2-C10); y  
 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C1-C5 o halógeno.

Un aspecto preferido de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en las que,

- 50 R<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo o etilo;  
 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, etenilo, etinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o metoxicarbonilo;  
 R<sub>6</sub>, si está presente, es hidrógeno, hidroxilo, flúor, bromo, cloro, hidroximetilo, alquilo C1-C5, alcoxi C1-C5, alquenilo C2-C5, alquinilo C2-C5, halo alquilo (C1-C5), halo alcoxi (C1-C5), alqueniloxi C2-C5, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), di(alquil C1-C3)amino, alquil C1-C3 piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, halofenilo, fenilo o morfolinilo, en las que R<sub>6</sub> es preferiblemente diferente de hidrógeno;

R<sub>7</sub> es alquilo C1-C5, halo alquilo (C1-C4), halógeno, piperidilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo C3-C6 que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos metilo, alqueno C2-C5, en la que R<sub>7</sub> es preferiblemente halo alquilo (C1-C4);

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

5 R<sub>10</sub> es alquilo C1-C5, halo alquilo (C1-C5) o alqueno C2-C5; y

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, si están presentes, son independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

10 en las que,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etenilo, etinilo o trifluorometilo;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo;

15 R<sub>6</sub>, si está presente, es hidrógeno, hidroxilo, flúor, bromo, cloro, metilo, hidroximetilo, metoxi, trifluorometilo, dietilamino, piperidilo, pirrolidinilo, trifluorofenilo, fenilo o morfolinilo, en las que R<sub>6</sub> es preferiblemente diferente de hidrógeno;

R<sub>7</sub> es metilo, isopropilo, t-butilo, trifluorometilo, cloro, bromo, ciclopropilo, metilciclopropilo, piperidilo, pirrolidinilo o morfolinilo, y

R<sub>7</sub> es preferiblemente trifluorometilo;

20 R<sub>8</sub> es hidrógeno;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, si están presentes, son hidrógeno;

R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo; y

R<sub>10</sub> es metilo.

25 Otra realización preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (III), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etenilo, etinilo o trifluorometilo;

30 R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, flúor, bromo, cloro, metilo, propilo, butilo, pentilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, metoximatoxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, trifluorometilo, dietilamino, metoximetilamino, metoxietilamino, metoxipropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, N,N-dietilamino, N-metil-N-propilamino, N-etil-N-propilamino, N,N-dipropilamino, N-metil-N-butilamino, N-etil-N-butilamino, N-metil-N-metoximetilamino, N-metil-N-metoxietilamino, N-metil-N-metoxipropilamino, N-metil-N-ciclobutilamino, N-metil-N-ciclopentilamino, N-metil-N-ciclohexilamino, fenoxi, halofenoxi, piperidilo, pirrolidinilo, trifluorofenilo, fenilo o morfolinilo, en la que R<sub>6</sub> es preferiblemente diferente de hidrógeno;

35 R<sub>7</sub> es metilo, isopropilo, t-butilo, trifluorometilo, cloro, bromo, ciclopropilo, metilciclopropilo, piperidilo, pirrolidinilo o morfolinilo, y es preferiblemente trifluorometilo;

R<sub>8</sub> es hidrógeno;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno;

R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo; y

R<sub>10</sub> es metilo.

45 Otra realización preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (III), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que,

R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;

50 R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, etenilo, etinilo o trifluorometilo;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, n-butilo, metoxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, metoxietoxi, metoxietilamino, dietilamino, n-butilamino, ciclopentilamino, fenoxi, N-pirrolidinilo, N-piperidilo o N-morfolinilo, en la que en un aspecto R<sub>6</sub> es diferente de hidrógeno;

55 R<sub>7</sub> es isopropilo, t-butilo, o, preferiblemente, trifluorometilo;

R<sub>8</sub> es hidrógeno;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno;

R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo; y

60 R<sub>10</sub> es metilo.

Otra realización preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (III), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que,

65 R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, etenilo o etinilo;

R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor;

R<sub>5</sub> es hidrógeno;

5 R<sub>6</sub>, es hidrógeno, hidroxilo, flúor, bromo, cloro, metilo, propilo, butilo, pentilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, etoxietoxi, trifluorometilo, N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, N,N-dietilamino, N-metil-N-propilamino, N-etil-N-propilamino, N,N-dipropilamino, N-metil-N-butilamino, N-etil-N-butilamino, metoximetilamino, metoxietilamino, metoxipropilamino, N-metil-N-metoximetilamino, N-metil-N-metoxietilamino, N-metil-N-metoxipropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, N-metil-N-ciclobutilamino, N-metil-N-ciclopentilamino, N-metil-N-ciclohexilamino, etilamino, propilamino, butilamino,  
10 pentilamino, fenoxi, halofenoxi, N-piperidilo, N-pirrolidinilo, trifluorofenilo, fenilo, o N-morfolinilo, en la que R<sub>6</sub> en un aspecto es diferente de hidrógeno;

R<sub>7</sub> es isopropilo, t-butilo, o, preferiblemente, trifluorometilo;

R<sub>8</sub> es hidrógeno;

R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo;

15 R<sub>10</sub> es metilo; y

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.

Otra realización preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (III), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

20 en la que,

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, etenilo o etinilo;

R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor;

25 R<sub>5</sub> es hidrógeno;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, bromo, cloro, n-butilo, metoxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, metoxietoxi, dietilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidilo, N-morfolinilo, ciclopentilamino, n-butilamino, fenoxi, n-butiloxi, metoxietilamino, en la que R<sub>6</sub> en un aspecto es diferente de hidrógeno;

R<sub>7</sub> es isopropilo, t-butilo, o, preferiblemente, trifluorometilo;

30 R<sub>8</sub> es hidrógeno;

R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo;

R<sub>10</sub> es metilo; y

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.

35 Otro aspecto de la presente divulgación son compuestos de la fórmula (III) como se describe adicionalmente en el presente documento, un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que,

R<sub>6</sub> es halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alqueno C2-C10, alquino C2-C10, alquiltio C1-C10, alquilsulfonilo C1-C10, alquicarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10, alqueno C2-C10, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), piperidilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C10,  
40 di(alquil C1-C10)amino, cicloalquilo C3-C8, cicloalquilamino C3-C8, cicloalcoxi C3-C8, oxacicloalquilo C3-C8, N-alcoxi (C1-C5)-alquil (C1-C5)-N-alquilamino (C1-C5), N-cicloalquil (C3-C8)-N-alquilamino (C1-C5), N-aryl-N-alquilamino (C1-C5), preferiblemente N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), arilo preferiblemente fenilo, arilamino preferiblemente fenilamino, ariltio preferiblemente feniltio, tienilo, heteroarilamino, ariloxi preferiblemente fenoxi, pirrolidinilo o morfolinilo, con la condición de que R<sub>6</sub> no sea un alquilamino hidroxilo-sustituido, en la que preferiblemente,

R<sub>6</sub> es cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, etoximetilo, metoxipropilo, feniletilo, feniletlenilo, etinilo, metoxipropinilo, dietilaminopropinilo, fenilo, halofenilo, metoxifenilo, tienilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, trifluoroetoxi, ciclopentoxi, ciclopropilmetoxi, metoxietoxi, tetrahidropiranioloxi, fenoxi, halofenoxi, benciloxi, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino,  
50 metoxietilamino, etoxietilamino, metoxipropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, bencilamino, fenilamino, N,N-dimetilamino, N-metil-N-propilamino, N-etil-N-propilamino, N,N-dipropilamino, N-metil-N-butilamino, N-etil-N-butilamino, N-etil-N-fenilamino, N-metil-N-fenilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidilo, etoxicarbonil N-piperidilo o N-morfolinilo, en la que preferiblemente,

R<sub>6</sub> es etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, etoximetilo, 2-feniletilo, feniletlenilo, fenilo, fluorofenilo, tienilo, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, 3-metilbutoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, ciclopentoxi, ciclopropilmetoxi, fenoxi, etiltio, propiltio, isopropiltio, metilamino, etilamino, n-propilamino isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoximetilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, ciclopentilamino, bencilamino, fenilamino, N-metil-N-fenilamino, N-metil-N-propilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidilo o etoxicarbonil N-piperidilo, en la que más preferiblemente,

60 R<sub>6</sub> es etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, 2-feniletilo, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, bencilamino, o N-metil-N-fenilamino, en la que más preferiblemente, R<sub>6</sub> es n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, 2-feniletilo, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino,  
65 metoxietilamino, bencilamino, o N-metil-N-fenilamino, en la que incluso más preferiblemente,

R<sub>6</sub> es alquilo C2-C5, alquilamino C1-C4 o metoxietilamino, en la que particularmente preferiblemente,



R<sub>6</sub> es alquilo C3-C5 o alquilamino C2-C4; en la que particularmente preferiblemente,  
 R<sub>6</sub> es alquilo C2-C4 o alquilamino C1-C3; en la que particularmente preferiblemente,  
 R<sub>6</sub> es alquilo C3 lineal o ramificado, alquilo C4 lineal, o alquilamino (C2-C3) lineal.

5 Los ejemplos preferidos de compuestos de acuerdo con la invención se seleccionan entre el grupo que consiste en;

10 3-((2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6-metoxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 3-((2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-2-cloro-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 15 3-((6-Cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 20 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 3-((2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 25 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Ciclopentilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 3-((2-Butil-5-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 30 3-((2-sec-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Isopropiloxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-[[2-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino- bencil)-  
 35 acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(piridin-3-iloxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida, y  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida.

Los ejemplos preferidos de compuestos de acuerdo con la invención se seleccionan entre el grupo que consiste en;

40 3-((6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-vinil-bencil)-acrilamida,  
 45 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-3-vinil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamin-6-5-metil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-2-metoxi-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 50 3-((6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-vinil-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-2-metoxi-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 55 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-3'-il)-  
 acrilamida,  
 3-((2-Bromo-6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Bromo-6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida, y  
 60 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-3'-il)-acrilamida.

Los compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención son

65 3-((2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,

3-((2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-2-cloro-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 5 3-((2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 3-((2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Ciclopentilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 10 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 3-((2-Butil-5-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-sec-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Isopropiloxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 15 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-[2-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino- bencil)-  
 acrilamida, y  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida.

20 Los compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención son

3-((6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-vinil-bencil)-acrilamida,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-3-vinil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 25 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-2-metoxi-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-vinil-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-2-metoxi-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 30 3-((6-terc-Butil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((6-terc-Butil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil- 3'-il)-  
 acrilamida,  
 3-((2-Bromo-6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida, y  
 35 3-((2-Bromo-6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida.

Otra realización preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (III), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
 en la que,

40 R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, ciano, etenilo, etinilo o trifluorometilo;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R<sub>5</sub> es hidrógeno;

45 R<sub>6</sub> es flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, etoximetilo, metoxipropilo, feniletilo, feniletlenilo, etinilo, metoxipropinilo, dietilaminopropinilo, fenilo, halofenilo, metoxifenilo, tienilo, piridinilo, halopiridinilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, trifluoroetoxi, ciclopentoxi, ciclopropilmetoxi, metoxietoxi, tetrahidropiraniloxi, fenoxi, halofenoxi, benciloxi, piridiniloxi, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, feniltio, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, metoxipropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, bencilamino, fenilamino, N,N-dimetilamino, N-metil-N-propilamino, N-etil-N-propilamino, N,N-dipropilamino, N-metil-N-butilamino, N-etil-N-butilamino, N-etil-N-fenilamino, N-metil-N-fenilamino, N-pirrolidinilo, metoxi N-pirrolidinilo, hidroximetil N-pirrolidinilo, N-piperidilo, etoxicarbonil N-piperidilo, piperazinilo o N-morfolinilo;

R<sub>7</sub> es isopropilo, t-butilo, o trifluorometilo;

R<sub>8</sub> es hidrógeno;

55 R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo;

R<sub>10</sub> es metilo; y

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.

60 Otra realización preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (III), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
 en la que,

R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, etenilo, etinilo o trifluorometilo;

65 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo o etilo;

R<sub>6</sub> es n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, 2-feniletilo, n-butoxi,

isobutoxi, sec-butoxi, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, bencilamino, fenilamino, N-etil-N-fenilamino o N-metil-N-fenilamino;

R<sub>7</sub> es isopropilo, t-butilo, o trifluorometilo;

R<sub>8</sub> es hidrógeno o cloro;

5 R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo;

R<sub>10</sub> es metilo; y

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.

10 Otra realización preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (III), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que,

R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

15 R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, metilo, ciano, etenilo, etinilo o trifluorometilo;

R<sub>5</sub> es hidrógeno;

R<sub>6</sub> es etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, etoximetilo, 2-feniletilo, feniletinilo, fenilo, fluorofenilo, tienilo, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, 3-metil-butoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, ciclopentoxi, ciclopropilmetoxi, fenoxi, etiltio, propiltio, isopropiltio, feniltio, etilamino, n-propilamino  
20 isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoximetilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, ciclopentilamino, bencilamino, fenilamino, N-etil-N-fenilamino, N-metil-N-fenilamino, N-metil-N-propilamino, N-pirrolidinilo, metoxi N-pirrolidinilo, N-piperidilo o etoxicarbonil N-piperidilo;

R<sub>7</sub> es isopropilo, t-butilo, o trifluorometilo;

R<sub>8</sub> es hidrógeno o cloro;

25 R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo;

R<sub>10</sub> es metilo; y

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.

30 Otra realización preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (III), un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que,

R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, metilo, ciano, etenilo o etinilo;

35 R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor o metilo;

R<sub>5</sub> es hidrógeno;

R<sub>6</sub> es n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, 2-feniletilo, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, bencilamino, N-etil-N-fenilamino o N-metil-N-fenilamino;

40 R<sub>7</sub> es isopropilo, t-butilo, o trifluorometilo;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son hidrógeno;

R<sub>10</sub> es metilo; y

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.

45 Los ejemplos preferidos de compuestos de acuerdo con la invención se seleccionan entre el grupo que consiste en;

N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-

50 acrilamida,

3-((2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,

3-((2-Ciclopentilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,

N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,

3-((2-Ciclopropilmetoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,

55 N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,

3-((2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,

N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,

3-((2-sec-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,

N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,

60 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,

N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-

acrilamida,

N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-

acrilamida,

65 3-((2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,

N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metil-butoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,



(R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida  
 (R)-3-(2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-[2-(2-metil-butil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-  
 5 acrilamida,  
 (R)-3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 10 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 15 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 20 (R)-3-(2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 25 3-((2-Isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metilbencil)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-sec-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 30 (R)-3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida, y  
 (S)-3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,

incluyendo isómeros, mezclas racémicas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos preferidos de compuestos de acuerdo con la invención se seleccionan entre el grupo que consiste en;

N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-sec-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 40 3-((2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 45 3-((2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 50 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(metil-fenil-amino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 55 3-((2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-acrilamida,  
 (R)-3-(2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 60 3-((2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 (R)-3-(2-Bencilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 3-((2-Bencilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 65 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,

N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 3-((2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 5 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-3-(2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-[2-(2-metil-butil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 10 (R)-3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 15 3-((2-Isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 20 N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-3-(2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 25 N-(3-Etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida, y  
 (R)-3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 30

incluyendo isómeros, mezclas racémicas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos preferidos de compuestos de acuerdo con la invención se seleccionan entre el grupo que consiste en;

35 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-3-(2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 3-((2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-1-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 N-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 40 3-((2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 45 N-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Cano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 50 3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 3-((2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico,  
 [1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-amida del ácido 3-((2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(4-Etenosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido (Z)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-  
 55 enoico,  
 3-etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido (E)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-  
 enoico,  
 [1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-amida del ácido (Z)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-  
 enoico,  
 [1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-amida del ácido (E)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-  
 60 enoico, y  
 N-(3-Etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,

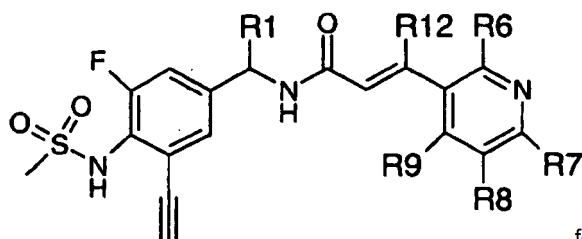
incluyendo isómeros, mezclas racémicas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula III, un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que,

R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, ciano, etenilo o etinilo;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno

- 5 R<sub>5</sub> es flúor, cloro o metilo, preferiblemente flúor;  
 R<sub>6</sub> es etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, etoximetilo, 2-feniletilo, feniletlenilo, fenilo, fluorofenilo, tienilo, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, 3-metil-butoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, ciclopentoxi, ciclopropilmetoxi, fenoxi, etiltio, propiltio, isopropiltio, etilamino, n-propilamino isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoximetilamino, metoxietilamino, etoxietilamino,  
 10 ciclopentilamino, bencilamino, fenilamino, N-etil-N-fenilamino, N-metil-N-fenilamino, N-metil-N-propilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidilo o etoxicarbonil N-piperidilo, y en la que R<sub>6</sub> preferiblemente es n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, 2-feniletilo, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, bencilamino, N-etil-N-fenilamino o N-metil-N-fenilamino;  
 15 R<sub>7</sub> es halo alquilo (C1-C3), preferiblemente CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno o trifluorometilo, en la que R<sub>8</sub> preferiblemente representa hidrógeno o cloro, y  
 R<sub>9</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>10</sub> es metilo; y  
 20 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto que tiene la fórmula IV, un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

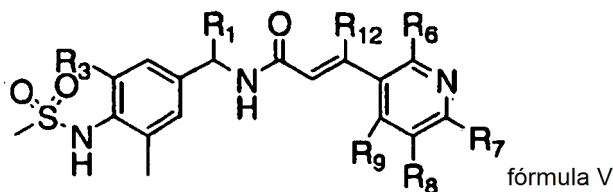


fórmula IV

- 25 en la que,  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo o etilo;  
 R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo C1-C3, preferiblemente hidrógeno o propilo;  
 30 R<sub>6</sub> es alquilo C2-C6, di(alquil C1-C6)amino, alcoxi C1-C6, 2,2,2-trifluoroalcoxi (C1-C3), alcoxi C1-C3-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C6, cicloalquilamino C3-C6, fenoxi, fenilamino, fenil alquil (C1-C3)amino, fenil alquilo (C1-C3), N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), metoxi-N-pirrolidinilo o alquiltio C1-C6;  
 R<sub>7</sub> es CF<sub>6</sub>, CF<sub>2</sub>Cl o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y  
 35 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, CF<sub>3</sub> o halógeno.

En un aspecto particular de la presente divulgación, el compuesto de fórmula IV, es como se ha descrito anteriormente, en la que, R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;  
 R<sub>6</sub> es alquilo C2-C5, alquilamino C1-C4, metoxi o metoxietilamino;  
 R<sub>7</sub> es CF<sub>3</sub>,  
 40 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son todos hidrógeno; y  
 R<sub>12</sub> es hidrógeno.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto que tiene la fórmula V, un isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



fórmula V

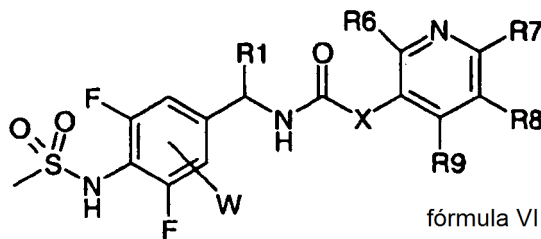
en la que ,

R<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo o etilo;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor o cloro;  
 R<sub>6</sub> es alquilo C2-C6, di(alquil C1-C6)amino, alcoxi C1-C6, 2,2,2-trifluoroalcoxi (C1-C3), alcoxi C1-C3-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C6, cicloalquilamino C3-C6, fenoxi, fenilamino, fenil alquil (C1-C3)amino, fenilo alquilo (C1-C3) o N-fenil-N-alquilamino (C1-C5);  
 R<sub>7</sub> es CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>Cl o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, CF<sub>3</sub> o halógeno; y  
 R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo C1-C3, preferiblemente hidrógeno o propilo.

10 En un aspecto específico de la invención, el compuesto de fórmula V, es como se ha descrito anteriormente, en la que,

R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno o flúor;  
 15 R<sub>6</sub> es alquilo C2-C5, alquilamino C1-C4, metoxi o metoxietilamino;  
 R<sub>7</sub> es CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son los dos hidrógeno; y  
 R<sub>12</sub> es hidrógeno.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula VI, un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos



25 en la que,

W es hidrógeno o flúor;  
 X es -CR<sub>11</sub>=CR<sub>12</sub>- o -C≡C-;  
 R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C3;

30 R<sub>6</sub> es hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alquenilo C2-C10, alquinilo C2-C10, alquiltio C1-C10, alquilsulfonilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxycarbonilo C1-C10, alqueniloxi C2-C10, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), piperidilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C10, di(alquil C1-C10)amino, cicloalquilo C3-C8, cicloalquilamino C3-C8, cicloalcoxi C3-C8, oxacicicloalquiloxi C3-C8, N-alcoxi (C1-C5)-alquil (C1-C5)-N-alquilamino (C1-C5), N-cicloalquil (C3-C8)-N-alquilamino (C1-C5), N-aril-N-alquil (C1-C5) amino, preferiblemente N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), arilo preferiblemente fenilo, arilamino preferiblemente fenilamino, heteroarilo preferiblemente tienilo, heteroarilamino, ariloxi preferiblemente fenoxi, pirrolidinilo o morfolinilo; R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, si están presentes, se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C3, preferiblemente hidrógeno o propilo;  
 35 R<sub>7</sub> es CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>Cl o, preferiblemente, CF<sub>3</sub>;  
 40 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno o CF<sub>3</sub>;

en la que,

- 45 - cada alquilo, alquenilo y alquinilo, también como parte de un grupo, tal como en alcoxi, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquilamino o alqueniloxi puede estar independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, cicloalquilo (C3-C8) que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos radicales halógeno y/o grupos metilo, alquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C3 sin sustituir, o haloalquilo (C1-C3), o dialquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido,
- 50 - cada arilo o heteroarilo, también una parte de un grupo tal como en arilamino, ariloxi, heteroariloxi o heteroarilamino, puede estar independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C5 sin sustituir, alcoxi C1-C5 sin sustituir o halo alquilo (C1-C5),
- 55 - cada cicloalquilo, también como una parte de un grupo tal como en cicloalcoxi o cicloalquilamino, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir o halo-sustituido, hidroximetilo, hidroxilo, metoxi o amino, y
- cada piperidilo o morfolinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir



o halo-sustituido, hidroxialquilo (C1-C3), alcoxi C1-C3, alcoxicarbonilo (C1-C3) o hidroxilo.

Un aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula general VI, como se ha descrito anteriormente, en la que

- 5
- R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son los dos hidrógeno, y/o
  - X es -CH=CH-, y/o
  - X es -CH=CH y W, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son los dos hidrógeno, y/o
  - R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo; y/o
- 10
- R<sub>6</sub> se selecciona entre alquilo C2-C6, di(alquil C1-C6)amino, 2,2,2-trifluoroalcoxi (C1-C3), alcoxi C1-C3-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C6, cicloalquilamino C3-C6, fenilo, fenilamino, fenil alquil (C1-C3)amino, fenil alquilo (C1-C3) o N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), en la que cada fenilo puede estar sustituido con uno o más halógenos; y/o
  - R<sub>7</sub> es CF<sub>3</sub>.

15 Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula general VI, como se describe en el presente documento, en la que

- R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo; y/o
- 20 • R<sub>6</sub> se selecciona entre alquilo C2-C5, alquilamino C1-C4 o metoxietilamino; preferiblemente R<sub>6</sub> es -NH-alquilo (C1-C4) o alquilo C2-C5 lineal o ramificado; y/o
- R<sub>7</sub> es CF<sub>3</sub>; y/o
- R<sub>12</sub> es hidrógeno.

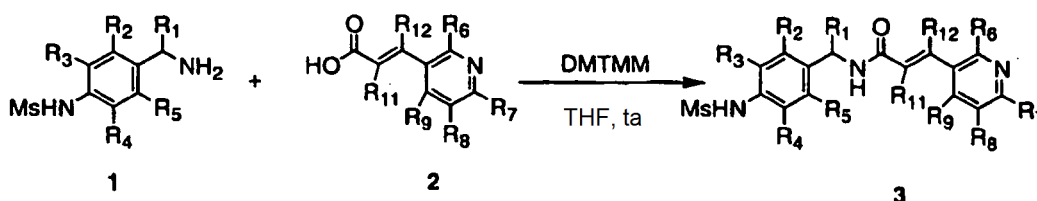
25 Otra realización preferida de la invención es un compuesto de fórmula VI, como se ha descrito anteriormente, en la que

- W, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son todos hidrógeno;
- X es -CH=CH-;
- 30 • R<sub>6</sub> se selecciona entre alquilo C2-C5, alquilamino C1-C4 o metoxietilamino; preferiblemente R<sub>6</sub> es -NH-alquilo (C1-C4) o alquilo C2-C5 lineal o ramificado;
- R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo; y
- R<sub>7</sub> es CF<sub>3</sub>.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, III, IV, V o VI como se describe en el presente documento, en las que R<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno o metilo. En realizaciones más específicas, en las que si R<sub>1</sub> es metilo o etilo, entonces el átomo al que R<sub>1</sub> está unido está preferiblemente en la configuración (R).

40 Los compuestos de la fórmula (I), (III), (IV), (V) y (VI) de la presente invención puede sintetizarse químicamente mediante los siguientes esquemas de reacción.

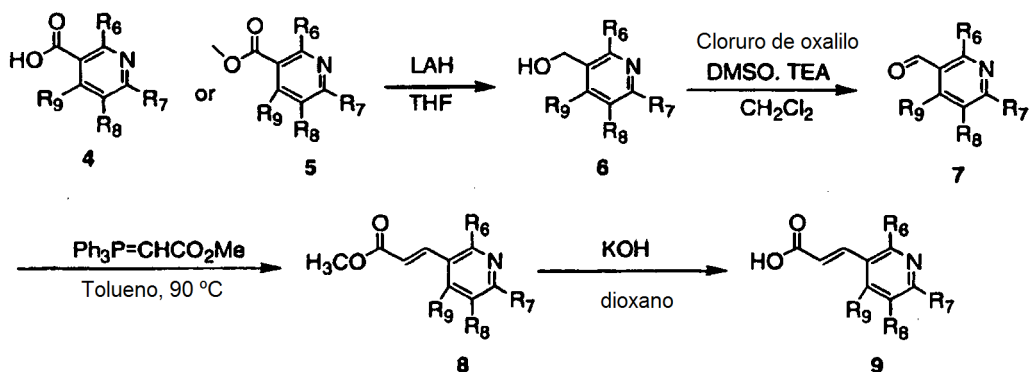
[Esquema 1]



45 El Esquema 1 muestra un proceso propuesto para sintetizar el compuesto de acrilamida con diversos sustituyentes. La bencilamina sustituida (1) se hace reaccionar con ácido piridinil acrílico (2) para producir bencil piridinil acrilamida (3) usando DMTMM {cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio} (Tetrahedron Lett., 1999, 40, 5327).

50

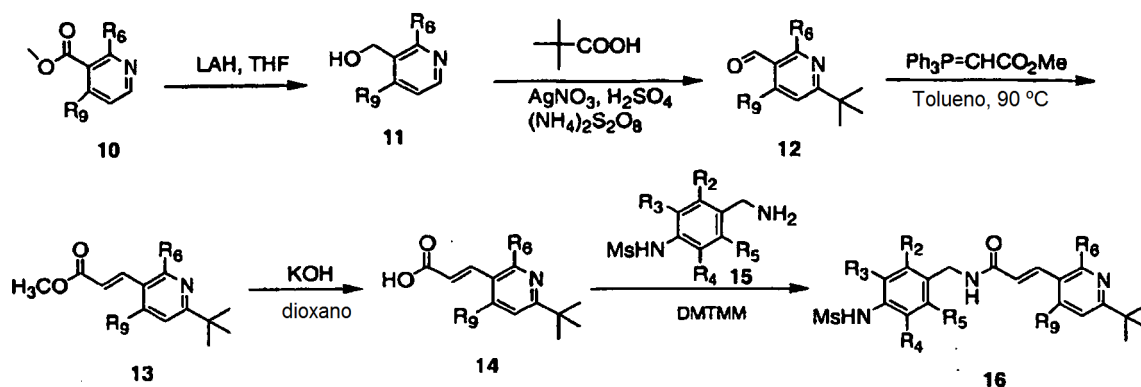
[Esquema 2]



El Esquema 2 muestra un proceso propuesto para sintetizar ácido piridinil acrílico (9) con diversos sustituyentes. El piridinacarboxaldehído sustituido (7) se prepara mediante métodos conocidos. El ácido nicotínico sustituido (4) o el éster nicotínico (5) se convierte en el piridinacarboxaldehído correspondiente (7) a través de piridinil metil alcohol (6). El piridinil metil alcohol se convierte en el piridinacarboxaldehído (7) a través de oxidación de Swern. El piridinacarboxaldehído (7) se convierte en el éster metil piridinil acrílico (8) mediante reacción de Wittig. Se hidroliza el éster metil piridinil acrílico (8) con hidróxido potásico para producir ácido piridinil acrílico (9).

10

[Esquema 3]

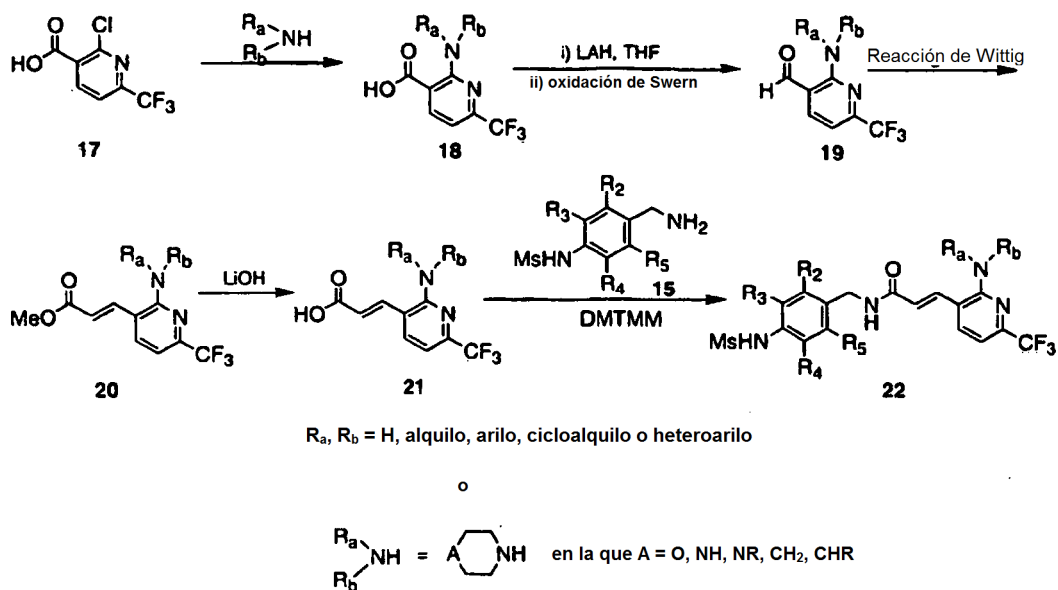


15

El Esquema 3 muestra un proceso propuesto para sintetizar amida piridinil acrílica (16) con el grupo t-butilo. El piridinacarboxaldehído sustituido con el grupo t-butilo (12) se prepara por reducción seguido de un método de sustitución de radical (J. Heterocyclic Chem., 1989, 25, 45-48). El éster nicotínico sustituido (10) se convierte en el piridina-3-metanol correspondiente (11). El piridinil-3-metanol se hace reaccionar con ácido píválico y nitrato de plata para dar piridinacarboxaldehído (12) a través de la sustitución de radicales de Tada. El compuesto (14) se sintetiza a partir del compuesto (12) con el método similar del esquema 2. El ácido 4-t-butil piridinil acrílico (14) se hace reaccionar con el compuesto (15) para producir el compuesto (16).

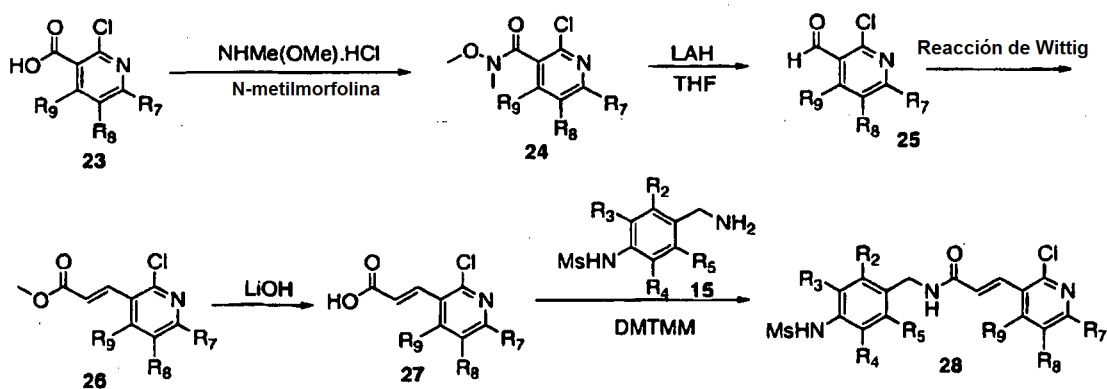
20

[Esquema 4]



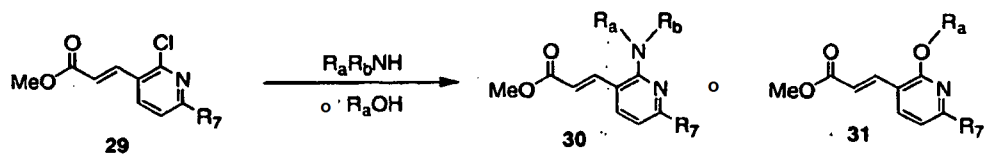
El Esquema 4 muestra un proceso propuesto para sintetizar piridinil amida acrílica (22) con el grupo trifluorometilo en piridina. El éster 2-cloro-6-trifluorometil-nicotínico (17) se hace reaccionar con una amina secundaria cíclica para dar el compuesto (18). El compuesto (18) se convierte en el compuesto (21) tras una reacción similar del esquema 2. El compuesto (21) se hace reaccionar con el compuesto (15) para dar el compuesto (22).

[Esquema 5]



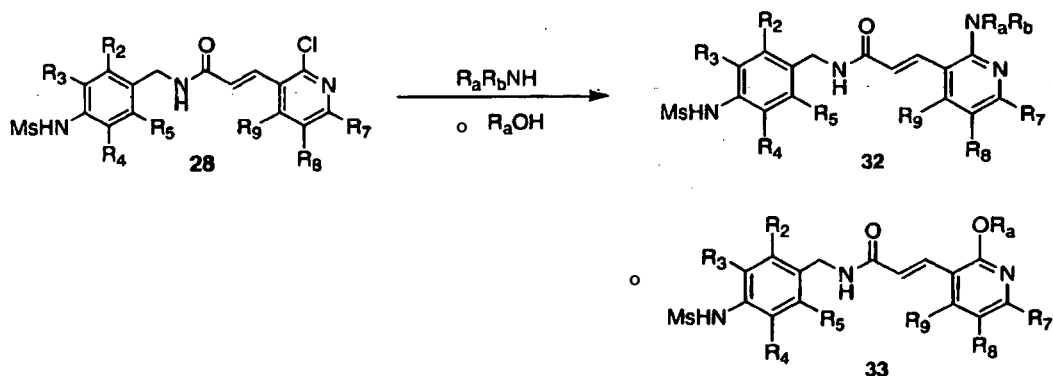
El Esquema 5 muestra un proceso propuesto para sintetizar piridinil acrilamida (28). El compuesto de ácido 2-cloro-nicotínico (23) se hace reaccionar con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina para dar el compuesto (24). El compuesto (24) se reduce con LAH para proporcionar el compuesto (25), que se convierte en el éster metil piridinil acrílico (26) mediante reacción de Wittig. El compuesto (26) se hidroliza usando LiOH para dar ácido piridinil acrílico (27), que después se hace reaccionar con el compuesto (15) para dar el compuesto (28).

[Esquema 6]



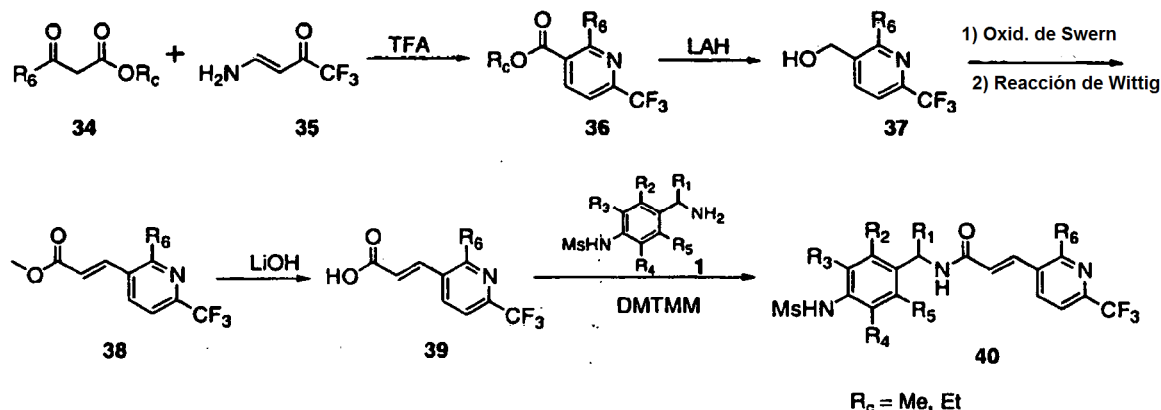
El Esquema 6 muestra un proceso propuesto para sintetizar éster piridinil acrílico o ácido piridinil acrílico (30) o (31) con un grupo 2-alquilamino o un grupo 2-alcoxi en piridina, respectivamente. El compuesto (29) se hace reaccionar con diversas amina o alcohol para dar el compuesto (30) o el compuesto (31) con o sin usar una base tal como  $K_2CO_3$  o NaH.

[Esquema 7]



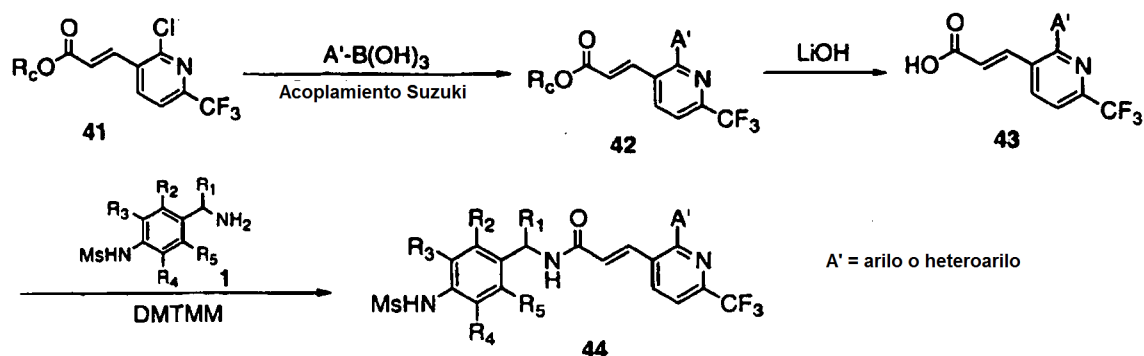
5 El Esquema 7 muestra un proceso propuesto para sintetizar piridinil acrilamida (32) o (33) con un grupo alquilamino (o arilamino) o un grupo alcoxi en piridina, respectivamente. El compuesto (28) se hace reaccionar con diversas amina o alcohol para dar el compuesto (32) o el compuesto (33) con o sin usar una base tal como  $K_2CO_3$  o  $NaH$ .

[Esquema 8]



10 El Esquema 8 muestra un proceso propuesto para sintetizar piridinil acrilamida (40) con un grupo 2-alkilo en piridina. El cetoéster (34) se hace reaccionar con el compuesto (35) para producir éster alquílico del ácido 2-alkil-6-trifluorometil-nicotínico (36), que se reduce al compuesto alcohol (37) con hidruro de litio y aluminio. La oxidación Swern del compuesto (37) seguido de la reacción de Wittig proporciona éster metílico del ácido 3-(2-alkil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (38). El ácido 3-(2-alkil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (39) obtenido por hidrolización del compuesto (38) con  $LiOH$  se hace reaccionar con el compuesto amina (1) para producir piridinil acrilamida (40) con el grupo 2-alkilo en piridina.

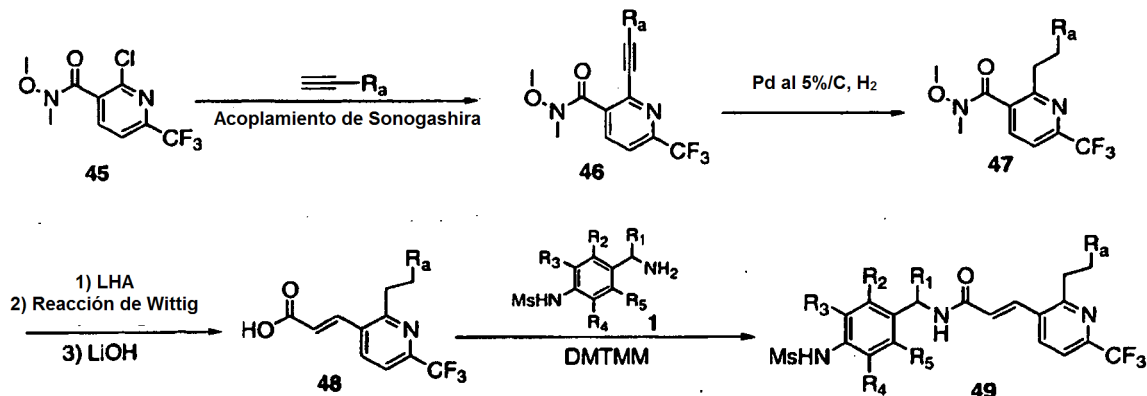
[Esquema 9]



20 El Esquema 9 muestra un proceso propuesto para sintetizar piridinil acrilamida (44) con 2-arilo o 2-heteroarilo en piridina. El compuesto (42) obtenido por acoplamiento de Suzuki del compuesto (41) con diversos ácidos borónicos usando irradiación por microondas se hidroliza con  $LiOH$  para producir el ácido acrílico (43). Después, se hace

reaccionar el ácido acrílico (43) con el compuesto (1) para dar la piridinil acrilamida (44) con un grupo 2-arilo o 2-heteroarilo en piridina.

[Esquema 10]

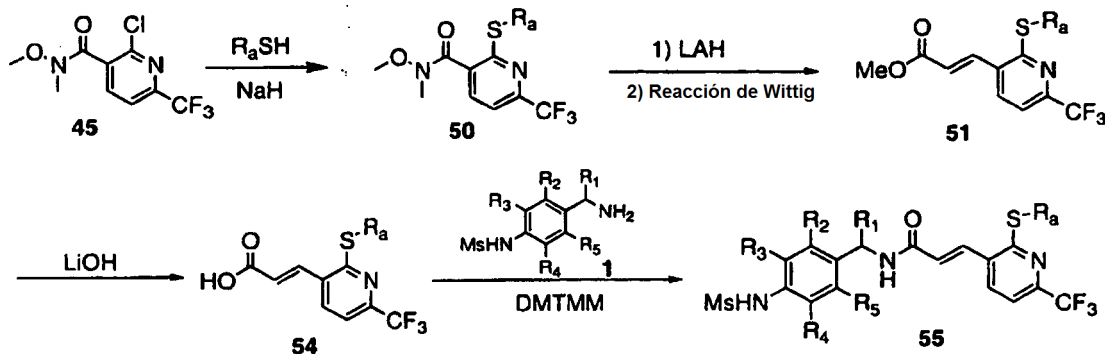


5

El Esquema 10 muestra otro proceso propuesto para sintetizar la piridinil acrilamida (49) con el grupo 2-alquilo en piridina. El compuesto (46) obtenido por acoplamiento de Sonogashira del compuesto (45) con diversos alquinos usando irradiación por microondas se reduce por hidrogenación para producir la amida de Weinreb (47). La amida (47) se reduce a aldehído, y el aldehído resultante se somete a una reacción de Wittig seguida de hidrólisis con LiOH para proporcionar el ácido acrílico (48). Después, el ácido acrílico (48) se hace reaccionar con el compuesto (1) para dar la piridinil acrilamida (49) con el grupo 2-alquilo en piridina.

10

[Esquema 11]

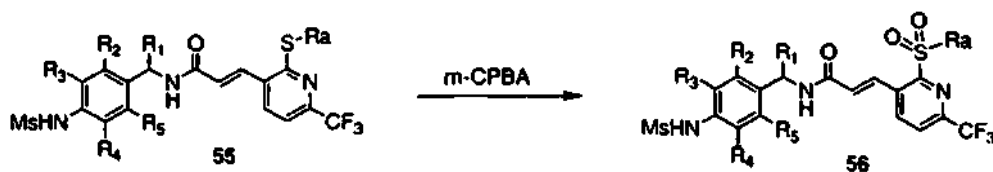


15

El Esquema 11 muestra un proceso propuesto para sintetizar la piridinil acrilamida (53) con el grupo 2-alquilsulfenilo o 2- arilsulfenilo en piridina. El compuesto (50) obtenido por la reacción del compuesto (45) con diversos alquiltioles o ariltioles usando NaH se reduce con hidruro de litio y aluminio para dar un aldehído, y el aldehído resultante se somete a una reacción de Wittig para dar el compuesto (51). El compuesto (51) se hidroliza con LiOH para proporcionar el ácido acrílico (54). Después, el ácido acrílico (54) se hace reaccionar con el compuesto (1) para dar la piridinil acrilamida (55) con el grupo 2-alquiltio o 2-ariltio en piridina.

20

[Esquema 12]

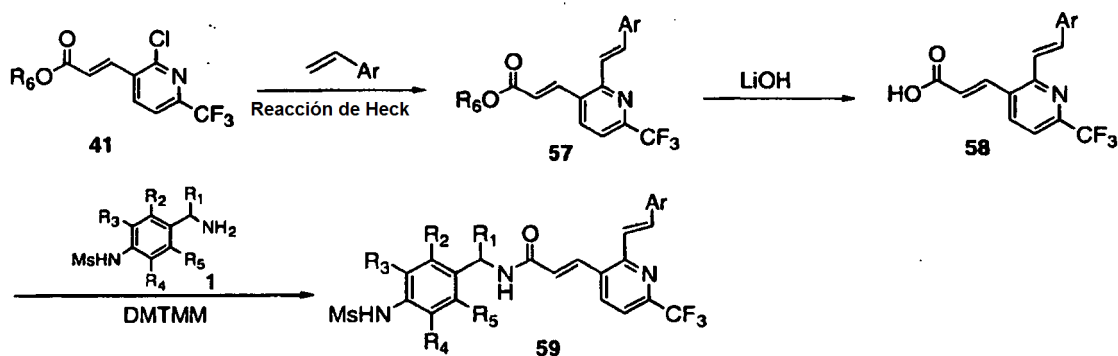


25

El Esquema 12 muestra un proceso propuesto para sintetizar la piridinil acrilamida (56) con el grupo 2-alquilsulfonilo o 2- arilsulfonilo en piridina. El compuesto (55) se oxida con mCPBA para dar la piridinil acrilamida (56) con el grupo 2-alquilsulfonilo o 2-arilsulfonilo en piridina.

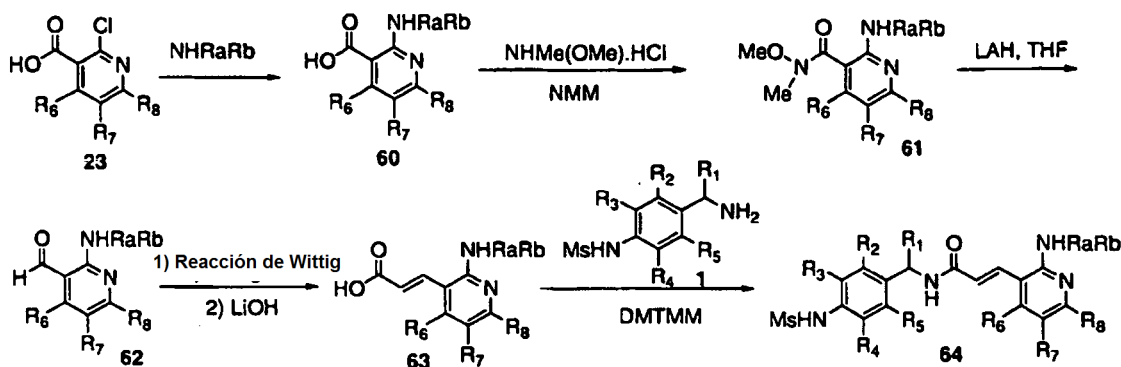
30

[Esquema 13]



5 El Esquema 13 muestra un proceso propuesto para sintetizar la piridinil acrilamida (59) con un grupo 2-estirilo en piridina. El compuesto (57) obtenido por la reacción de Heck del compuesto (41) usando irradiación por microondas se hidroliza con LiOH para proporcionar el ácido acrílico (58). Después, el ácido acrílico (58) se hace reaccionar con el compuesto (1) para dar la piridinil acrilamida (59) con un grupo 2-estirilo en piridina.

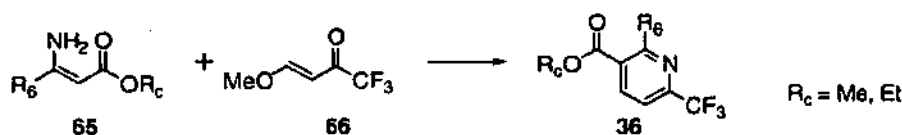
[Esquema 14]



10 El Esquema 14 muestra un proceso propuesto para sintetizar la piridinil acrilamida (64). El compuesto de ácido 2-cloro-nicotínico (23) se hace reaccionar con diversas aminas para producir el compuesto de ácido nicotínico (60) con un grupo 2-alkilamino, 2-dialquilamino, 2-amilamino o 2-N-alkil-N-amil-amino, que experimenta reacciones similares al esquema 5 para dar el ácido piridinil acrílico (63). Después, la piridinil acrilamida (64) se obtiene por la reacción del ácido piridinil acrílico (63) con el compuesto de amina (1).

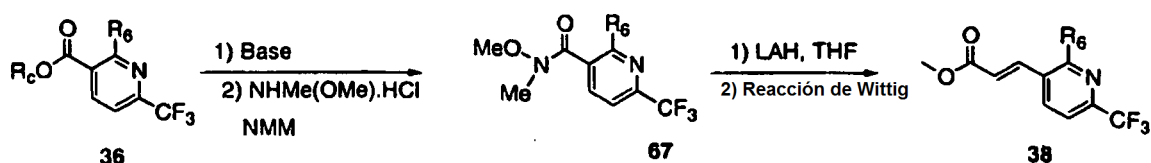
15

[Esquema 15]



20 El Esquema 15 muestra otro proceso propuesto para sintetizar el éster alquílico del ácido 2-alkil-6-trifluorometil-nicotínico (36). El éster alquílico del ácido 3-amino-alk-2-enoico (65) se hace reaccionar con el compuesto (66) para producir el éster alquílico del ácido 2-alkil-6-trifluorometil-nicotínico (36).

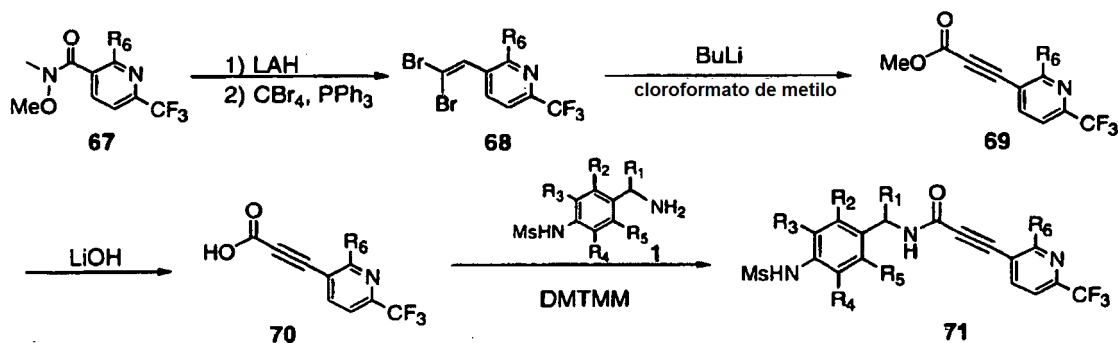
25 [Esquema 16]



El Esquema 16 muestra otro proceso propuesto para sintetizar el éster alquílico del ácido 3-(2-alkil-6-trifluorometil-

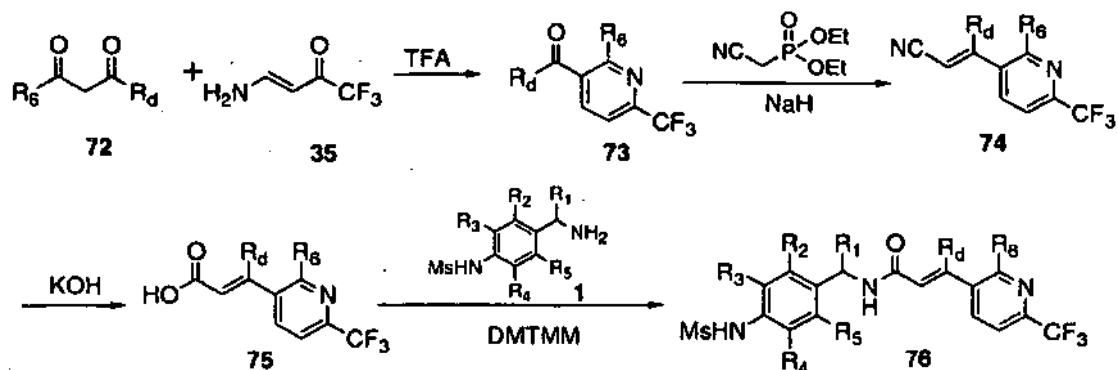
piridin-3-il)-acrílico (38). Se trata el éster alquílico del ácido 2-alkil-6-trifluorometil-nicotínico (36) con una base tal como LiOH para producir el ácido correspondiente, que se hizo reaccionar con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina para dar el compuesto amida (67). El compuesto (67) se reduce con LAH para producir el aldehído correspondiente, que se convierte en el éster metílico del ácido 3-(2-alkil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (38) mediante reacción de Wittig.

[Esquema 17]



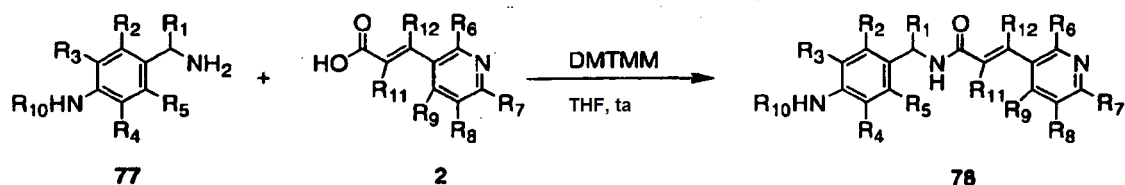
El Esquema 17 muestra un proceso propuesto para sintetizar la bencilamida del ácido 3-piridin-3-il-propinoico (71). La amida de Weinreb (67) se reduce con LAH para producir el aldehído correspondiente, que se convierte en el compuesto dibromuro (68). El compuesto (68) se trata con BuLi seguido de cloroformiato de metilo para producir éster metílico del ácido 3-piridin-3-il-propinoico (69), que después se convierte en el ácido 3-piridin-3-il-propinoico (70) usando LiOH. La bencilamida del ácido 3-piridin-3-il-propinoico (71) se obtiene haciendo reaccionar el ácido propinoico (70) con el compuesto amina (1).

[Esquema 18]



El Esquema 18 muestra un proceso propuesto para sintetizar la piridinil acrilamida (76). La dicetona (72) se hace reaccionar con el compuesto (35) para producir el compuesto de piridinil cetona (73), que se transforma en el compuesto de piridinil acrilonitrilo (74) mediante reacción con éster dietílico del ácido cianometilfosfónico y NaH. El ácido 3-(2-alkil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (75) obtenido por hidrólisis del compuesto de piridinil acrilonitrilo (74) con KOH se hace reaccionar con el compuesto de amina (1) para producir la piridinil acrilamida (76).

[Esquema 19]



El Esquema 19 muestra un proceso propuesto para sintetizar el compuesto acrilamida con diversos sustituyentes. La bencilamina sustituida (77) se hace reaccionar con el ácido piridinil acrílico (2) para producir la bencil piridinil acrilamida (78) usando DMTMM.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la estimulación patológica y/o la expresión aberrante del receptor vaniloide, en el que dicha composición comprende el compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto preferido, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en dolor, enfermedad inflamatoria de las articulaciones, neuropatías; neuropatía relacionada con el VIH, lesión nerviosa, neurodegeneración, ictus, hipersensibilidad de la vejiga urinaria incluyendo incontinencia urinaria, cistitis, úlcera duodenal estomacal, síndrome del intestino irritable (SII) y enfermedad intestinal inflamatoria (EII), incontinencia fecal, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tos, enfermedades cutáneas neuróticas/alérgicas/inflamatorias, soriasis, prurito, prurigo, irritación de la piel, ojos o membranas mucosas, hiperacusia, acúfenos, hipersensibilidad vestibular, vértigo episódico, cardiopatías, tales como, isquemia miocárdica, enfermedades relacionadas con el crecimiento del pelo, tales como efluvio, alopecia, rinitis, pancreatitis, vulvodinia, choque hemorrágico y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad o miedo.

En un aspecto particularmente preferido, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), a un isómero de los mismos, o a una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, en el que el dolor es o está asociado con una afección seleccionada del grupo que consiste en artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, dolor neuropático diabético, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor musculoesquelético no inflamatorio, (incluyendo fibromialgia, síndrome de dolor miofacial y lumbalgia), migraña, otros tipos de cefaleas, dolor por cáncer de huesos, mastalgia y dolor visceral.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, como un principio activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la estimulación patológica y/o expresión aberrante del receptor vaniloide, en el que dicha composición comprende el compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto preferido, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en dolor, enfermedad inflamatoria de las articulaciones, neuropatías, neuropatía relacionada con el VIH, lesión nerviosa, neurodegeneración, ictus, hipersensibilidad de la vejiga urinaria incluyendo incontinencia urinaria, cistitis, úlcera duodenal estomacal, síndrome del intestino irritable (SII) y enfermedad intestinal inflamatoria (EII), incontinencia fecal, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tos, enfermedades cutáneas neuróticas/alérgicas/inflamatorias, soriasis, prurito, prurigo, irritación de la piel, ojos o membranas mucosas, hiperacusia, acúfenos, hipersensibilidad vestibular, vértigo episódico, cardiopatías, tales como, isquemia miocárdica, enfermedades relacionadas con el crecimiento del pelo, tales como efluvio, alopecia, rinitis, pancreatitis, vulvodinia, choque hemorrágico y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad o miedo..

En un aspecto particularmente preferido, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento del dolor, como se ha descrito anteriormente, en el que el dolor es o está asociado con una afección seleccionada del grupo que consiste en artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, dolor neuropático diabético, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor musculoesquelético no inflamatorio, (incluyendo fibromialgia, síndrome de dolor miofacial y lumbalgia), migraña, otros tipos de cefaleas, dolor por cáncer de huesos, mastalgia y dolor visceral.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, que se caracteriza por que está adaptada para administración oral.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un método para inhibir en un paciente la unión del ligando vaniloide con el receptor vaniloide, que comprende poner en contacto células que expresan el receptor vaniloide en el paciente con el compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona los compuestos de la invención para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en dolor,



enfermedad inflamatoria de las articulaciones, neuropatías, neuropatía relacionada con el VIH, lesión nerviosa, neurodegeneración, ictus, hipersensibilidad de la vejiga urinaria incluyendo incontinencia urinaria, cistitis, úlcera duodenal estomacal, síndrome del intestino irritable (SII) y enfermedad intestinal inflamatoria (EII), incontinencia fecal, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tos, enfermedades cutáneas neuróticas/alérgicas/inflamatorias, soriasis, prurito, prurigo, irritación de la piel, ojo o membranas mucosas, hiperacusia, acúfenos, hipersensibilidad vestibular, vértigo episódico, cardiopatías tales como isquemia miocárdica, trastornos relacionadas con el crecimiento del pelo tales como efluvio, alopecia, rinitis, pancreatitis, vulvodinia, choque hemorrágico y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad o miedo, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo una persona que lo necesite, una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

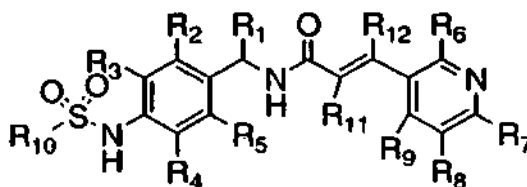
En un aspecto particularmente preferido, la presente invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el método del tratamiento del dolor administrando un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito anteriormente, en el que el dolor es o está asociado con una afección seleccionada del grupo que consiste en artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, dolor neuropático diabético, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor musculoesquelético no inflamatorio, (incluyendo fibromialgia, síndrome de dolor miofacial y lumbalgia), migraña, otros tipos de cefaleas, dolor por cáncer de huesos, mastalgia y dolor visceral.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una afección que está asociada con la expresión aberrante y/o activación aberrante de un receptor vaniloide.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una afección que se selecciona del grupo que consiste en dolor, enfermedad inflamatoria de las articulaciones, neuropatías, neuropatía relacionada con el VIH, lesión nerviosa, neurodegeneración, ictus, hipersensibilidad de la vejiga urinaria incluyendo incontinencia urinaria, cistitis, úlcera duodenal estomacal, síndrome del intestino irritable (SII) y enfermedad intestinal inflamatoria (EII), incontinencia fecal, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tos, enfermedades cutáneas neuróticas/alérgicas/inflamatorias, soriasis, prurito, prurigo, irritación de la piel, ojo o membranas mucosas, hiperacusia, acúfenos, hipersensibilidad vestibular, vértigo episódico, cardiopatías tales como isquemia miocárdica, trastornos relacionadas con el crecimiento del pelo tales como efluvio, alopecia, rinitis, pancreatitis, vulvodinia, choque hemorrágico y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad o miedo.

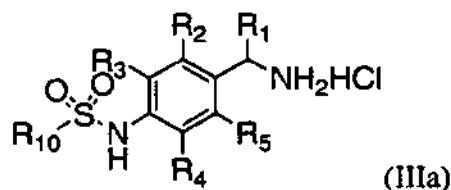
En un aspecto particularmente preferido, la presente invención se refiere al uso un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento del dolor, como se ha descrito anteriormente, en el que la afección es dolor que es o que está asociado con una afección seleccionada del grupo que consiste en artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, dolor neuropático diabético, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor musculoesquelético no inflamatorio, (incluyendo fibromialgia, síndrome de dolor miofacial y lumbalgia), migraña, otros tipos de cefaleas, dolor por cáncer de huesos, mastalgia y dolor visceral.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula (III)

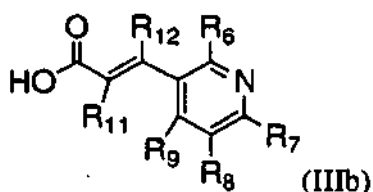


(III)

que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IIIa);



con un compuesto representado por la fórmula (IIIb);



5

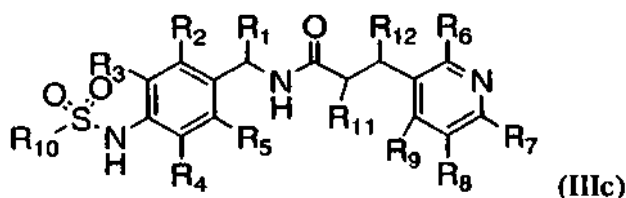
en la que,

10 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son como se ha descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Un aspecto preferido de la presente invención es el proceso para preparar un compuesto de fórmula (III), en la que, la reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento.

15 Otro aspecto preferido de la presente invención es el proceso para preparar un compuesto de fórmula (III), en la que el agente de acoplamiento se selecciona entre el grupo que consiste en DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida), EDCI {clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI)}, y DMTMM {cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio}.

20 La presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IIIc),



25 que comprende una etapa de reducción del compuesto de la fórmula (III).

Un aspecto preferido de la presente invención es el proceso para preparar un compuesto de fórmula (IIIc), en la que la etapa de reducción se realiza en presencia de gas hidrógeno y paladio sobre carbono.

30 Otro aspecto preferido de la presente invención es el proceso para preparar un compuesto de fórmula (III) o (IIIc), en las que R<sub>1</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.

Otro aspecto preferido de la presente invención es el proceso para preparar un compuesto de fórmula (III) o (IIIc), en la que, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, etenilo, etinilo o trifluorometilo; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo; R<sub>6</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, dietilamino, pirrolidinilo, piperidilo o morfolinio; R<sub>7</sub> es isopropilo, t-butilo o trifluorometilo; R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo; y R<sub>10</sub> es metilo.

35

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán los métodos de formulación y tipos de excipientes.

40 Un compuesto de fórmula (I), (III), (IV), (V), o (VI), un isómero de los mismos o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la presente invención, puede prepararse como una composición farmacéutica que contenga vehículos, adyuvantes, diluyentes y similares, farmacéuticamente aceptables. Por

ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden disolverse en aceites, propilenglicol u otros disolventes que se usan normalmente para producir una inyección. Como ejemplos adecuados de vehículos se incluyen, pero sin limitación, solución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceites vegetales, miristato de isopropilo, etc. Para la administración tópica, los compuestos de la presente invención pueden formularse en forma de una pomada o crema.

El compuesto de acuerdo con la presente invención también puede usarse en las formas de sales del mismo farmacéuticamente aceptables y pueden usarse en solitario o en combinación o en una mezcla con otros compuestos farmacéuticamente activos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en inyecciones disolviendo, suspendiendo o emulsionando en un disolvente soluble en agua tal como solución salina y dextrosa al 5 % o en disolventes insolubles en agua tales como aceites vegetales, glicéridos de ácidos grasos sintéticos, ésteres de ácidos grasos superiores y propilenglicol. Las formulaciones de la invención pueden incluir cualquiera de los aditivos convencionales, tales como agentes de disolución, agentes isotónicos, agentes de suspensión, emulsionantes, estabilizantes y conservantes.

El nivel de dosis preferible de los compuestos de acuerdo con la presente invención depende de diversos factores, incluyendo la afección y el peso corporal del paciente, la gravedad de la enfermedad particular, la forma de dosificación y la vía y periodo de administración, pero puede seleccionarla apropiadamente el experto en la técnica. Los compuestos de la presente invención se administran preferentemente en una cantidad que varía de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal al día, y más preferentemente de 0,01 a 30 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis pueden administrarse una vez al día, o varias veces al día, cada una dividida en partes. Los compuestos de la presente invención se usan en una composición farmacéutica en una cantidad de 0,0001→10 % en peso y preferentemente de 0,001 →1 % en peso, basándose en la cantidad total de la composición.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a un sujeto mamífero tal como una rata, un ratón, animales domésticos, seres humanos y similares mediante diversas vías. Los métodos de administración que pueden esperarse fácilmente incluyen administración oral y rectal; inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrauterina, en la duramadre e intracerebroventricular.

### Descripción detallada de las definiciones de la invención

Al describir los compuestos, las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, métodos de uso de dichos compuestos y composiciones, y el uso de dichos compuestos y composiciones, todos los términos usados en la presente solicitud tendrán el significado empleado habitualmente por un experto pertinente en la técnica, por ejemplo por un químico médico, farmacéutico o médico. A modo de ejemplo, a continuación se proporcionan algunas definiciones de grupos específicos:

"Alquilo" incluye grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes. La cadena hidrocarburo puede ser de cadena lineal o ramificada. "Alquilo" tiene preferiblemente 1-15 átomos de carbono ("alquilo C1-C15"), más preferiblemente 1-10 átomos de carbono ("alquilo C1-C10"), incluso más preferiblemente 1-8 átomos de carbono ("alquilo C1-C8") o 1-6 átomos de carbono ("alquilo C1-C6"), y en algunos casos incluso más preferiblemente 1-5 átomos de carbono ("alquilo C1-C5"), 1-4 átomos de carbono ("alquilo C1-C4"), o sólo 1-3 átomos de carbono ("alquilo C1-C3"). Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, t-amilo y similares.

"Alcoxi" incluye el grupo -OR, en el que R es "alquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente. Los grupos alcoxi particulares incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

"Alcoxialcoxi" se refiere al grupo -OROR', en el que R y R' son los mismos o diferentes grupos "alquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente.

"Alcoxialcoxialquilo" se refiere al grupo -ROR'OR", en el que R, R' y R" son los mismos o diferentes grupos "alquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente.

"Alcoxialquilamino" se refiere al grupo -NH(ROR')", en el que R y R' son los mismos o diferentes grupos "alquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente.

"N-Alcoxialquil-N-alquilamino" se refiere al grupo -NR(R'OR")", en el que R, R' y R" son los mismos o diferentes grupos "alquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente.

"Alcoxialquinilo" se refiere al grupo -C≡C-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, en el que n es un número entero de 0 a 8 y R es un grupo "alquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente.

"Dialquilaminoalquinilo" se refiere al grupo -C≡C-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NRR', en el que n es un número entero de 0 a 8 y R y R' son los mismos o diferentes grupos "alquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente.

"Alcoxicarbonilo" se refiere al radical -C(-O)-O-R, en el que R es un grupo alquilo como se define en el presente documento.

"Alquenilo" incluye grupos hidrocarbilo monovalentes olefinicamente insaturados de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 doble enlace.

"Alquenilo" tiene preferiblemente 2-15 átomos de carbono ("alquenilo C2-C15"), más preferiblemente 2-10

- átomos de carbono ("alquenilo C2-C10"), incluso más preferiblemente 2-8 átomos de carbono ("alquenilo C2-C8") o 2-6 átomos de carbono ("alquenilo C2-C6"), y en algunos casos incluso más preferiblemente 2-5 átomos de carbono ("alquenilo C1-C5"), 2-4 átomos de carbono ("alquenilo C2-C4"), o sólo 2-3 átomos de carbono ("alquenilo C2-C3"). Los grupos alquenilo particulares incluyen etenilo (-CH-CH<sub>2</sub>), n-propenilo (-CH<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>), isopropenilo (C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>), y similares. Un grupo "alquenilo" preferido es etenilo (vinilo).
- 5 "Alquinilo" incluye grupos hidrocarbilo acetilénicamente insaturados de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 triple enlace. "Alquinilo" tiene preferiblemente 2-15 átomos de carbono ("alquinilo C2-C15"), más preferiblemente 2-10 átomos de carbono ("alquinilo C2-C10"), incluso más preferiblemente 2-8 átomos de carbono ("alquinilo C2-C8") o 2-6 átomos de carbono ("alquinilo C2-C6"), y en algunos casos incluso más preferiblemente 2-5 átomos de carbono ("alquinilo C1-C5"), 2-4 átomos de carbono ("alquinilo C2-C4"), o sólo 2-3 átomos de carbono ("alquinilo C2-C3"). Un grupo alquinilo preferido es etinil(acetilenilo).
- 10 "Alquilamino" incluye el grupo -NHR', en el que R' es un grupo alquilo como se define en el presente documento. "Dialquilamino" incluye el grupo -NR'R", en el que R' y R" son un grupo alquilo como se define en el presente documento.
- 15 "Alquilsulfonilo" incluye un radical-S(O)<sub>2</sub>R, en el que R es un grupo alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metanosulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo y similares.
- "Alquiltio" incluye un radical-S-R, en el que R es un grupo alquilo como se define en el presente documento que puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y similares.
- 20 "Amino" se refiere al radical-NH<sub>2</sub>.
- "Ariilo" se refiere a un radical hidrocarbilo aromáticos. Ejemplos de radicales "ariilo" son fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, flúor o antraceno, en los que se prefiere fenilo.
- 25 "Arlamino" se refiere al grupo -NHAr, en el que Ar es un grupo "ariilo" como se ha definido anteriormente.
- "Ariiloxi" se refiere al grupo -OAr, en el que Ar es un grupo "ariilo" como se ha definido anteriormente.
- "Carboxi" se refiere al radical -C(O)OH.
- 30 "Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados cíclicos. El número de átomos de C a los que se hace referencia junto con un grupo cicloalquilo dado corresponde al número de átomos de carbono que forman el anillo, por ejemplo "cicloalquilo C3-C6" se refiere a un cicloalquilo con entre tres y seis átomos de C que forman el anillo. Ejemplos de "cicloalquilo" son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. Si se indica, un grupo "cicloalquilo" puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo, por ejemplo con grupos alquilo C1-C6, preferiblemente con grupos alquilo C1-C3, particularmente preferiblemente con grupos metilo. Si un "cicloalquilo" lleva más de un sustituyente alquilo, estos sustituyentes pueden estar unidos al mismo o a diferentes átomos de carbono que forman el anillo.
- 35 "Cicloalcoxi" se refiere al grupo -OR, en el que R es un grupo "cicloalquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente.
- "Cicloalquilamino" se refiere al grupo -NHR, en el que R es un grupo "cicloalquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente.
- 40 "N-Cicloalquilamino-N-alquilamino" se refiere al grupo -NRR', en el que R es el mismo o diferente grupo "alquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente y R' es un grupo "cicloalquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente.
- "N-ariilo-N-alquilamino" se refiere al grupo -NRAr, en el que Ar es un grupo "ariilo" como se ha definido anteriormente y R es un grupo "alquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente.
- 45 "Oxacicicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados cíclicos con un átomo de oxígeno en cualquier posición en el anillo. El número de átomos de C al que se hace referencia junto con un grupo oxacicicloalquilo dado corresponde al número de átomos de carbono que forman el anillo, por ejemplo "oxacicicloalquilo C3-C6" se refiere a un oxacicicloalquilo con entre tres y seis átomos de C que forman el anillo y un átomo de O. Ejemplos de "oxacicicloalquilo" son oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, etc. Si se indica, un grupo "oxacicicloalquilo" puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo, por ejemplo con grupos alquilo C1-C6, preferiblemente con grupos alquilo C1-C3, particularmente preferiblemente con grupos metilo. Si un "oxacicicloalquilo" lleva más de un sustituyente alquilo, estos sustituyentes pueden estar unidos al mismo o diferentes átomos de carbono que forman el anillo.
- 50 "Oxacicicloalquiloxi" se refiere al grupo -OR, en el que R es un grupo "oxacicicloalquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente.
- 55 "Ciano" se refiere al radical -C≡N.
- "Etenilo" se refiere a -CH-CH<sub>2</sub> que también se designa "vinilo" en la presente solicitud.
- "Etinilo" se refiere a -C≡CH.
- "Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos halo preferidos son flúor o cloro.
- 60 "Haloalquilo" incluye un grupo "alquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente que está sustituido con uno o más halógenos que pueden ser iguales, por ejemplo en trifluorometilo o pentafluoroetilo, o que pueden ser diferentes.
- "Heteroariilo" se refiere a un sistema anular aromático que contiene al menos un heteroátomo, tal como O, S o N. Ejemplos de radicales heteroariilo son furanilo, tienilo, pirolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizínilo, pteridinilo, carbazolilo, en los que se prefiere un
- 65

sistema anular, y en particular piridinilo y imidazolilo.

"Heteroarilamino" se refiere al grupo -NHAr', en el que Ar' es un grupo "heteroarilo" como se ha definido anteriormente.

5 "Heteroariloxi" se refiere al grupo -OAr', en el que Ar' es un grupo "heteroarilo" como se ha definido anteriormente.

"Hidroxi" se refiere al radical-OH.

"Hidroalquilo" incluye un grupo "alquilo" como se ha definido adicionalmente anteriormente que está sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

"Nitro" se refiere al radical-NO<sub>2</sub>.

10 "Alquilpiperazinilo" se refiere a un anillo de piperazina que lleva un "alquilo" como sustituyente, en el que el anillo piperazinilo está unido preferiblemente tanto al "alquilo", así como a la segunda posición de unión a través de sus átomos de nitrógeno.

"Piperazinilo" comprende un anillo de piperazinilo que puede estar unido por medio de cualquier átomo de C, así como por un átomo de nitrógeno, en el que se prefiere la unión a través de uno de sus átomos de nitrógeno.

15 "Pirrolidinilo" comprende un anillo de pirrolidina que puede estar unido por cualquier átomo de C, así como por su átomo de nitrógeno, en el que se prefiere la unión a través de su átomo de nitrógeno.

"Morfolinilo" comprende un anillo de morfolina que puede estar unido por cualquier átomo de C, así como por su átomo de nitrógeno, en el que se prefiere la unión a través de su átomo de nitrógeno.

20 "Piridinilo" comprende un anillo de piridina que puede estar unido por cualquier átomo de C, así como por su átomo de nitrógeno.

Cualquier "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo", "piperazinilo", "piperidilo", "morfolinilo" o "pirrolidinilo", también como parte de grupos más grandes, tales como "alcoxi", "alquilsulfonilo", "alqueniloxi", "ariloxi", "heteroariloxi", "cicloalquilamino", etc., puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos. Los sustituyentes adecuados son, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi C1-C5 sin sustituir o halo-

25 sustituido, cicloalquilo C3-C8 sin sustituir o una o más veces con metilo y/o con halógeno sustituido, alquilo C1-C5, halo alquilo (C1-C5), amino, ciano o nitro. A menos que se especifique expresamente otra cosa, cualquier "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo", "piperazinilo", "piperidilo", "morfolinilo" o "pirrolidinilo", (también como parte de un grupo mayor) está preferiblemente sin sustituir.

30 "Isómero" incluye especialmente isómeros ópticos (por ejemplo enantiómeros básicamente puros, diastereómeros básicamente puros, y mezclas de los mismos), así como isómeros de conformación (es decir isómeros que difieren únicamente en sus ángulos de al menos un enlace químico), isómeros de posición (particularmente tautómeros), e isómeros geométricos (por ejemplo, isómeros cis-trans).

"Básicamente puro", por ejemplo junto con enantiómeros o diastereómeros, se refiere al menos a aproximadamente el 90 %, preferiblemente al menos a aproximadamente el 95 %, más preferiblemente al menos aproximadamente al 97 % o al menos aproximadamente al 98 %, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente al 99 %, y particularmente preferiblemente al menos aproximadamente al 99,5 % (p/p) de un compuesto especificado, por ejemplo un enantiómero o diastereómero particular.

40 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a que está desprovisto de efectos tóxicos sustanciales cuando se usa en dosis empleadas normalmente en una dosificación medicinal, y que es de este modo aprobable o que se aprobará preferiblemente por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o que se enumera en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

45 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del precursor. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando se

55 reemplaza un protón ácido presente en el precursor.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención.

60 "Prevención" o "prevenir" se refiere a reducir el riesgo de adquirir una enfermedad o un trastorno (es decir, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no padece o presenta síntomas de la enfermedad).

"Sujeto" incluye seres humanos. Las expresiones "ser humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en el presente documento.

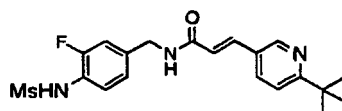
65 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento de una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, de la enfermedad y de su gravedad, y de la edad, peso, etc. del sujeto que se va a tratar.

“Tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que el sujeto puede no apreciar. En otra realización más, “tratar” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, bien físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma apreciable), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas cosas. En otra realización adicional, “tratar” o “tratamiento” se refiere a retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno.

### Modo para la invención

La presente invención se explica más específicamente mediante los siguientes ejemplos y los ejemplos experimentales.

#### Ejemplo 1: 3-(6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida



#### Etapa 1: Síntesis de ácido 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico

A una solución de 6-terc-butil-piridina-3-carboxaldehído (1,34 g, 8,75 mmol) preparada mediante un procedimiento conocido en tolueno se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (2,93 g), y el producto resultante se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 4/1) para dar el producto de éster (1,56 g, 81 %). El éster resultante se disolvió en 1,4-dioxano, se trató con agua y KOH, se agitó y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y después se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N, después se extrajo con CHCl<sub>3</sub>, y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico (1,00 g, 68 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,78 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,4 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 1,40 (s, 9H)

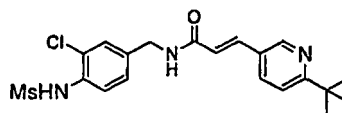
#### Etapa 2: Síntesis de 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (50 mg, 0,20 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico (40 mg) para dar 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (75 mg, 92 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,70 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,1 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,48 (m, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,13 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,43 (t, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,02 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 406,2.

#### Ejemplo 2: 3-(6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

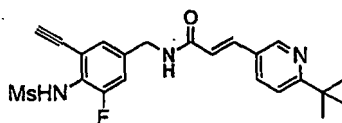


Se hizo reaccionar N-(4-Aminometil-2-cloro-fenil)-metano sulfonamida, sal HCl (100 mg, 0,35 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg) para dar 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (110 mg, 74 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,66 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,1 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,7 Hz), 6,82 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,42 (t, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,00 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 422,2.

#### Ejemplo 3: 3-(6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

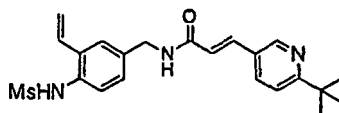


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (70 mg, 0,25 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico (52 mg) para dar 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (63 mg, 64 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,71 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, J = 2,1 y 11,0 Hz), 6,64 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 6,47 (t, 1H), 4,51 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,45 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 430,1.

#### Ejemplo 4: 3-(6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-vinil-bencil)-acrilamida

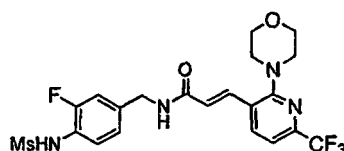


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-vinil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (70 mg, 0,28 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico (52 mg) para dar 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-vinil-bencil)-acrilamida (62 mg, 54 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,66 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,4 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,36 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H, J = 11,0 y 17,0 Hz), 6,70 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 6,40 (t, 1H), 5,70 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 5,43 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,54 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 2,98 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 414,2.

#### Ejemplo 5: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

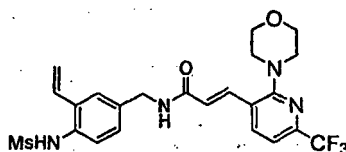


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (100 mg, 0,40 mmol) con ácido 3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (121 mg) preparado mediante un procedimiento conocido para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (118 mg, 66 %) después de la purificación por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,26 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,63 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,98 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 3,13 (s, 3H)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 503,1.

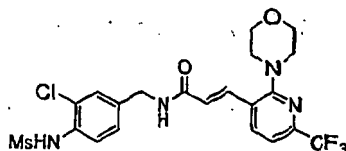
#### Ejemplo 6: N-(4-Metanosulfonilamino-3-vinil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-vinil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (70 mg, 0,27 mmol) con ácido 3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (81 mg) para dar N-(4-metanosulfonilamino-3-vinil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (55 mg, 45 %) después de la purificación por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,92 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H, J = 11,0 y 17,0 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 5,93 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,69 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 4,01 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,09 (s, 3H)  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 511,1.

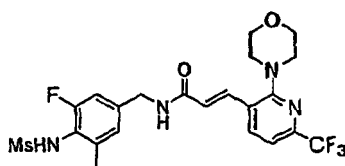
5 **Ejemplo 7: N-(3-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



10 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-cloro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (62 mg, 0,22 mmol) con ácido 3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (67 mg) para dar N-(3-cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (93 mg, 91 %) después de la purificación por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,37 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,68 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,04 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,19 (s, 3H)  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 519,1.

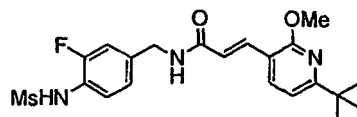
20 **Ejemplo 8: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



25 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (100 mg, 0,35 mmol) con ácido 3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (116 mg) para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (120 mg, 74 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 1/2).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,24 (m, 3H), 6,42 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,32 (s, 1H), 6,06 (t, 1H), 4,59 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,85 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,25 (d, 3H, J = 2,1 Hz)  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 517,1.

**Ejemplo 9: 3-(6-terc-Butil-2-metoxi-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

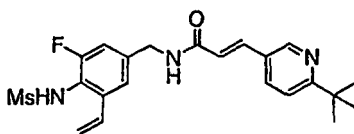


35 Se hizo reaccionar clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (17,8 mg, 0,052 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-acrílico (12 mg), DMTMM (1,1 equiv., 16 mg) y NMP (1,2 equiv., 90 µl) en THF para dar el compuesto del título (14 mg, 61,8 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 3/2).

40 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, 1H, J = 15,6 Hz) 7,61 (d, 1H, J = 9,3 Hz) 7,51 (m, 1H) 7,13 (m, 2H) 6,90 (d, 1H, J = 7,8 Hz) 6,84 (d, 1H, J = 15,6 Hz) 6,61 (s a, 1H) 6,10 (s a, 1H) 4,54 (d, 2H, J = 6 Hz) 4,01 (s, 3H) 3,02 (s, 3H) 1,33 (s, 9H)  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 436,1.

45 **Ejemplo 10: 3-(6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-vinil-bencil)-acrilamida**



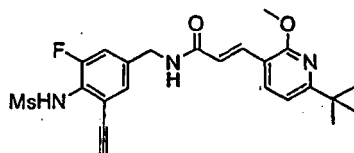


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-vinil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (84 mg, 0,30 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-acrilico (62 mg) para dar 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-vinil-bencil)-acrilamida (34 mg, 26 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,68 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,4 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 14,8 y 18,0 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 1,8 y 10,2 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 5,73 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 5,33 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 4,46 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,97 (d, 3H, J = 0,9 Hz), 1,34 (s, 9H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 432,2.

#### Ejemplo 11: 3-(6-terc-Butil-2-metoxi-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

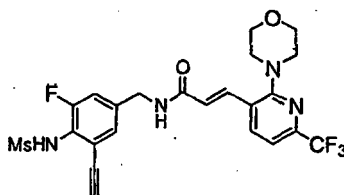


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (82,4 mg, 0,30 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-acrilico (66 mg), DMTMM (1,1 equiv., 90 mg) y NMP (1,2 equiv., 40 μl) en THF para dar el compuesto del título (51,2 mg, 37,6 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, 1H, J = 15,9 Hz) 7,62 (d, 1H, J = 8,4 Hz) 7,30 (s, 1H) 7,17 (m, 1H) 6,91 (d, 1H, J = 7,8 Hz) 6,69 (d, 1H, J = 15,6 Hz) 6,41 (s, 1H) 6,02 (s, 1H) 4,53 (d, 2H, J = 6 Hz) 4,02 (s, 3H) 3,47 (s, 1H) 3,26 (s, 3H) 1,34 (s, 9H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 460,1.

#### Ejemplo 12: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

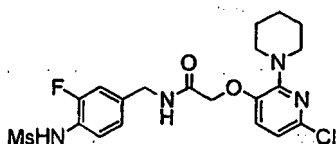


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (100 mg, 0,22 mmol) con ácido 3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (108 mg) para dar N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (190 mg, 100 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,31 (s, 1H), 8,73 (t, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,38 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,14 (s, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 3,04 (s, 3H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 527,2.

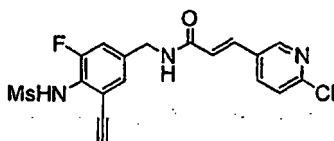
#### Ejemplo 13: 2-(2-piperid-1-il-6-cloro-piridinil-3-iloxi)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acetamida



Se añadieron sal HCl de N-(4-Aminometil-3-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (32 mg, 0,12 mmol) y NMP (0,05 ml) en 20 ml de THF. La mezcla se agitó durante 10 min. A la mezcla se le añadieron DMTMM (51 mg, 0,18 mmol) y ácido 2-(2-piperid-1-il-6-cloro-piridin-3-iloxi)-acético (20 mg, 0,092 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente de reacción se retiró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3) y H<sub>2</sub>O (30 ml). Una capa orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml) y con salmuera (30 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para producir un sólido de color blanco (11 mg).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,87 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (t, j=7,8 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,39 (a, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 15,6 Hz), 6,00 (a, 1H), 5,53 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 1,65 (m, 6H)  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 467,1.

#### Ejemplo 14: 3-(6-Cloro-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida



Etapas 1: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-acrílico

A 6-cloro-piridina-3-carboxaldehído (300 mg, 2,12 mmol) en tolueno se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (708 mg, 2,12 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó tres veces con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna para producir éster metílico del ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-acrílico (380 mg, 90 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 8,1, 2,4 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,83 (s, 3H).

Etapas 2: Ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-acrílico

Se añadió éster metílico del ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-acrílico (107 mg, 0,541 mmol) en THF a una solución de LiOH 0,5 N (2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El residuo resultante se disolvió en H<sub>2</sub>O, después se lavó tres veces con Et<sub>2</sub>O y se neutralizó con HCl 1 N a pH 5~7. El sólido resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y después se secó al vacío para dar ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-acrílico (80 mg, 80 %).

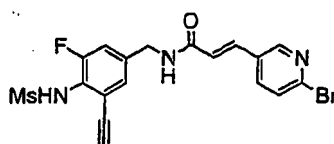
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,64 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,9 Hz).

Etapas 3: 3-(6-Cloro-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

Se suspendió sal HCl de N-(4-Aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (78,3 mg, 0,272 mmol) en THF y se trató con trietilamina (30 mg, 0,299 mmol) y después la mezcla resultante se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-acrílico (50 mg, 0,272 mmol) seguido de DMTMM (82 mg, 0,299 mmol) después de 10 min. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat. (x 2) y salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se recrystalizó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el compuesto del título (26 mg, 23 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,54 (s, 1H), 8,74 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,00 (s, 3H).  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 408,0.

#### Ejemplo 15: 3-(6-Bromo-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida



## Etapa 1: éster metílico del ácido 3-(6-bromo-piridin-3-il)-acrílico

A 6-bromo-piridina-3-carboxaldehído (300 mg, 1,61 mmol) en tolueno se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (647 mg, 1,94 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó tres veces con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna para producir éster metílico del ácido 3-(6-bromo-piridin-3-il)-acrílico (380 mg, 97 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,47 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,81 (s, 3H).

## Etapa 2: Ácido 3-(6-bromo-piridin-3-il)-acrílico

A éster metílico del ácido 3-(6-bromo-piridin-3-il)-acrílico (120 mg, 0,495 mmol) en THF se añadió una solución de LiOH 0,5 N (2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El residuo resultante se disolvió en H<sub>2</sub>O, después se lavó tres veces con Et<sub>2</sub>O y se neutralizó con HCl 1 N a pH 5~7. El sólido resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y después se secó al vacío para dar ácido 3-(6-bromo-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 88 %).

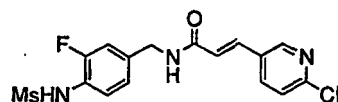
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,67 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,11 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 15,9 Hz).

## Etapa 3: 3-(6-Bromo-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonamino-bencil)-acrilamida

Se suspendió sal HCl de N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (63 mg, 0,219 mmol) en THF, se trató con trietilamina (25 mg, 0,241 mmol) y después la mezcla resultante se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido 3-(6-bromo-piridin-3-il)-acrílico (50 mg, 0,219 mmol) seguido de DMTMM (66 mg, 0,241 mmol) después de 10 min. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat. (x 2) y salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se recrystalizó (EtOAc/n-Hexano) para producir el compuesto del título (71 mg, 72 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,42 (s, 1H), 8,77 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,50 (s, 1H), 4,39 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,06 (s, 3H).

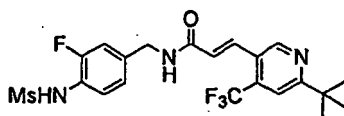
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 452,0.

**Ejemplo 16: 3-(6-Cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonamino-bencil)-acrilamida**

Se suspendió clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (51 mg, 0,201 mmol) en THF, se trató con trietilamina (23 mg, 0,22 mmol) y después la mezcla resultante se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-acrílico (37 mg, 0,201 mmol) seguido de DMTMM (61 mg, 0,22 mmol) después de 10 min. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat. (x 2) y salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto del título (74 mg, 96 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,54 (s, 1H), 8,74 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 6,0, 2,4 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,00 (s, 3H).

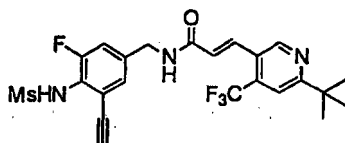
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 384,0.

**Ejemplo 17: 3-(6-terc-Butil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonamino-bencil)-acrilamida**

Se hizo reaccionar clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (41,2 mg, 0,162 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (1,0 equiv., 44,2 mg), DMTMM (1,0 equiv., 44,8 mg) y NMP (1,2 equiv., 22 μl) en THF para dar el compuesto del título (48 mg, 62,6 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/ETOAc = 1/1).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,84 (s, 1H) 7,93 (d, 1H,  $J = 15,3$  Hz) 7,57 (s, 1H) 7,52 (t, 1H) 7,14 (m, 1H) 6,60 (s a, 1H) 6,45 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz) 6,24 (s a, 1H) 6,50 (s a, 1H) 4,54 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz) 3,03 (s, 3H) 1,39 (s, 9H)  
ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 474,2.

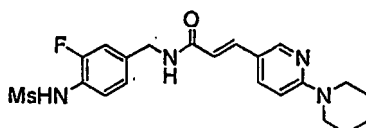
5 **Ejemplo 18: 3-(6-terc-Butil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



10 Se hizo reaccionar sal HCl de N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (11,2 mg, 0,04 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (1,0 equiv., 11,0 mg), DMTMM (1,0 equiv., 11,1 mg) y NMP (1,2 equiv., 6  $\mu\text{l}$ ) en THF para dar el compuesto del título (6 mg, 30,2 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 3/2).

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (s, 1H) 7,95 (d, 1H,  $J = 13,5$  Hz) 7,58 (s, 1H) 7,32 (s a, 1H) 7,20 (d, 1H,  $J = 12,6$  Hz) 6,05 (s a, 1H) 4,54 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz) 3,49 (s, 1H) 3,27 (s, 3H) 1,40 (s, 9H)  
ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 498,2.

**Ejemplo 19: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6-piperid-1-il-piridinil-3-il)-acrilamida**



20

Etapa 1: éster metílico del ácido 3-(6-piperid-1-il-piridinil-3-il)-acrílico

25 Se añadió éster metílico del ácido 3-(6-Bromo-piridin-3-il)-acrílico (180 mg, 0,74 mmol) a piperidina (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó tres veces con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna para producir éster metílico del ácido 3-(6-piperid-1-il-piridinil-3-il)-acrílico (60 mg, 33 %).

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,25 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz), 7,63 (dd, 1H,  $J = 6,0, 2,4$  Hz), 7,58 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz), 6,62 (d, 1H,  $J = 9,3$  Hz), 6,21 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 4H), 1,66-1,60 (m, 6H).

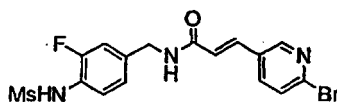
Etapa 2: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6-piperid-1-il-piridinil-3-il)-acrilamida

35 Se suspendió clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (25,2 mg, 0,099 mmol) en THF, se trató con trietilamina (11 mg, 0,108 mmol) y después la mezcla resultante se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido 3-(6-piperid-1-il-piridinil-3-il)-acrílico (23 mg, 0,099 mmol) seguido de DMTMM (30 mg, 0,108 mmol) después de 10 min. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó sucesivamente con agua,  $\text{NaHCO}_3$  sat. (x 2) y salmuera, después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se recristalizó ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para producir el compuesto del título (15 mg, 35 %).

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,25 (d, 1H,  $J = 2,7$  Hz), 7,59 (dd, 1H,  $J = 6,0, 2,7$  Hz), 7,52 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz), 7,15 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,62 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 6,21 (d, 1H,  $J = 15,3$  Hz), 6,01 (s, 1H, a), 4,53 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 3,62-3,59 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 1,65-1,64 (m, 6H).  
ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 433,2.

45

**Ejemplo 20: 3-(6-Bromo-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



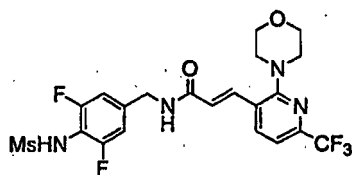
50 Se suspendió clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (183 mg, 0,719 mmol) en THF, se trató con

trietilamina (80 mg, 0,791 mmol) y después la mezcla resultante se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido (6-cloro-piridin-3-iloxi)-acético (164 mg, 0,719 mmol) seguido de DMTMM (218 mg, 0,791 mmol) después de 10 min. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat. (x 2) y salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se recrystalizó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el compuesto del título (225 mg, 65 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,54 (s, 1H), 8,75 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,00 (s, 3H).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 428,0.

**Ejemplo 21: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

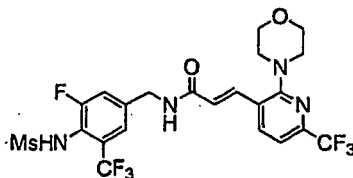


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (50 mg, 0,22 mmol) con ácido 3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (55 mg) para dar N-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (37 mg, 39 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (d, 1H, J = 8,11 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,15 (s, 1H), 6,10 (t, 1H), 4,38 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,85 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 3,21 (s, 3H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 521,1.

**Ejemplo 22: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-trifluorometil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

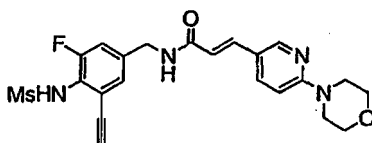


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (80 mg, 0,25 mmol) con ácido 3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (76 mg) para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-trifluorometil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (56 mg, 39 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,71 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,36 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (s, 3H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 571.

**Ejemplo 23: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrilamida**



Etapa 1: éster metílico del ácido 3-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrílico

Se añadió éster metílico del ácido 3-(6-bromo-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,413 mmol) a piperidina (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó

tres veces con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna para producir éster metílico del ácido 3-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrílico (40 mg, 21 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,27 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 6,0, 2,4 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 3,82-3,78 (m, 7H), 3,61-3,57 (m, 4H).

Etapa 2: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrilamida

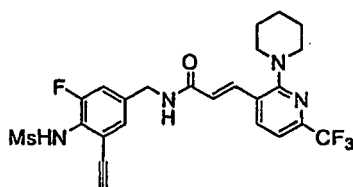
Se suspendió sal HCl de N-(4-aminometil-2-etínil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (20 mg, 0,072 mmol) en THF, se trató con trietilamina (11 mg, 0,108 mmol) y después la mezcla resultante se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido 3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrílico (17 mg, 0,072 mmol) seguido de DMTMM (22 mg, 0,08 mmol) después de 10 min. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat. (x 2) y salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se recrystalizó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el compuesto del título (8 mg, 24 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,39 (s, 1H), 8,52 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 8,24 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,46 (s, 1H), 4,31 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,63-3,62 (m, 4H), 3,48-3,47 (m, 4H), 3,01 (s, 3H).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 459.

20

**Ejemplo 24: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridinil-3-il)-acrilamida**



25

Etapa 1: Síntesis de ácido 3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridinil-3-il)-acrílico

Se preparó ácido 3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridinil-3-il)-acrílico (720 mg) mediante un procedimiento similar que se ha descrito anteriormente a partir de ácido 2-cloro-6-trifluorometilnicotínico con un rendimiento total del 54 %.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 3,31 (m, 4H), 1,72 (m, 6H)

Etapa 2: Síntesis de N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridinil-3-il)-acrilamida

35

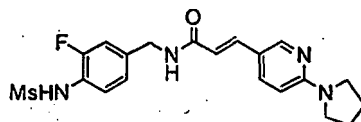
Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-etínil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (139 mg, 0,50 mmol) con ácido 3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridinil-3-il)-acrílico (150 mg) para dar N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridinil-3-il)-acrilamida (132 mg, 50 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,43 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,10 (s, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,48 (s, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 1,65 (m, 6H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 525.

**Ejemplo 25: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acrilamida**

45

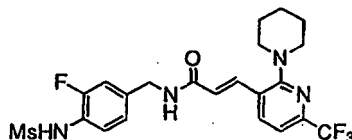


Se añadió 3-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (15 mg, 0,413 mmol) a pirrolidina (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 12 h a 90 °C. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, después se lavó tres veces con H<sub>2</sub>O y se neutralizó con HCl 1 N a pH 5~7. La solución resultante se lavó con salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se recrystalizó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el compuesto del título (4 mg, 24 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6, 8,41 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 16,8

Hz), 7,26 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,36 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,29 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,85-3,75 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 3,48-3,47 (m, 4H).  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 419.

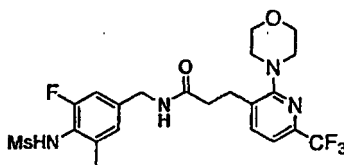
5 **Ejemplo 26: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridinil-3-il)-acrilamida**



10 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (127 mg, 0,50 mmol) con ácido 3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridinil-3-il)-acrilico (150 mg) para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridinil-3-il)-acrilamida (175 mg, 70 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 1/1).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,12 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,14 (t, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,29 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,70 (m, 6H)  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 501.

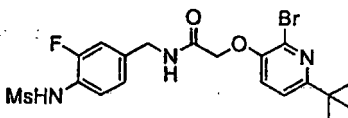
20 **Ejemplo 27: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propionamida**



25 Una suspensión de N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (32 mg, 0,069 mmol) y Pd al 10 %/C (3 mg) en MeOH se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno de 40 psi (275,79 kPa) de presión. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después se concentró a presión reducida para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propionamida (22 mg, 69 %).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,10 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,42 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 3,86 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,22 (d, 3H, J = 2,4 Hz)  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 519.

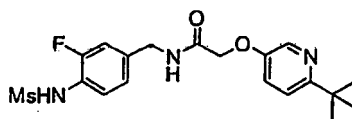
35 **Ejemplo 28: 2-(2-Bromo-6-terc-butil-piridin-3-iloxi)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acetamida**



40 Se hizo reaccionar clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (72 mg, 0,25 mmol) con ácido (2-bromo-6-terc-butil-piridin-3-iloxi)-acético (64 mg), DMTMM (1,2 equiv., 83 mg) y NEt<sub>3</sub> (2,5 equiv., 90 μl) en THF para dar el compuesto del título (71 mg, 58,2 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

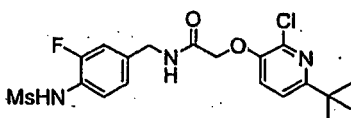
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,56 (m, 1H) 7,24 (m, 2H) 7,11 (m, 3H) 6,48 (s a, 1H) 4,58 (s, 2H) 4,55 (d, 2H, J = 6 Hz) 3,03 (s, 3H) 1,33 (s, 9H)  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 488.

45 **Ejemplo 29: 2-(6-terc-Butil-piridin-3-iloxi)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acetamida**



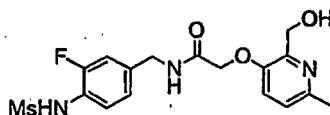
5 Se hizo reaccionar clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (158 mg, 0,62 mmol) con ácido (6-terc-butil-piridin-3-iloxi)-acético (130 mg), DMTMM (1,2 equiv., 206 mg) y NEt<sub>3</sub> (2,5 equiv., 220 μl) en THF para dar el compuesto del título (165 mg, 65 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/3).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, 1H, J = 0,6 Hz) 7,38 (m, 1H) 7,21 (s a, 1H) 6,96 (m, 2H) 6,88 (m, 2H) 4,71 (s, 2H) 4,52 (d, 2H, J = 6 Hz) 2,99 (s, 3H) 1,47 (s, 9H)  
 ESI [M+H]<sup>+</sup>: 409.

10 **Ejemplo 30: 2-(6-terc-Butil-2-cloro-piridin-3-iloxi)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acetamida**



15 Se hizo reaccionar clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (21 mg, 0,08 mmol) con ácido (6-terc-butil-2-cloro-piridin-3-iloxi)-acético (1,0 equiv., 20 mg), DMTMM (1,2 equiv., 27 mg) y NMM (1,5 equiv., 14 μl) en THF para dar el compuesto del título (10 mg, 28,2 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (m, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,16 (s, 1H) 7,13 (m, 2H) 7,10 (s a, 1H) 6,50 (s a, 1H) 4,59 (s, 2H) 4,54 (d, 2H, J = 6,3 Hz) 3,03 (s, 3H) 1,33 (s, 9H)  
 20 ESI [M+H]<sup>+</sup>: 444.

**Ejemplo 31: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-2-(2-hidroximetil-6-metil-piridin-3-iloxi)-acetamida**



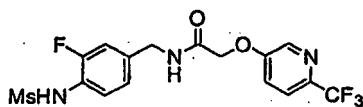
25 Etapa 1: Síntesis de ácido (2-hidroximetil-6-metil-piridin-3-iloxi)-acético

Se preparó ácido (2-hidroximetil-6-metil-piridin-3-iloxi)-acético (200 mg) mediante un procedimiento similar como se ha descrito anteriormente a partir de 2,6-lutidina-2,3-diol con un rendimiento total del 51 %.  
 30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,24 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,73 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,40 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-2-(2-hidroximetil-6-metil-piridin-3-iloxi)-acetamida

35 Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (270 mg, 1,00 mmol) con ácido (2-hidroximetil-6-metil-piridin-3-iloxi)-acético (200 mg) para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-2-(2-hidroximetil-6-metil-piridin-3-iloxi)-acetamida (350 mg, 88 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 10/1).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,69 (t, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 5,10 (t, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,60 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,31 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 2,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)  
 40 ESI [M+H]<sup>+</sup>: 398.

**Ejemplo 32: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-acetamida**



45 Etapa 1: Síntesis de ácido (6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-acético



Se preparó ácido (6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-acético (410 mg) mediante un procedimiento similar como se ha descrito anteriormente a partir de 2-trifluorometil-5-hidroxipiridina con un rendimiento total del 93 %

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,29 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 2,7 y 8,7 Hz), 4,33 (s, 2H)

5

Etapa 2: Síntesis de N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-acetamida

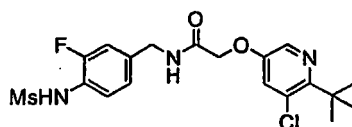
Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (270 mg, 1,00 mmol) con ácido (6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-acético (221 mg) para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-acetamida (54 mg, 88 %) después de la recristalización en Hex/EtOAc.

10

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 2,7 y 9,0 Hz), 7,32 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,33 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 2,99 (s, 3H)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 422.

### 15 Ejemplo 33: 2-(6-terc-Butil-5-cloro-piridin-3-iloxi)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acetamida



Se hizo reaccionar clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (192 mg, 0,751 mmol) con ácido (6-terc-butil-5-cloro-piridin-3-iloxi)-acético (183 mg), DMTMM (1,1 equiv., 229 mg) y NMM (1,2 equiv., 100  $\mu\text{l}$ ) en THF para dar el compuesto del título (102 mg, 30,6 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

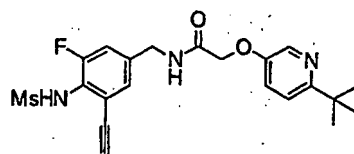
20

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,18 (d, 1H, J = 1,8 Hz) 7,56 (t, 1H) 7,10 (m, 2H) 7,07 (m, 1H) 6,71 (s a, H) 6,50 (s a, 1H) 4,60 (s, 2H) 4,54 (d, 2H, J = 6 Hz) 3,03 (s, 3H) 1,38 (s, 9H)

25

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 444.

### Ejemplo 34: 2-(6-terc-Butil-piridin-3-iloxi)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acetamida



30

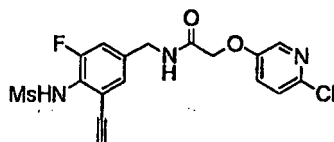
Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (120 mg, 0,43 mmol) con ácido (6-terc-butil-piridin-3-iloxi)-acético (90 mg), DMTMM (1,1 equiv., 131 mg) y NMP (1,2 equiv., 60  $\mu\text{l}$ ) en THF para dar el compuesto del título (62 mg, 33,3 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 2/3).

35

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,36 (d, 1H, J = 1,8 Hz) 7,22 (s a, 1H) 7,18 (m, 1H) 7,06 (m, 1H) 6,89 (ts, 1H) 6,64 (s, 1H) 4,68 (s, 2H) 4,51 (d, 2H, J = 6 Hz) 3,46 (s, 1H) 3,23 (s, 3H) 1,47 (s, 9H)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 434.

### Ejemplo 35: 2-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acetamida



40

Etapa 1: éster etílico del ácido (6-cloro-piridin-3-iloxi)-acético

A una suspensión de 6-cloro-piridin-3-ol (1000 mg, 7,72 mmol) y bromoacetato de etilo (1933 mg, 11,57 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  se le añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3772 mg, 11,57 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó tres veces con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna para producir éster etílico del ácido (6-cloro-piridin-3-iloxi)-acético (1,5 g, 90 %).

45

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (dd, 1H, J = 2,7, 0,9 Hz), 7,27-7,23 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,28 (c, 2H, J = 7,2 Hz),

1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Etapa 2: Ácido (6-cloro-piridin-3-iloxi)-acético

- 5 Se añadió éster etílico del ácido (6-cloro-piridin-3-iloxi)-acético (800 mg, 3,71 mmol) en THF a una solución de LiOH 0,5 N (2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El residuo resultante se disolvió en H<sub>2</sub>O, después se lavó tres veces con Et<sub>2</sub>O y se neutralizó con HCl 1 N a pH 5~7. La solución se extrajo tres veces con cloruro de metileno, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhid. y se concentró al vacío para dar ácido (6-cloro-piridin-3-iloxi)-acético (300 mg, 36 %).

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,43-7,35 (m, 2H), 4,74 (s, 2H).

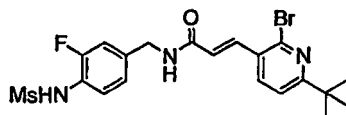
Etapa 3: 2-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acetamida

- 15 Se suspendió N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (74,3 mg, 0,266 mmol) en THF, se trató con trietilamina (27 mg, 0,266 mmol) y después la mezcla resultante se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido (6-cloro-piridin-3-iloxi)-acético (50 mg, 0,266 mmol) seguido de DMTMM (62,5 mg, 0,266 mmol) después de 10 min. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat. (x 3) y salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se recrystalizó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el compuesto del título (25 mg, 25 %).

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13 (dd, 1H, J = 3,0, 0,9 Hz), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,14 (dd, 1H, J = 10,5, 2,1 Hz), 6,90 (s, 1H, a), 6,44 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,50 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,26 (s, 3H).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 412.

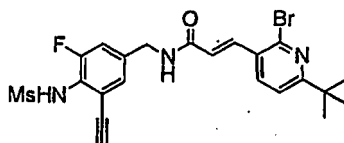
25 **Ejemplo 36: 3-(2-Bromo-6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



- 30 Se hizo reaccionar clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (116 mg, 0,454 mmol) con ácido 3-(2-bromo-6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico (1,0 equiv., 129 mg), DMTMM (1,0 equiv., 126 mg) y NMP (1,2 equiv., 60 μl) en THF para dar el compuesto del título (72 mg, 32,8 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,89 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,8 Hz) 7,56 (m, 1H) 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz) 7,15 (m, 2H) 6,46 (s a, 1H) 6,36 (d, 1H, J = 15,3 Hz) 6,01 (s a, 1H) 4,56 (d, 2H, J = 6,3 Hz) 3,03 (s, 3H) 1,35 (s, 9H)

**Ejemplo 37: 3-(2-Bromo-6-terc-butil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

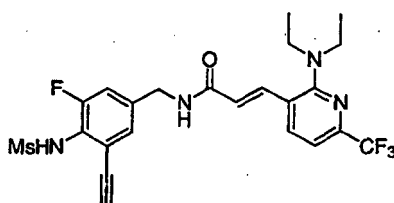


- 40 Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (41,2 mg, 0,148 mmol) con ácido 3-(2-bromo-6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico (1,0 equiv., 42 mg), DMTMM (1,0 equiv., 41 mg) y NMP (1,2 equiv., 20 μl) en THF para dar el compuesto del título (42 mg, 55,8 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 3/2).

45 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,5 Hz) 7,31 (m, 1H) 7,28 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 2,1 Hz y 1,5 Hz) 6,41 (s, 1H), 6,37 (d, 1H, J = 15,7 Hz) 6,09 (s a, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,48 (s, 1H), 3,27 (s, 3H) 1,35 (s, 9H)

**Ejemplo 38: 3-(2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

50



Etapa 1: 2-Cloro-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida

- 5 A una suspensión de ácido 2-cloro-6-trifluorometil-nicotínico (200 mg, 0,88 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (95 mg, 0,97 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se le añadió N-metilmorfolina (0,106 ml, 0,97 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, a la cual se le añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (185 mg, 0,97 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, y después se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se secó al vacío para producir la 2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (220 mg, 92 %).
- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,52 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

Etapa 2: 2-Dietilamino-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida

- 15 A una suspensión de 2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (400 mg, 1,489 mmol) y dietilamina (0,773 ml, 7,44 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,02 g, 7,44 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), después se lavó dos veces con HCl 1 N (30 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía para producir la 2-dietilamino-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (400 mg, 88 %).
- 20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,54-3,41 (m, 7H), 3,29 (s, 3H), 1,71 (t, 6H, J = 7,2 Hz).

Etapa 3: 2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridina-3-carbaldehído

- 25 A una suspensión de 2-dietilamino-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (66 mg, 0,216 mmol) en THF (2 ml) se le añadió gota a gota LiAlH<sub>4</sub> 1,0 M (0,108 ml, 0,108 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta -20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó dos veces con KHSO<sub>4</sub> 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhid., se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se secó al vacío para producir el 2-dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il-carbaldehído (43 mg, 75 %).
- 30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,98 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,54 (c, 4H, J = 7,2 Hz), 1,27 (t, 6H, J = 7,2 Hz).

Etapa 4: éster metílico del ácido 3-(2-dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

- 35 A una solución de 2-dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il-carbaldehído (39 mg, 0,147 mmol) en tolueno se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (73,8 mg, 0,221 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 10/1) para dar éster metílico del ácido 3-(2-dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (40 mg, 90 %).
- 40 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,73 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,36 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,38 (c, 4H, J = 7,2 Hz), 1,78 (t, 6H, J = 7,2 Hz).

45 Etapa 5: Ácido 3-(2-dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

- A una suspensión de éster metílico del ácido 3-(2-dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (40 mg, 0,132 mmol) en THF (1 ml) se le añadió una solución de LiOH 0,5 N (0,3 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El residuo resultante se disolvió en H<sub>2</sub>O, después se lavó tres veces con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N a pH 1~2. La solución se extrajo tres veces con cloruro de metileno, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhid. y se concentró al vacío para dar ácido 3-(2-dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (33 mg, 87 %).
- 50 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 3,38 (c, 4H, J = 7,2 Hz), 1,22 (t, 6H, J = 7,2 Hz).

55 Etapa 6: 3-(2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonamino-bencil)-acrilamida

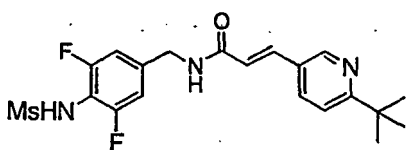
A una suspensión de sal HCl N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (476 mg, 1,66 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N-metilmorfolina (0,365 ml, 3,32 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, a la cual se le

añadieron ácido 3-(2-dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (434 mg, 1,51 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMTMM, 459 mg, 1,66 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el compuesto del título (645 mg, 83 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,73 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,44 (s, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,10 (s, 1H), 4,51 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,47 (s, 1H), 3,38 (c, 4H, J = 7,2 Hz), 3,26 (s, 1H), 1,19 (t, 6H, J = 7,2 Hz)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 513

### Ejemplo 39: 3-(6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida



#### Etapa 1: Ácido 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico

A una solución de 6-terc-butil-piridin-3-il-carbaldehído (1,34 g, 8,75 mmol), preparada mediante un procedimiento conocido, en tolueno se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (2,93 g), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 4/1) para dar el producto de éster (1,56 g, 81 %). El éster resultante se disolvió en 1,4-dioxano, se trató con agua y KOH, se agitó y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y después se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y después se extrajo con CHCl<sub>3</sub>, y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico (1,00 g, 68 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,78 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,4 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 1,40 (s, 9H)

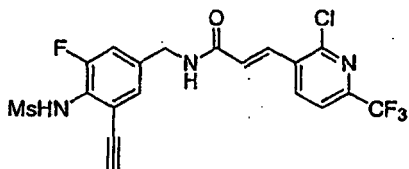
#### Etapa 2: 3-(6-terc-Butil-piridin-3-il)-N-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

Se hizo reaccionar sal HCl de N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida (50 mg, 0,18 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico (37 mg) para dar el compuesto del título (60 mg, 79 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,69 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,98 (7, 1H, J = 6,0 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,11 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 424.

### Ejemplo 40: 3-(2-Cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida



#### Etapa 1: 2-Cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il-carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 38 (etapa 3).

Se hizo reaccionar 2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (1,109 mg, 4,128 mmol) con LiAlH<sub>4</sub> 1,0 M (0,5 equiv.) para dar 2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il-carbaldehído (844 mg, 97 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,49 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

Etapa 2: éster metílico del ácido 3-(2-Cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 38 (etapa 4).

Se hizo reaccionar 2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il-carbaldehído (844 mg, 4,027 mmol) con (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (1,62 g, 4,83 mmol) para dar éster metílico del ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (900 mg, 84 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,86 (s, 3H).

Etapa 3: Ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 38 (etapa 5).

Se hizo reaccionar éster metílico del ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (200 mg, 0,753 mmol) con LiOH 0,5 N (2 equiv.) para dar ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (189 mg, 99 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,56 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 15,9 Hz).

Etapa 4: 3-(2-Cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

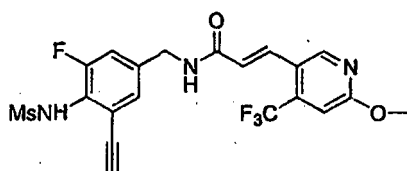
El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 38 (etapa 6).

Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (228 mg, 0,795 mmol) con ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (200 mg, 0,795 mmol) para dar el compuesto del título (340 mg, 90 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,47 (s, 1H), 8,96 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,52 (s, 1H), 4,41 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,07 (s, 3H)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 476

**Ejemplo 41: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilaminobencil)-3-(6-metoxi-4-trifluorometilpiridin-3-il)acrilamida**



Etapa 1: Síntesis de 6-metoxi-4-trifluorometilnicotinato de metilo

A una solución de ácido 6-hidroxi-4-trifluorometilnicotínico (400 mg, 1,93 mmol) en cloroformo (25 ml) se le añadieron carbonato de plata (1,06 g, 3,84 mmol) y yoduro de metilo (2,4 ml, 3,84 mmol). La mezcla se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante una noche, se filtró a través de una capa de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos = 1/10 a 1/1) para dar 6-metoxi-4-trifluorometilnicotinato de metilo (300 mg, 69,9 %) en forma de un sólido.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,79 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,93 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de 6-metoxi-4-trifluorometil-3-piridinametanol

A una solución enfriada (-78 °C) de 6-metoxi-4-trifluorometilnicotinato de metilo (300 mg, 1,35 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL, 1 M/tolueno, 1,35 ml). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Se añadió más cantidad de DIBAL (1 M/tolueno, 2 ml) para completar la reacción. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a través de una capa de celite y se concentró a presión reducida para dar 6-metoxi-4-trifluorometil-3-piridinametanol (220 mg, 78,6 %). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente oxidación de Swern.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,41 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)

## Etapa 3: Síntesis de 6-metoxi-4-trifluorometil-3-piridinacarboxaldehído

A una solución enfriada (-78 °C) de DMSO (0,15 ml, 2,13 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,14 ml, 1,60 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 6-metoxi-4-trifluorometil-3-piridinametanol (220 mg, 1,06 mmol) en diclorometano (4 ml). Después de agitar a -40 °C durante 50 minutos, la mezcla se trató con trietilamina (0,44 ml, 3,16 mmol), se agitó durante 90 minutos mientras se calentaba a temperatura ambiente, y se inactivó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 6-metoxi-4-trifluorometil-3-piridinacarboxaldehído (162 mg, 74,4 %) en forma de un sólido. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente oxidación de Swern.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,25~10,23 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,08 (s, 3H)

## Etapa 4: Síntesis de éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-4-trifluorometilpiridin-3-il)-acrílico

A una solución de 6-metoxi-4-trifluorometil-3-piridinacarboxaldehído (150 mg, 0,73 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (270 mg, 0,81 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos = 1/4) para dar éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-4-trifluorometilpiridin-3-il)-acrílico (140 mg, 73,3 %) en forma de una mezcla de isómeros cis y trans (cis/trans = 1/10). Después, el isómero trans se aisló por recristalización en hexanos para dar 60 mg en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (s, 1H), 7,9~7,84 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,38 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,83 (s, 3H)

## Etapa 5: Síntesis de ácido 3-(6-metoxi-4-trifluorometilpiridin-3-il)-acrílico

A una solución de éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-4-trifluorometilpiridin-3-il)-acrílico (isómero trans, 59 mg, 0,23 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiOH 1 N (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se acidificó a pH 5 con HCl 3 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para producir ácido 3-(6-metoxi-4-trifluorometilpiridin-3-il)acrílico (50 mg, 89,6 %) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,57 (s, 1H), 7,80~7,94 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,02 (s, 3H)

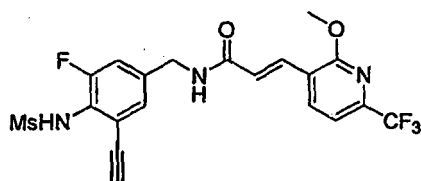
## Etapa 6: Síntesis de N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilaminobencil)-3-(6-metoxi-4-trifluorometilpiridin-3-il)acrilamida

A una suspensión de clorhidrato de 3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (67 mg, 0,24 mmol) en THF (2 ml) se le añadió N-metilmorfolina (40 µl, 0,36 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadieron ácido 3-(6-metoxi-4-trifluorometilpiridin-3-il)acrílico (50 mg, 0,20 mmol) disuelto en THF (3 ml) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMTMM, 67 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por recristalización en EtOAc/hexano para dar N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilaminobencil)-3-(6-metoxi-4-trifluorometilpiridin-3-il)acrilamida (75 mg, 66,2 %) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,83 (t, 1H, J = 6 Hz), 8,70 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 7,59~7,54 (m, 1H), 7,28~7,24 (m, 3H), 6,71 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,49 (s, 1H), 4,38 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,05 (s, 3H)  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 472

**Ejemplo 42: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

50



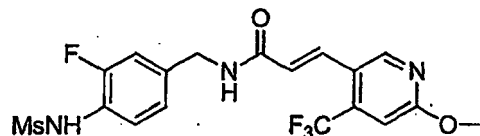
A una suspensión de 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (50 mg, 0,105 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (1 ml) se le añadió gota a gota NaOCH<sub>3</sub> al 30 % en CH<sub>3</sub>OH (3 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhid., se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (10 mg, 20 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,45 (s, 1H), 8,86 (s, 1H, a), 8,19 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,60~7,54 (m, 2H), 7,29~7,26

(m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,51 (s, 1H), 4,40 (d, 2H, J = 5,7 MHz), 4,01 (s, 3H), 3,07 (s, 3H)  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 472

**Ejemplo 43: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilaminobencil)-3-(6-metoxi-4-trifluorometilpiridin-3-il)acrilamida**

5



A una suspensión de clorhidrato de 3-fluoro-4-metansulfonilaminobencilamina (40 mg, 0,16 mmol) en THF (4 ml) se le añadió N-metilmorfolina (26  $\mu$ l, 0,24 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadieron ácido 3-[6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]acrílico (32 mg, 0,13 mmol) disuelto en THF (3 ml) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMTMM, 43 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por recristalización en EtOAc/hexano para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencil)-3-(6-metoxi-4-trifluorometilpiridin-3-il)acrilamida (30 mg, 42,7 %) en forma de un sólido.

10

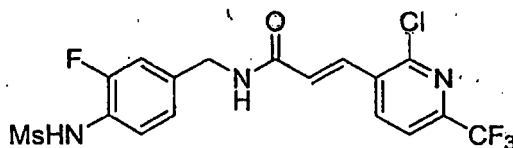
15

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8,80 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,68 (s, 1H), 7,59~7,53 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,22~7,18 (m, 1H), 7,14~7,11 (m, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,38 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,00 (s, 3H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 448

20

**Ejemplo 44: 3-(2-Cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



25 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 38 (etapa 6).

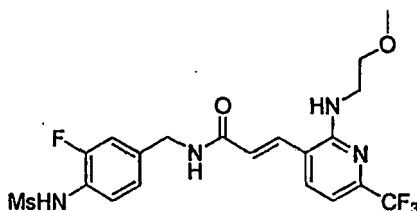
Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (467 mg, 1,84 mmol) con ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (420 mg, 1,67 mmol) para dar el compuesto del título (737 mg, 98 %).

30

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,92 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,41 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,00 (s, 3H).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 452

**Ejemplo 45: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



40 A una suspensión de 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (35 mg, 0,077 mmol) y metoxietilamina (5 equiv.) en DMF (0,5 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 equiv.). La mezcla se agitó durante 12 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó dos veces con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto del título (10 mg, 26 %).

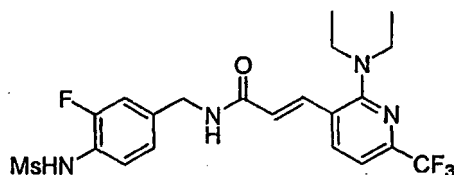
45

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,67 (m, 3H), 7,13 (t, 2H, J = 9,3 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,57 (s, 1H), 6,37 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,11 (s, 1H, a), 5,25 (s, 1H, a), 4,55 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,01 (s, 3H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 491

**Ejemplo 46: Falta**

5 **Ejemplo 47: 3-(2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



10 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 45 (etapa 1).

Se hizo reaccionar 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (27 mg, 0,06 mmol) con dietilamina (5 equiv.) para dar el compuesto del título (14 mg, 48 %).

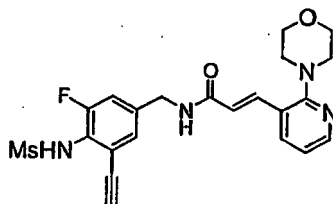
15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,57 (s, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,04 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 4,55 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,38 (c, 4H, J = 7,2 Hz), 3,02 (s, 3H), 1,19 (t 6H, J = 7,2 Hz)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 489

**Ejemplo 48: Falta**

20

**Ejemplo 49: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrilamida**



25 Etapa 1: Síntesis de 2-morfolin-4-il-piridina-3-carbaldehído

A una solución de 2-cloro-piridin-3-il-carbaldehído (0,5 g, 3,53 mmol) en DMF se le añadió morfolina (0,37 ml, 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 4/1) para dar el producto (0,38 g, 56,1 %)

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,04 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,47 (m, 4H)

Etapa 2: Síntesis de ácido 3-(2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrílico

35 A una solución de 2-morfolin-4-il-piridin-3-il-carbaldehído (0,38 g, 1,98 mmol) en tolueno se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (0,793 g, 1,2 equiv.), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 4/1) para dar el producto de éster (0,35 g, 71,2 %). El éster resultante se disolvió en 1,4-dioxano, se trató con agua y KOH, se agitó y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y después se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N, y después se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-(6-terc-butil-piridin-3-il)-acrílico (0,25 g, 75,7 %).

45 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,33 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,77 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,42 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,86 (m, 4H), 3,27 (m, 4H)

Etapa 3: Síntesis de N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrilamida

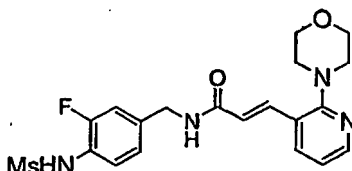
50 Se hizo reaccionar sal HCl de N-(4-aminometil-5-etínil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (96 mg, 0,35 mmol) con ácido 3-(2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrílico (81 mg, 1,0 equiv.) para dar N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrilamida (105 mg, 63,6 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/10).



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,29 (m, 1H), 7,80 (d, 1H,  $J = 15,3$  Hz), 7,30 (s a, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,43 (s a, 1H), 6,40 (d, 1H,  $J = 15,3$  Hz), 5,99 (s a, 1H), 4,54 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 3,88 (m, 4H), 3,49 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,26 (m, 4H)  
ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 459

5

**Ejemplo 50: N-(5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrilamida**

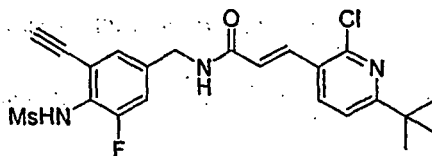


10 Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (57 mg, 0,22 mmol) con ácido 3-(2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrílico (52 mg, 1,0 equiv.) para dar N-(5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrilamida (67 mg, 69,5 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/7).

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,29 (m, 1H), 7,81 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 7,69 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,46 (s a, 1H), 6,40 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 5,92 (s a, 1H), 4,56 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 3,88 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,03 (s, 3H)  
ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 435

**Ejemplo 51: 3-(6-terc-Butil-2-cloro-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

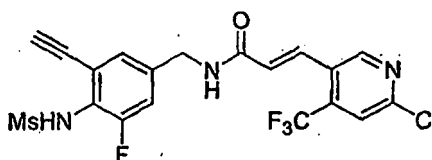
20



25 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (30 mg, 0,11 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-2-cloro-piridin-3-il)-acrílico (30 mg, 1,0 equiv.) para dar 3-(6-terc-butil-2-cloro-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (19 mg, 37,9 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,93 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 7,23 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,42 (s a, 1H), 6,41 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 6,08 (s a, 1H), 4,53 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 3,48 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,36 (s, 9H)  
ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 464

**Ejemplo 52: 3-(6-Cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



35

Etapa 1: Síntesis de N-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-O,N-dimetil-hidroxilamina

40 A una solución de ácido 6-cloro-4-trifluorometil-nicotínico (0,9 g, 3,99 mmol) en cloruro de metileno se le añadieron HCl N,O-dimetilhidroxilamina (0,39 g, 1,0 equiv.), NMM (0,44 ml) y EDC (0,768 g) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 4/1) para dar el producto (0,824 g, 76,9 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,38 (s, H)

45 Etapa 2: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

Se disolvió N-(6-Cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-O,N-dimetil-hidroxilamina (0,824 g, 3,07 mmol) en THF anhidro, se

enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió en jeringa LAH 1,0 M (1,54 ml), y después la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron cuidadosamente NaOH 1 M (2 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml), y después la solución resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il-carbaldehído en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,643 g, 100 %). A una solución de 6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il-carbaldehído (0,643 g, 3,07 mmol) en tolueno se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (1,13 g, 1,1 equiv.), y la mezcla resultante se calentó a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 8/1) para dar el producto de éster (0,56 g, 68,4 %). El éster resultante se disolvió en 1,4-dioxano, se trató con agua y KOH, se agitó y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y después se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (0,43 g, 81,4 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, J = 15,9 Hz)

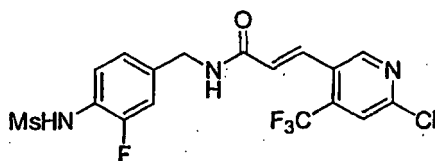
Etapa 3: Síntesis de 3-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

Se hizo reaccionar sal HCl de N-(4-aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (123 mg, 0,40 mmol) con ácido 3-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (105 mg, 1,0 equiv.) para dar 3-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (136 mg, 73,3 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 3/2).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,70 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,46 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,14 (s a, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,49 (s, 1H), 3,27 (s, 3H)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 476

#### Ejemplo 53: 3-(6-Cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida



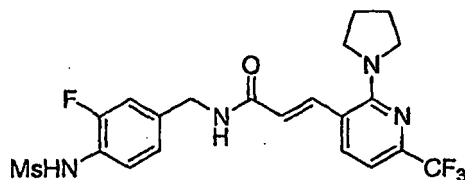
Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (56 mg, 0,22 mmol) con ácido 3-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (54 mg, 1,0 equiv.) para dar 3-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (66 mg, 65,7 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 3/2).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,69 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,54 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,53 (s a, 1H), 6,46 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,13 (s a, 1H), 4,56 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,03 (s, 3H)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 452

#### Ejemplo 54: Falta

#### Ejemplo 55: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

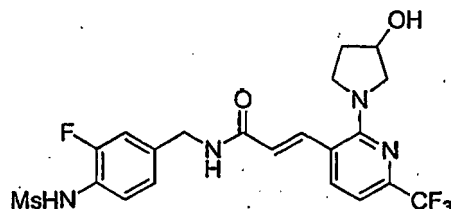


A una suspensión de 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (40 mg, 0,088 mmol) en pirrolidina (0,4 ml) se le añadió DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas a  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó dos veces con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto del título (40 mg, 93 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,95 (s, 1H), 8,72 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,43 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 3,48-3,41 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 1,88-1,86 (m, 4H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 487**Ejemplo 56: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

5

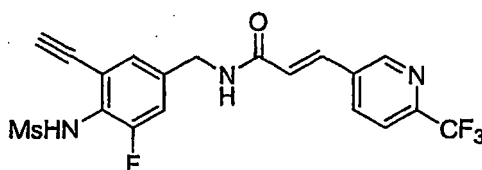


A una suspensión de 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (40 mg, 0,088 mmol) en pirrolidin-3-ol (0,4 ml) se le añadió DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó dos veces con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto del título (40 mg, 91 %).

10

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,72 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,12-7,08 (m, 2H), 4,98 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,37 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,31 (s, 1H, a), 3,74-3,64 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 2H)

15

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 503**Ejemplo 57: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

20

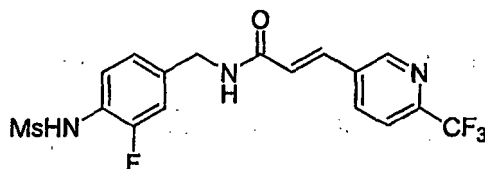
Se hizo reaccionar sal HCl de N-(4-aminometil-5-etínil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (137 mg, 0,49 mmol) con ácido 3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (107 mg, 1,0 equiv.) para dar N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (105 mg, 48,5 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

25

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,44 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,25 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,33 (s, 1H), 3,02 (s, 3H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 442

30

**Ejemplo 58: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

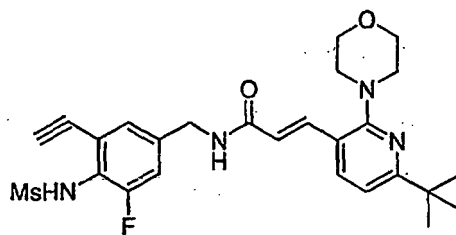
35

Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (59 mg, 0,23 mmol) con ácido 3-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (50 mg, 1,0 equiv.) para dar 3-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (47 mg, 49,0 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 4/5).

40

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,00 (s, 3H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 418**Ejemplo 59: 3-(6-terc-Butil-2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



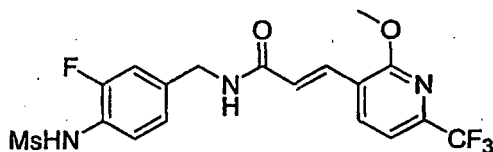
Etapa 1: Síntesis de ácido 3-(6-terc-butil-2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrílico

- 5 Se disolvió éster metílico del ácido 3-(6-terc-butil-2-cloro-piridin-3-il)-acrílico (0,28  $\mu$ g, 1,11 mmol) se disolvió en DMF, y se añadieron por etapas morfolina (0,15 ml),  $\text{NEt}_3$  (0,31 ml) y reactivo de paladio (48 mg), y después la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 8/1) para dar éster metílico del ácido 3-(6-terc-butil-2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrílico (76
- 10 mg, 0,25 mmol, 22,5 %). El éster metílico se disolvió en 1,4-dioxano, se trató con agua y KOH, se agitó y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y después se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N, y después se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-(6-terc-butil-2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrílico (67 mg, 92 %).
- 15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,88 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,87 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 1,33 (s, 9H)

Etapa 2: Síntesis de 3-(6-terc-butil-2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

- 20 Se hizo reaccionar sal HCl de N-(4-aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (59 mg, 0,23 mmol) con ácido 3-(6-terc-butil-2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acrílico (67 mg) para dar 3-(6-terc-butil-2-morfolin-4-il-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (60 mg, 92 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 3/2).
- 25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,78 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,61 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,41 (s a, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 5,91 (s a, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,86 (m, 4H), 3,48 (s, 1H), 3,29 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 1,32 (s, 9H)
- ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 515

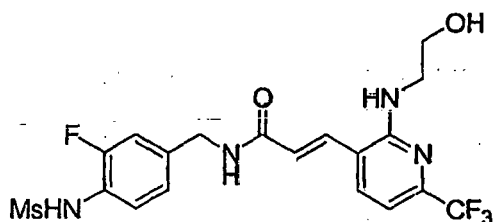
30 **Ejemplo 60: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



- 35 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 42 (etapa 1).

- Se hizo reaccionar 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (40 mg, 0,088 mmol) con  $\text{NaOCH}_3$  al 30 % en  $\text{CH}_3\text{OH}$  para dar el compuesto del título (39 mg, 98 %).
- 40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,82 (s, 1H, a), 8,17 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,00 (s, 3H), 3,00 (s, 3H)
- ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 448

45 **Ejemplo 61: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 56 (etapa 1).

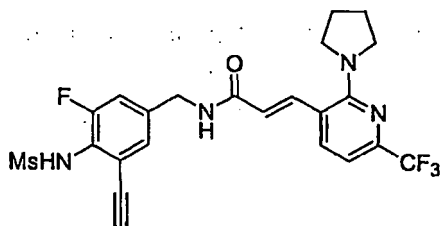
5 Se hizo reaccionar 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonil-amino-bencil)-acrilamida (40 mg, 0,088 mmol) con 2-aminoetanol (exceso) para dar el compuesto del título (10 mg, 24 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,68 (s, 1H), 4,40 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H).

10 ESI [M+H]<sup>+</sup>: 477

**Ejemplo 62: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonil-amino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

15



Etapa 1: Ácido 3-(2-Pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

20 A una suspensión de ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,397 mmol) en pirrolidina (1,0 ml) se le añadió DMF (1,0 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó dos veces con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna para producir el ácido 3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 91 %).

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,21 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,64-3,60 (m, 4H), 1,96-1,92 (m, 4H).

Etapa 2: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonil-amino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

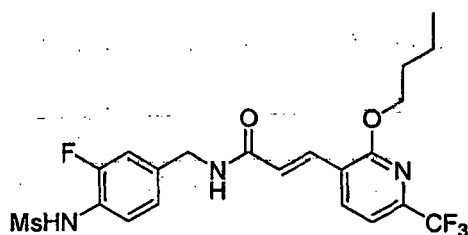
30 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 38 (etapa 6).

35 Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-etínil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (94 mg, 0,327 mmol) con ácido 3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (78 mg, 0,272 mmol) para dar el compuesto del título (110 mg, 80 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,44 (s, 1H), 8,73 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,52 (s, 1H), 4,38 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,51-3,47 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 1,88-1,86 (m, 4H).

40 ESI [M+H]<sup>+</sup>: 511

**Ejemplo 63: 3-(2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metano sulfonil amino-bencil)-acrilamida**

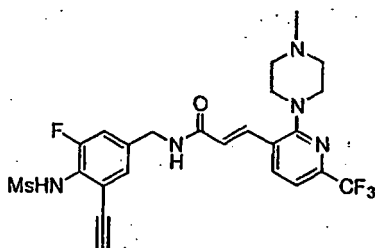


A una suspensión de 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (40 mg, 0,088 mmol) en 1-butanol (0,5 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (5 equiv.). La mezcla se agitó durante 12 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó dos veces con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se recrystalizó en  $CH_2Cl_2/n$ -hexano para dar el compuesto del título (40 mg, 93 %).

$^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,54 (s, 1H), 8,83 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,42-4,38 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 0,94 (d, 3H, J = 7,5 Hz).

ESI  $[M+H]^+$ : 490

#### Ejemplo 64: N-(3-Etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida

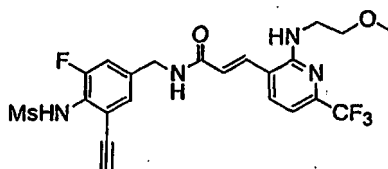


Se hizo reaccionar 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (70 mg, 0,057 mmol) con N-metilpiperazina (30  $\mu$ l) como en el ejemplo 46 para dar el compuesto del título (13 mg, 15 %) después de la recrystalización con Hex/EtOAc.

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,75 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,44 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,12 (t, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,48 (s, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

ESI  $[M+H]^+$ : 540

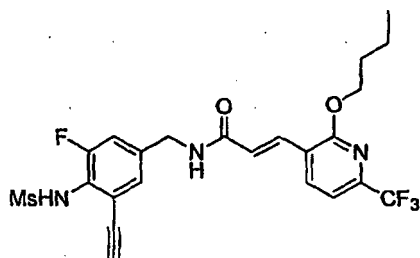
#### Ejemplo 65: N-(3-Etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida



Una mezcla de 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (30 mg, 0,28 mmol) y 2-metoxietilamina (100  $\mu$ l) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se acidificó con una solución 2 N de HCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3) para dar el compuesto del título (4,0 mg, 12 %).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,65 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,33 (t, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,47 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,71 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

ESI  $[M+H]^+$ : 515

**Ejemplo 66: 3-(2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

5

Etapa 1: Ácido 3-(2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

A una suspensión de ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (40 mg, 0,158 mmol) y 1-butanol (0,029 ml, 0,316 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (19 mg, 0,47 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El residuo se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna para dar ácido 3-(2-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (21 mg, 92 %).

10

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,49 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H), 1,00 (t 3H, J = 7,5 Hz),

15

Etapa 2: 3-(2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 38 (etapa 6).

20

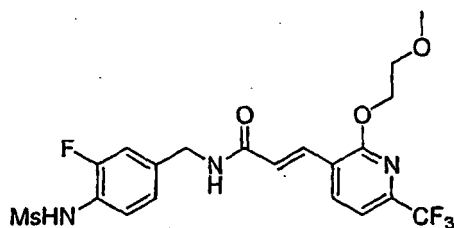
Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (25 mg, 0,087 mmol) con ácido 3-(2-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (21 mg, 0,73 mmol) para dar el compuesto del título (24 mg, 54 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,44 (s, 1H), 8,85 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,50 (s, 1H), 4,42-4,37 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 0,94 (d, 3H, J = 7,5 Hz).

25

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 514**Ejemplo 67: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

30



El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 63 (etapa 1).

35

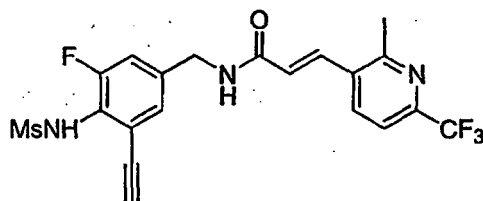
Se hizo reaccionar 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (70 mg, 0,155 mmol) con metoxietanol para dar el compuesto del título (50 mg, 66 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,54 (s, 1H), 8,82 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,52 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,74 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 3,31 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).

40

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 492**Ejemplo 68: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilaminobencil)-3-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)acrilamida**

45



Etapa 1: Síntesis de N-metoxi-N-metil-2-metil-6-trifluorometil-3-piridinacarboxamida

5 A una solución de ácido 2-metil-6-trifluorometilnicotínico (500 mg, 2,44 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (285 mg, 2,92 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadieron N-metilmorfolina (0,32 ml, 2,92 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida (EDC, 560 mg, 2,92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se lavó con HCl 1 N y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar N-metoxi-N-metil-2-metil-6-trifluorometil-3-piridinacarboxamida de forma cuantitativa en forma de un aceite. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,44 (s a, 3H), 3,39 (s a, 1H), 2,63 (s, 3H)

15 Etapa 2: Síntesis de 2-metil-6-trifluorometil-3-piridinacarboxaldehído

A una solución enfriada (-78 °C) de N-metoxi-N-metil-2-metil-6-trifluorometil-3-piridinacarboxamida (615 mg, 2,48 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (LAH, 1 N/THF, 1,23 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se calentó a -10 °C. Después de una agitación adicional durante 30 minutos, la mezcla se inactivó con una solución saturada de hidrógeno sulfato potásico (1 ml) y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-metil-6-trifluorometil-3-piridinacarboxaldehído de forma cuantitativa en forma de un aceite. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,40 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,61 (s, 3H)

25

Etapa 3: Síntesis de ácido 3-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)acrilico

A una solución de 2-metil-6-trifluorometil-3-piridinacarboxaldehído (440 mg, 2,32 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (855 mg, 2,56 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos = 1/4) para dar éster metílico del ácido 3-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)acrilico (376 mg, 65,9 %) en forma de una mezcla de isómeros cis y trans (cis/trans = 1/10). A una solución del éster (376 mg, 1,53 mmol) en THF (5 ml) se le añadió LiOH 1 N (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y agua. Después, la capa acuosa se separó, se acidificó a pH 4 con HCl 3 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por recristalización en EtOAc/hexanos para dar ácido 3-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)acrilico (isómero trans, 200 mg, 56,4 %) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05~7,97 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 2,75 (s, 3H).

40

Etapa 5: Síntesis de N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilaminobencil)-3-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)acrilamida

A una suspensión de clorhidrato de 3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (73 mg, 0,26 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N-metilmorfolina (43 µl, 0,39 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadieron ácido 3-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)acrilico (60 mg, 0,26 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMTMM, 73 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por recristalización en EtOAc/hexano para dar N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilaminobencil)-3-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)acrilamida (89 mg, 75,5 %) en forma de un sólido.

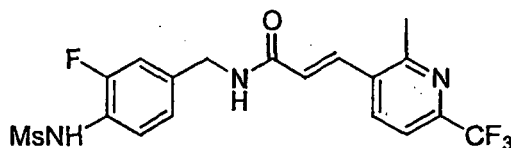
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, J = 10,5, 1,8 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,18 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 456

55

**Ejemplo 69: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilaminobencil)-3-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)acrilamida**





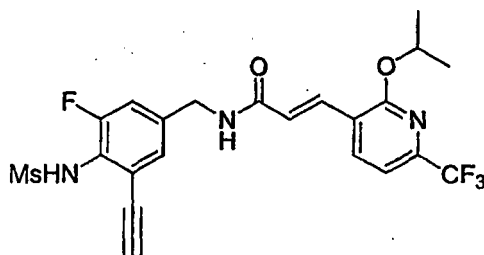
Etapa 1: Síntesis de N-(3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencil)-3-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)acrilamida

- 5 A una suspensión de clorhidrato de 3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencilamina (67 mg, 0,26 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N-metilmorfolina (43  $\mu$ l, 0,39 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadieron ácido 3-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)acrílico (60 mg, 0,26 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMTMM, 73 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por recristalización en EtOAc/hexano para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilaminobencil)-3-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)acrilamida (66 mg, 58,8 %) en forma de un sólido.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95~7,88 (m, 2H), 7,56~7,51 (m, 2H), 7,18~7,11 (m, 2H), 6,51 (s a, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,07 (t a, 1H), 4,57 (d, 2H, J = 6 Hz), 3,03 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)

- 15 ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 432

**Ejemplo 70: 3-(2-Isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



20

Etapa 1: Síntesis de ácido 3-(2-isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

- 25 Se puso NaH al 60 % (24 mg, 3,0 equiv.) en un matraz y se añadió en jeringa 2-propanol (30  $\mu$ l) en DMF (1 ml), se agitó un momento, y finalmente se añadió ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-4-il-piridin-3-il)-acrílico (50 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Después de que la reacción se completara a través de la comprobación por TLC, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para dar un ácido 3-(2-isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico en bruto (23 mg, 42 %).

- 30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,71 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 5,49 (m, 1H), 1,43 (m, 6H)

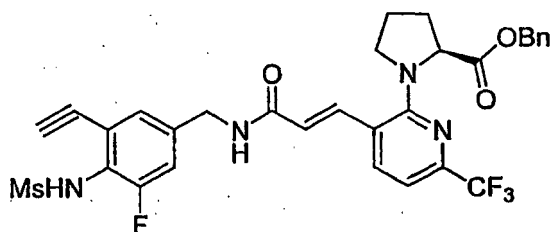
Etapa 2: Síntesis de 3-(2-isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

- 35 Se hizo reaccionar sal HCl de N-(4-aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (23 mg, 0,084 mmol) con ácido 3-(2-isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (23 mg) para dar 3-(2-isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (19 mg, 45 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 3/2).

- 40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,73 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,44 (s, 1H), 6,12 (s a, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,47 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,43 (m, 6H)  
ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 500

**Ejemplo 71: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-benciloxicarbonil-pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

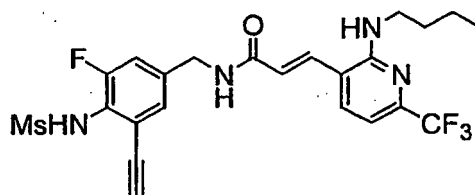
45



Se puso clorhidrato del éster bencílico de L-prolina (96 mg, 2,0 equiv.) en DMF en un matraz y se añadió  $K_2CO_3$  (132 mg, 2,0 equiv.), se agitó durante un momento y se añadió ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-4-il-piridin-3-il)-acrílico (50 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Después de que la reacción se completara a través de la comprobación por TLC, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución 1 N de HCl. La capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para dar un éster bencílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-il-pirrolidin-2-il-carboxílico en bruto (45 mg). Se hizo reaccionar N-(4-Aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (30 mg, 0,11 mmol) con éster bencílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-il-pirrolidin-2-il-carboxílico (45 mg) para dar éster bencílico del ácido 1-{3-[2-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencilcarbamoil)-vinil]-6-trifluorometil-piridin-2-il}-pirrolidin-2-il-carboxílico (3,2 mg, 4,5 %) después de la purificación por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH = 10/1).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,81 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,67 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 6,92 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,09 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,48 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,02 (m, 3H)

**Ejemplo 72: 3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

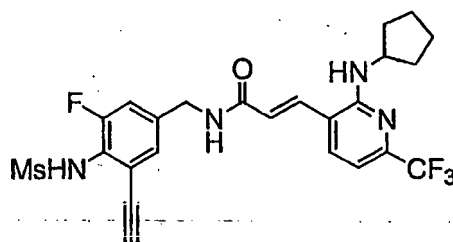


Se hizo reaccionar 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (30 mg, 0,057 mmol) con n-butilamina (500  $\mu$ l) como en el ejemplo 65 para dar el compuesto del título (3,6 mg, 12 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 1/1).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,66 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 1,8 y 10,8 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,64 (s, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,24 (t, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,48 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,50 (m, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

ESI  $[M+H]^+$ : 513

**Ejemplo 73: 3-(2-Ciclopentilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

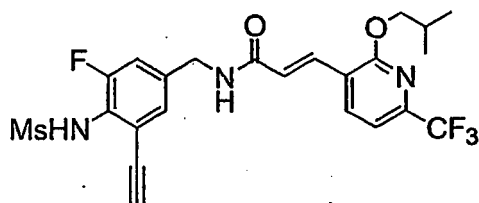


Se hizo reaccionar 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (30 mg, 0,057 mmol) con ciclopentilamina (500  $\mu$ l) como en el ejemplo 65 para dar el compuesto del título (2,5 mg, 8 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,65 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 2,1 y 10,8 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,46 (s, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,07 (t, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,53 (d, 2H, J =

6,3 Hz), 4,41 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,70-1,30 (m, 6H).  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 525

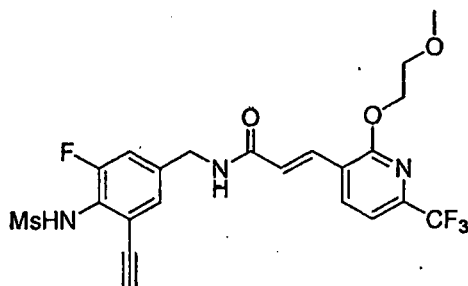
5 **Ejemplo 74: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



10 Una mezcla de 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (50 mg, 0,11 mmol), 2-metil-1-propanol (20  $\mu$ l, 0,22 mmol) y NaH al 60 % (13 mg, 0,33 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se acidificó con una solución 2 N de HCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 1/2) para dar el compuesto del título (12 mg, 40 %).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,97 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,83 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J = 1,8 y 10,5 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,64 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,04 (d, 6H, J = 6,6 Hz).  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 514

20 **Ejemplo 75: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



25 **Etapa 1: Ácido 3-[2-(2-Metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 66 (etapa 1).

30 Se hizo reaccionar ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (86,6 mg, 0,344 mmol) con metoxietanol para dar ácido 3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (100 mg, 99 %).

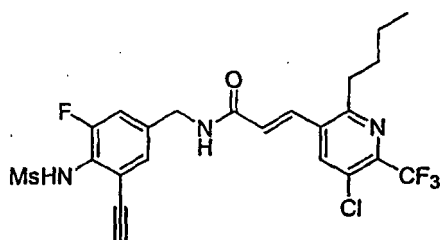
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,66-4,63 (m, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,47 (s, 3H).

35 **Etapa 2: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 38 (etapa 6).

40 Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-etínil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (45 mg, 0,156 mmol) con ácido 3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (38 mg, 0,13 mmol) para dar el compuesto del título (47 mg, 70 %).

45 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,44 (s, 1H), 8,85 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,54-4,51 (m, 2H), 4,40 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,97 (s, 1H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,07 (s, 3H).  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 516

**Ejemplo 76: 3-(2-Butil-5-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

5

Etapa 1: Ácido 3-(2-Butil-5-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

A una suspensión de ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (78 mg, 0,31 mmol) en THF (2 ml) se le añadió gota a gota n-butil-litio 2,5 M (2 equiv.) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El residuo se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna para dar ácido 3-(2-butil-5-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (14 mg, 17 %).

10

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,51 (s, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 2,79-2,66 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 7,5 Hz),

15

Etapa 2: 3-(2-Butil-5-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 38 (etapa 6).

20

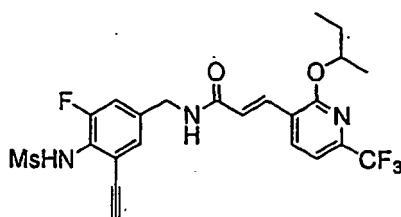
Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (13 mg, 0,044 mmol) con ácido 3-(2-butil-5-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (14 mg, 0,036 mmol) para dar el compuesto del título (18 mg, 86 %).

25

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,45 (s, 1H), 8,92 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,30-7,29 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,52 (s, 1H), 4,41 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,80-2,75 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 532

30

**Ejemplo 77: 3-(2-sec-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

35

Etapa 1: Ácido 3-(2-sec-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

Se añadieron 2-butanol (70,1 mg, 0,945 mmol) e hidruro sódico (70 mg, 1,8 mmol) en DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después a la mezcla de reacción se le añadió ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (67 mg, 0,266 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1) para dar el producto del título (52 mg).

40

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,89 (d, 1H, J = 7,2), 7,86 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 5,35 (h, 1H, J = 6,0 Hz), 1,79 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 1,02 (m, 3H)

45

Etapa 2: 3-(2-sec-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

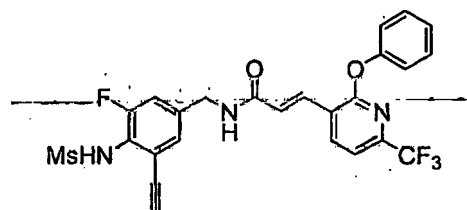
Se hizo reaccionar sal HCl de N-(4-aminometil-2-etenil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (35 mg, 0,13 mmol) con ácido 3-(2-sec-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (22 mg) para dar el compuesto del título (10 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,75 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 7,27 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz), 7,21 (m, 3H), 6,73 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 6,44 (s, 1H), 6,11 (t, 1H), 5,33 (h, 1H,  $J = 6,3$  Hz), 4,53 (d, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 3,48 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,37 (d, 3H,  $H=6,0$  Hz), 0,98 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 514

5

**Ejemplo 78: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



10

**Etapas 1: Ácido 3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico**

Se añadieron fenol (57 mg, 0,60 mmol) e hidruro sódico (32 mg, 0,8 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, y después a la mezcla de reacción se le añadió ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 1/1) para dar el producto del título (15 mg).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz), 8,04 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,43 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 6,79 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz)

20

**Etapas 2: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

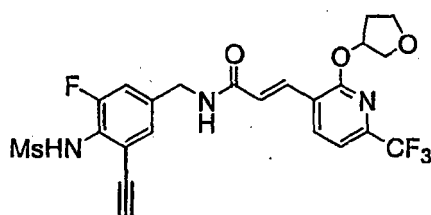
Se hizo reaccionar sal HCl de N-(4-aminometil-2-etenil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (35 mg, 0,13 mmol) con ácido 3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (17 mg) para dar el compuesto del título (22 mg, 75 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,90 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,80 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 7,33 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,80 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 6,45 (s, 1H), 6,37 (t, 1H), 4,43 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 3,32 (s, 1H), 3,22 (s, 3H)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 534

30

**Ejemplo 79: 3-[2-(Tetrahydro-furan-3-iloxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



35

Se hizo reaccionar 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (50 mg, 0,11 mmol) y 3-hidroxitetrahydrofurano (18  $\mu\text{l}$ , 0,22 mmol) como en el ejemplo 72 para dar el compuesto del título (23 mg, 21 %).

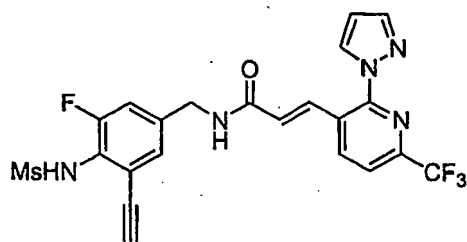
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,85 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,71 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz), 7,30 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,29 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H,  $J = 2,1$  y  $10,8$  Hz), 6,77 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz), 6,51 (s, 1H), 6,41 (t, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,52 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,05 (m, 3H), 3,91 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,30 (m, 1H).

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 528

40

**Ejemplo 80: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-pirazol-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

45



Etapa 1: Ácido 3-(5-cloro-2-pirazol-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

- 5 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 66 (etapa 1).

Se hizo reaccionar ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,397 mmol) con pirazol para dar ácido 3-(5-cloro-2-pirazol-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 99 %).

- 10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,59 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,52 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 15,9 Hz).

Etapa 2: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida

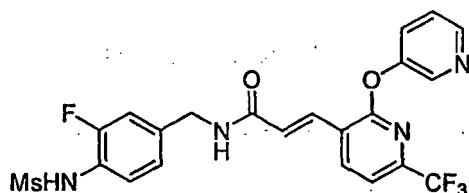
- 15 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en ejemplo 38 (etapa 6).

Se hizo reaccionar sal HCl N-(4-aminometil-2-etínil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (8,5 mg, 0,029 mmol) con ácido 3-(5-cloro-2-pirazol-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (7 mg, 0,025 mmol) para dar el compuesto del título (9 mg, 70 %).

- 20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,47 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,59-6,49 (m, 3H), 6,38 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,46 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,44 (s, 1H), 3,24 (s, 3H)  
ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 534

25

**Ejemplo 81: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(piridin-3-iloxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



30

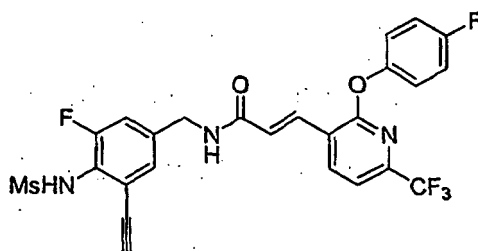
Se añadieron 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (48 mg, 0,11 mmol), 3-hidroxipiridina (97 mg) y carbonato potásico (421 mg) en 40 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y agua (30 ml). Una capa orgánica combinada se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml x 4) y salmuera (40 ml), se secó con  $\text{MgSO}_4$  y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1/4) para producir el compuesto del título (46 mg, 82 %).

35

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, acetona  $d_6$ ):  $\delta$  8,53 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,45 (dd, 1H, J = 4,5, 1,2 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,00 (t a, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,71 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,44 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,98 (s, 3H).

40

**Ejemplo 82: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



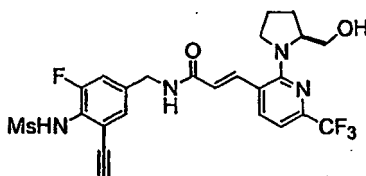
Etapa 1: Ácido 3-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico

- 5 Se añadieron 4-fluoro-fenol (116 mg, 1,03 mmol) e hidruro sódico (53 mg, 1,3 mmol) en DMF (7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después a la mezcla de reacción se le añadió ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (132 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 1/1) para dar el producto del título (57 mg).
- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,08 (m, 3H), 6,73 (d, 1H, J = 15,9 Hz)

Etapa 2: N-(3-Etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida

- 15 Se hizo reaccionar sal HCl de N-(4-aminometil-2-etenil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida (32 mg, 0,13 mmol) con ácido 3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (25 mg) para dar el compuesto del título (42 mg, 67 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).
- <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,03 (m, 4H), 6,79 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,64 (t a, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,41 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,37 (s, 1H), 3,16 (s, 3H)
- 20

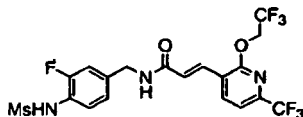
**Ejemplo 83: N-(3-Etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



- 25 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etenil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (17 mg, 0,06 mmol) con ácido 2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (19 mg, 0,06 mmol) para dar el compuesto del título (15 mg, 46 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).
- 30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,68 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,20 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,05 (s a, 1H), 4,52 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 3,79 (m, 6H), 3,41 (m, 3H), 3,27 (s, 3H).

**Ejemplo 84: N-(3-Etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

- 35 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etenil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (69 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (78 mg, 0,26 mmol) para dar el compuesto del título (73 mg, 54 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1:1).
- 40 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,20 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,41 (s, 1H), 6,03 (s a, 1H), 4,90 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,55 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,89 (s, 1H), 3,26 (s, 3H),

**Ejemplo 87: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

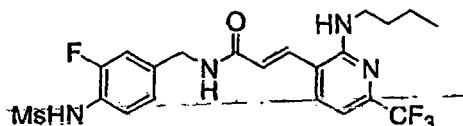
5

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (41 mg, 0,16 mmol) con ácido 2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il-acrílico (50 mg, 0,16 mmol) para dar el compuesto del título (53 mg, 64 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1,1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 7,42 Hz), 7,15 (m, 2H), 6,78 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 6,50 (s a, 1H), 6,03 (s a, 1H), 4,90 (c, 2H, J = 7,8 Hz), 4,57 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,03 (s, 3H),

**Ejemplo 88: 3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

15

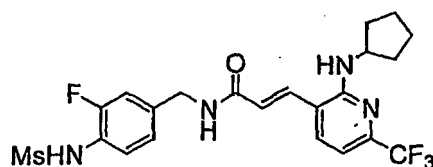


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (53 mg, 0,19 mmol) con ácido 3-(2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (10 mg, 0,036 mmol) para dar el compuesto del título (12 mg, 69 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,10 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,80 (s, 1H), 6,37 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,12 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 4,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,50 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

**Ejemplo 89: 3-(2-Ciclopentilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

25

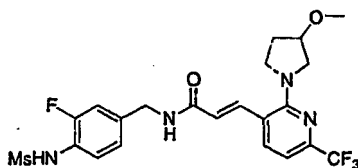


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (53 mg, 0,19 mmol) con ácido 3-(2-ciclopentilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (10 mg, 0,034 mmol) para dar el compuesto del título (6,3 mg, 38 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,56 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,60 (s, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,03 (t, 1H), 4,82 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,56 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,40 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,44 (m, 2H).

**Ejemplo 90: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

40



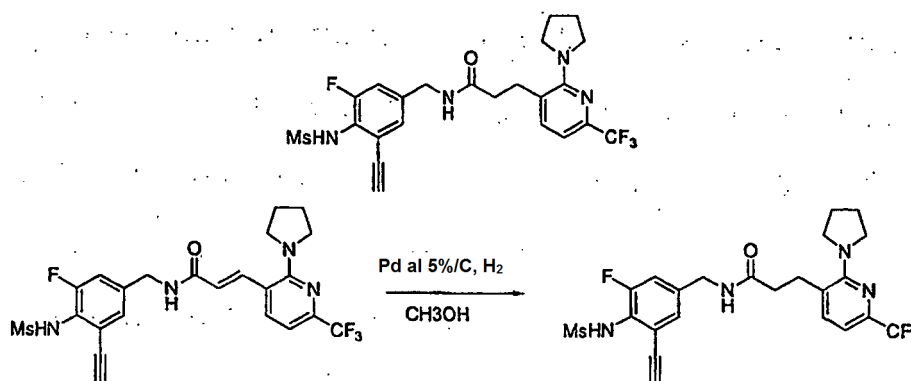
Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (14,5 mg, 0,057 mmol) con ácido 3-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (15 mg, 0,047 mmol) para dar N-(3-fluoro-4-



metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (22 mg, 76 %) después de la purificación por recristalización en n-hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,55 (s, 1H, a), 8,71 (t, 1H, J = 57 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,21-7,10 (m, 2H), 6,44 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,38 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,01 (s, 1H), 3,71-3,16 (m, 7H), 2,99 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 2H).

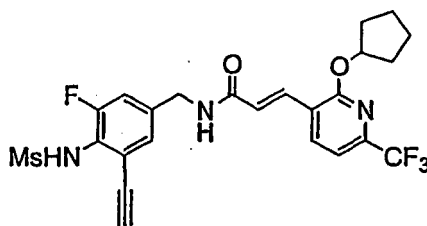
**Ejemplo 91: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propionamida**



A una suspensión de N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (15 mg, 0,029 mmol) en Pd al 5%/C (5 mg) se le añadió CH<sub>3</sub>OH (1,0 ml). La mezcla se purgó tres veces con gas hidrógeno (50 psi (344,74 kPa)) y después se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía para producir la N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propionamida (15 mg, 98 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,12 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H, J = 10,5, 1,8 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,39 (s, 1H), 5,78 (s, 1H, a), 4,27 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,89 (s, 1H), 3,50-3,42 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,05 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,41 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,91-1,86 (m, 4H).

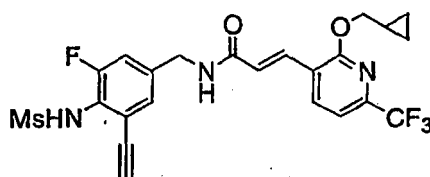
**Ejemplo 92: 3-(2-Ciclopentoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etínil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (41 mg, 0,15 mmol) con ácido 3-(2-ciclopentoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (40 mg, 0,13 mmol) para dar el compuesto del título (50 mg, 73 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,22 (m, 3H), 6,72 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,41 (s, 1H), 6,02 (t, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,48 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,82 (m, 8H).

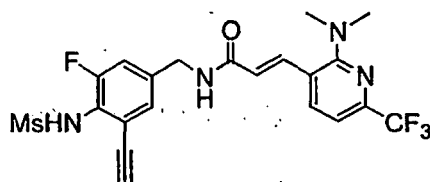
**Ejemplo 93: 3-(2-Ciclopropilmetoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (41 mg, 0,15 mmol) con ácido 3-(2-ciclopropilmetoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (10 mg, 0,036 mmol) para dar el compuesto del título (48 mg, 72 %) después de la cristalización en EtOAc/Hex.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 6,80 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,40 (s, 1H), 6,00 (t, 1H), 4,55 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 4,31 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 3,48 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,39 (m, 1H), 0,63 (m, 2H), 0,40 (m, 2H).

**Ejemplo 94: 3-(2-Dimetilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



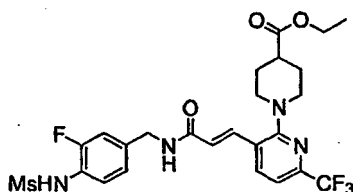
10

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (33 mg, 0,12 mmol) con ácido 3-(2-dimetilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (26 mg, 0,10 mmol) para dar el compuesto del título (42 mg, 87 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,41 (s, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,96 (t, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,46 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,01 (s, 6H).

20

**Ejemplo 95: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



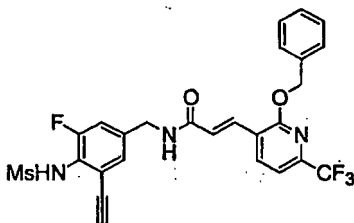
25

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (60 mg, 0,24 mmol) con ácido 3-[2-(4-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (50 mg, 0,16 mmol) para dar el compuesto del título (34 mg, 25 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,54 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,04 (s, 1H), 4,57 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,16 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,72 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,28 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

30

**Ejemplo 96: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-benciloxi 6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



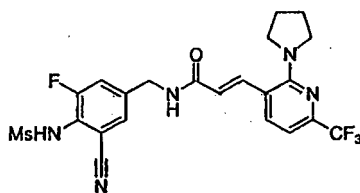
35

Se hizo reaccionar N-(5-Etinil-4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (58 mg, 0,21 mmol) con ácido 3-(2-benciloxi 6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (87 mg, 0,21 mmol) para dar el compuesto del título (75 mg, 66 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,49 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,15 (m, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,39 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,51 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,48 (s, 1H), 3,26 (s, 3H)

40

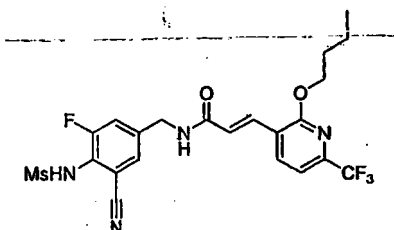
**Ejemplo 97: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



5 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-ciano-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (33 mg, 0,118 mmol) con ácido 3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (33 mg, 0,118 mmol) para dar N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (33 mg, 55 %) después de la purificación por recristalización en Et<sub>2</sub>O.

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 10,07 (s, 1H, a), 8,77 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,76-7,60 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,44 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 3,51-3,34 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 1,88-1,84 (m, 4H).

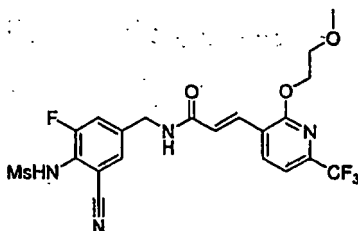
**Ejemplo 98: 3-(2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



15 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-ciano-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (33 mg, 0,118 mmol) con ácido 3-(2-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (34 mg, 0,118 mmol) para dar 3-(2-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (32 mg, 53 %) después de la purificación por recristalización en Et<sub>2</sub>O.

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 10,07 (s, 1H, a), 8,90 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,76-7,51 (m, 4H), 6,93 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,45 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,40 (t 2H, J = 6,3 Hz), 3,10 (s, 3H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 0,94 (t 3H, J = 7,5 Hz).

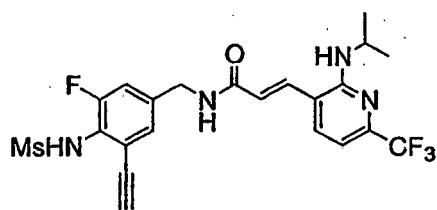
25 **Ejemplo 99: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



30 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-ciano-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (33 mg, 0,118 mmol) con ácido 3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (34 mg, 0,118 mmol) para dar N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (38 mg, 62 %) después de la purificación por recristalización en Et<sub>2</sub>O.

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 10,08 (s, 1H, a), 8,89 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,64-7,53 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,54-4,44 (m, 4H), 3,74 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 3,31 (s, 3H), 3,09 (m, 4H).

**Ejemplo 100: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

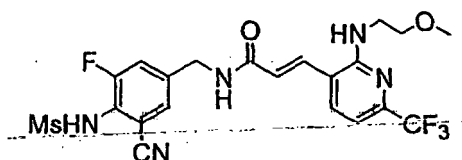


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (58 mg, 0,21 mmol) con ácido 3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (48 mg, 0,18 mmol) para dar el compuesto del título (40 mg, 45 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 3/5).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,40 (s a, 1H), 8,20 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,59 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, J = 2,1 y 10,5 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,01 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,48 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,33 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,25 (d, 6H, J = 6,3 Hz).

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 499

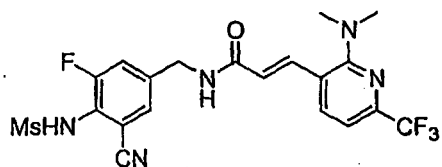
**Ejemplo 101: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-ciano-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (168 mg, 0,60 mmol) con ácido 3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (145 mg, 0,50 mmol) para dar el compuesto del título (189 mg, 73 %) después de la cristalización en MeOH/EtOAc/Hex.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,90 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H, J = 1,8 y 10,2 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,24 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,42 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,52 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

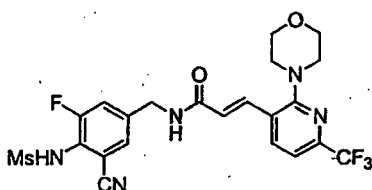
**Ejemplo 102: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-dimetilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-ciano-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (130 mg, 0,46 mmol) con una mezcla (120 mg) de ácido 3-(2-dimetilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico y ácido 3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico para dar N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-dimetilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (59 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1) seguido de recristalización en EtOAc/hexano.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,78 (d, 1H, J = 15 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,49~7,42 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,39~6,34 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 4,59 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,33 (s, 3H), 3,02 (s, 6H)

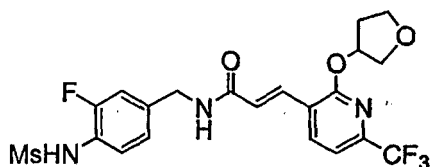
**Ejemplo 103: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-ciano-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (130 mg, 0,46 mmol) con una mezcla (120 mg) de ácido 3-(2-dimetilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico y ácido 3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico para dar N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (7 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1) seguido de recristalización en EtOAc/hexano.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,42~7,38 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,75 (t, 1H, J = 6 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,56 (d, 2H, J = 6 Hz), 3,85~3,82 (m, 4H), 3,35~3,32 (m, 4H), 3,23 (s, 3H)

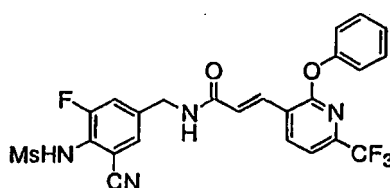
**Ejemplo 104: 3-[2-(Tetrahydro-furan-3-iloxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (76 mg, 0,30 mmol) con ácido 3-[2-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (60 mg, 0,20 mmol) para dar el compuesto del título (70 mg, 70 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,13 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,46 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 5,76 (m, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,05 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (m, 1H).

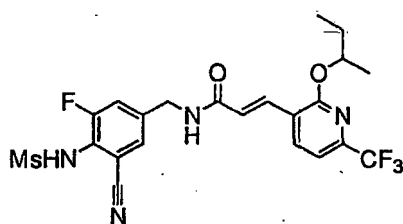
**Ejemplo 105: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-ciano-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (48,5 mg, 0,173 mmol) con NMM (0,07 ml), DMTMM (55 mg) y ácido 3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (50 mg, 0,16 mmol) para dar el compuesto del título (66 mg, 76 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,20 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,45 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,47 (s, 2H), 3,05 (s, 3H)

**Ejemplo 106: 3-(2-sec-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

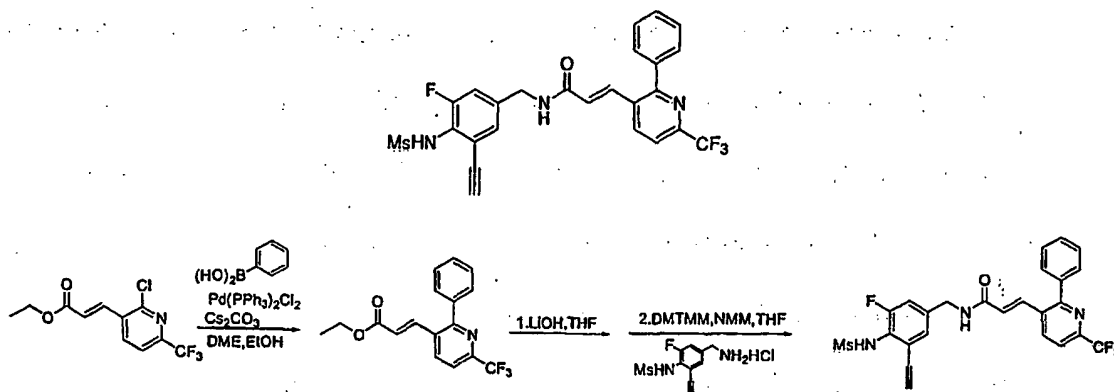


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-ciano-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (46,1 mg, 0,165 mmol) con NMM (0,2 ml), DMTMM (60,1 mg) y ácido 3-(2-sec-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (43 mg, 0,15 mmol) para dar el compuesto del título (57 mg, 75 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,02 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,52 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H, J = 0,75 y 9,9 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 15,9 Hz), m, 2H), 5,27 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,33 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 515

### Ejemplo 107: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida



Etapas 1: Síntesis de éster etílico del ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

Se cargó un vial para microondas con éster etílico del ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,376 mmol), ácido fenilborónico (2 equiv.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3 equiv.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,08 equiv.), DME (1 ml) y etanol (0,25 ml). El vial se irradió en un sintetizador para microondas a 140 °C durante 20 min. El contenido del vial se filtró a través de una capa de celite, que se lavó vigorosamente con metanol. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar éster etílico del ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (96 mg, 80 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 3H), 6,45 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 4,21 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,26 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Etapas 2: Síntesis de N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

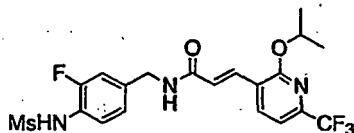
A una suspensión de éster etílico del ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (20 mg, 0,062 mmol) en THF (1 ml) se le añadió una solución acuosa de LiOH 0,5 N (0,3 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El residuo resultante se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$ , después se lavó tres veces con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N a pH 1-2. La solución se extrajo tres veces con cloruro de metileno, después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhid. y se concentró al vacío para dar ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (19 mg, 96 %). A una suspensión de N-(4-aminometil-2-etinil-5-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (21 mg, 0,074 mmol) en THF (3 ml) se le añadió N-metilmorfolina (0,015 ml, 0,148 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, a la cual se le añadieron ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (19 mg, 0,065 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-metilmorfolinio hidrato (DMTMM, 19 mg, 0,068 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por recristalización en  $\text{Et}_2\text{O}$  para dar N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (18 mg, 56 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  9,46 (s, 1H, a), 8,85 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,61-7,54 (m, 5H), 7,45 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,26 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,52 (s, 1H), 4,36 (d, 2H, J

= 5,7 Hz), 3,06 (s, 3H).

**Ejemplo 108: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

5



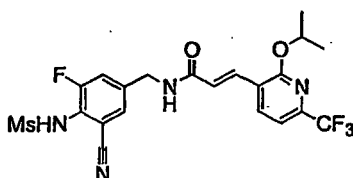
Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (46 mg, 0,18 mmol) con ácido 3-(2-isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (50 mg, 0,18 mmol) para dar el compuesto del título (34 mg, 25 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/1).

10

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,54 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,72 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,51 (s, 1H), 6,03 (s a, 1H), 5,48 (septuplete, 1H, J = 6,0 Hz), 4,57 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,03 (s, 3H), 1,41 (d, 6H, J = 7,2 Hz).

**Ejemplo 109: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

15

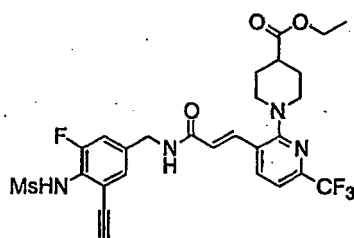


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-ciano-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (51 mg, 0,18 mmol) con ácido 3-(2-isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (50 mg, 0,18 mmol) para dar el compuesto del título (44 mg, 51 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,08 (s a, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,177 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,56 (m, 4H), 7,35 (septuplete, 1H, J = 6,0 Hz), 4,44 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,08 (s, 3H), 1,38 (d, 6H, J = 6,0 Hz)

25

**Ejemplo 110: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metansulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

30



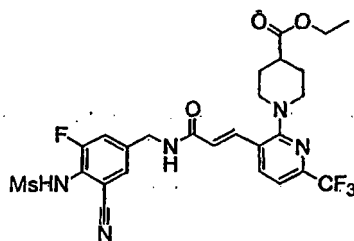
Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etínil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (75 mg, 0,27 mmol) con ácido 3-[2-(4-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (100 mg, 0,27 mmol) para dar el compuesto del título (111 mg, 69 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

35

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,72 (m, 2H), 7,31 (s a, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,45 (d, 2H, J = 15,6 Hz), 6,41 (s a, 1H), 6,00 (s a, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 4,15 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,71 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,27 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

**Ejemplo 111: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metansulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

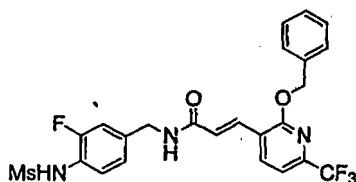
40



5 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-ciano-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (39 mg, 0,14 mmol) con ácido 3-[2-(4-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (52 mg, 0,14 mmol) para dar el compuesto del título (63 mg, 75 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 7,46 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,50 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,44 (s a, 1H), 4,59 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 4,16 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,72 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,28 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

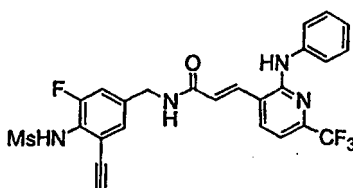
10 **Ejemplo 112: 3-(2-Benciloxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



15 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (21 mg, 0,083 mmol) con ácido 3-(2-benciloxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (35 mg, 0,083 mmol) para dar el compuesto del título (18 mg, 41 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,84 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,49 (m, 3H), 7,35 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,46 (s, 1H), 5,92 (s a, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,54 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,02 (s, 3H)

20 **Ejemplo 113: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

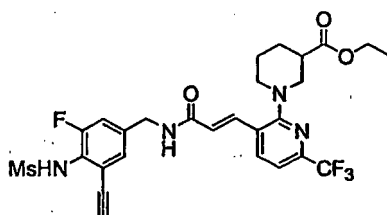


25 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (31 mg, 0,11 mmol) con ácido 3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (19 mg, 0,06 mmol) para dar el compuesto del título (10 mg, 17 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,57 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,43 (m, 5H), 7,23 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,45 (s a, 1H), 6,29 (s a, 1H), 4,34 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,46 (s, 1H), 3,31 (s, 3H),

30

**Ejemplo 114: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metansulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



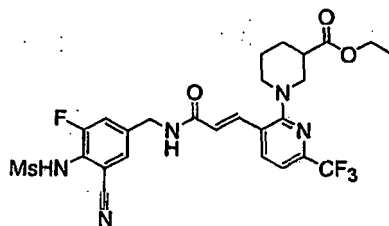
35



Se hizo reaccionar N-(5-etinil-4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (75 mg, 0,27 mmol) con ácido 3-[2-(3-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (100 mg, 0,27 mmol) para dar el compuesto del título (75 mg, 46 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 4/5).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,32 (s a, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,82 (s a, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 6,39 (s, 1H), 4,54 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,10 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,43 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

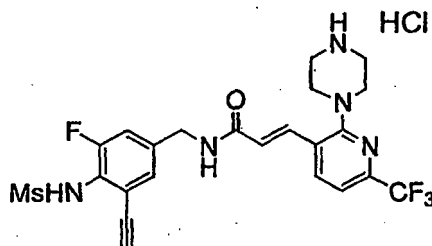
**Ejemplo 115: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metansulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-3-ciano-5-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (23 mg, 0,081 mmol) con ácido 3-[2-(3-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (30 mg, 0,081 mmol) para dar el compuesto del título (35 mg, 72 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,10 (s a, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,63 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,76 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,45 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,03 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 3,72 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,94 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,12 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

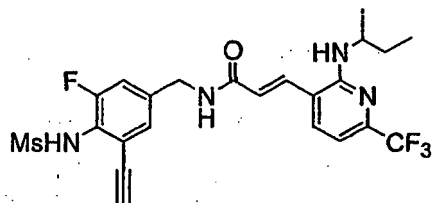
**Ejemplo 116: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metansulfonilamino-bencil)-3-(2-piperaz-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida, sal HCl**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (192 mg, 0,70 mmol) con ácido 3-(2-piperaz-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (230 mg, 0,57 mmol) para dar N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metansulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-Boc-piperaz-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida. La acrilamida se trató con HCl 4 M en dioxano para dar el compuesto del título (90 mg, 28 %) después de la purificación usando MeOH.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>): δ 9,57 (s a, 2H), 9,08 (s, 1H), 8,75 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 2,1 y 10,2 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,37 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,68 (s, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 3,03 (s, 3H).

**Ejemplo 117: 3-(2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metansulfonilamino-bencil)-acrilamida**



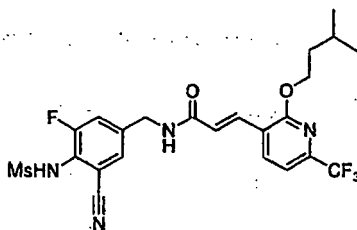
Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (84 mg, 0,30 mmol) con ácido 3-(2-sec-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,24 mmol) para dar el compuesto del título (75 mg, 63 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>): δ 9,40 (s a, 1H), 8,71 (t, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 15,3

Hz), 7,26 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,38 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 514

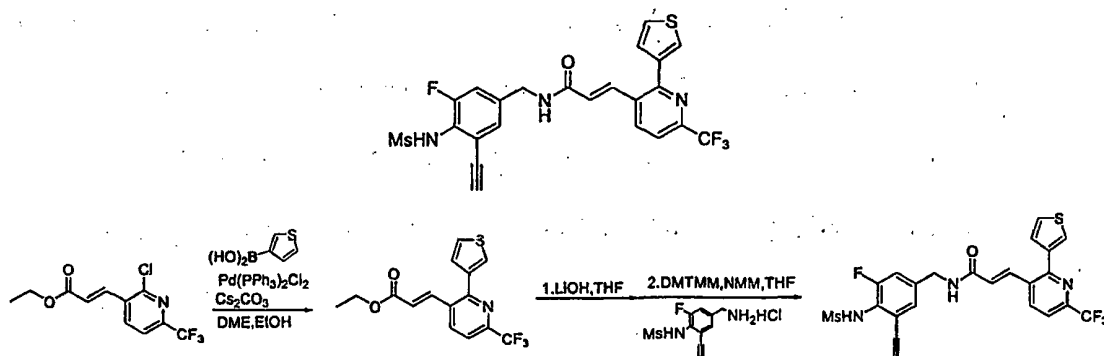
5 **Ejemplo 118: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metil-butoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



10 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-ciano-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (17,3 mg, 0,062 mmol) con ácido 3-[2-(3-metil-butoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilico (15,7 mg, 0,052 mmol) para dar N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (22 mg, 80 %) después de la purificación por cromatografía (Hex/EtOAc = 1/2).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 10,08 (s, 1H, a), 8,83 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,59-7,45 (m, 4H), 6,86 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,49-4,35 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,73-1,60 (m, 3H), 0,87 (d, 6H, J = 6,0 Hz).

**Ejemplo 119: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-tien-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



20

Etapa 1: Síntesis de éster etílico del ácido 3-(2-tien-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico

25 Se obtuvo éster etílico del ácido 3-(2-Tien-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (etapa 1).

Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (100 mg, 0,357 mmol) con ácido 3-tienil borónico (2 equiv.) para dar éster etílico del ácido 3-(2-tien-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (80 mg, 68 %).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (d 1H, J = 6,0 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 2,7, 1,2 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 4,8, 1,2 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 5,4, 3,0 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,24 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

35 Etapa 2: Síntesis de N-(3-etenil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-tien-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

Se obtuvo N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-tiofen-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (etapa 2).

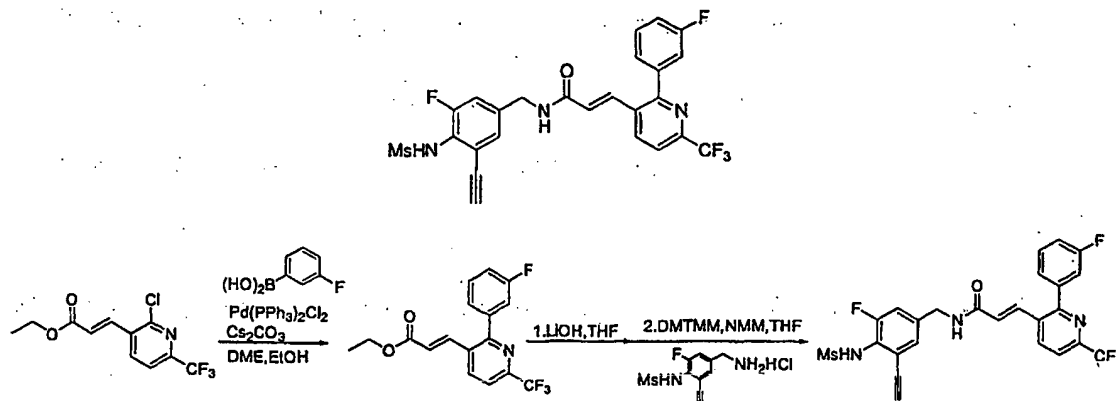
40 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etenil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (19 mg, 0,068 mmol) con ácido 3-(2-tien-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (17 mg, 0,057 mmol) para dar N-(3-etenil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-tien-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (12 mg, 34 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,39 (s, 1H, a), 8,80 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 4,8, 2,7 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,23

(s, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,45 (s, 1H), 4,33 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,00 (s, 3H).

**Ejemplo 120: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

5



Etapa 1: Síntesis de éster etílico del ácido 3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilico

10 Se obtuvo éster etílico del ácido 3-[2-(3-Fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilico de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (etapa 1).

Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-2-il)-acrilico (110 mg, 0,393 mmol) con ácido 3-fluorofenil borónico (2 equiv.) para dar éster etílico del ácido 3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilico (70 mg, 53 %).

15

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,13 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 1H), 6,50 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,26 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

20 Etapa 2: Síntesis de N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida

Se obtuvo N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (etapa 2).

25

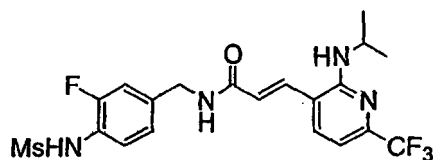
Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (71,45 mg, 0,255 mmol) con ácido 3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilico (53 mg, 0,170 mmol) para dar N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (52 mg, 57 %).

30

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,45 (s, 1H, a), 8,86 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,51 (s, 1H), 4,36 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,06 (s, 3H).

**Ejemplo 121: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

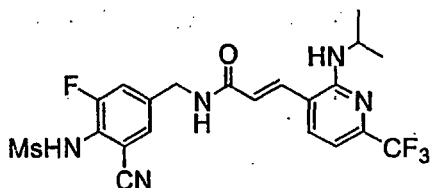
35



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (95 mg, 0,37 mmol) con ácido 3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (84 mg, 0,31 mmol) para dar el compuesto del título (125 mg, 84 %) después de la purificación por cristalización en cloruro de metileno.

40

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,55 (s a, 1H), 8,72 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 2,1 y 11,4 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,21 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

**Ejemplo 122: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

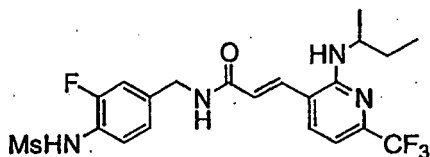
5

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-ciano-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (104 mg, 0,37 mmol) con ácido 3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (84 mg, 0,31 mmol) para dar el compuesto del título (115 mg, 74 %) después de la purificación por cristalización en cloruro de metileno.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,1 (s a, 1H), 8,79 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,63 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,21 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, J = 6,6 Hz).  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 500

**Ejemplo 123: 3-(2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

15

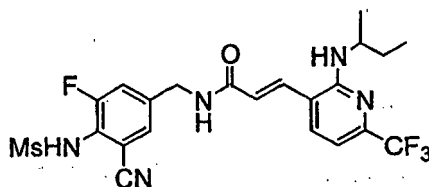


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (325 mg, 1,27 mmol) con ácido 3-(2-sec-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (306 mg, 1,06 mmol) para dar el compuesto del título (490 mg, 95 %) después de la purificación por cristalización en éter.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s a, 1H), 8,70 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 1,5 y 11,4 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,07 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,5 Hz).  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 489

**Ejemplo 124: 3-(2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

30

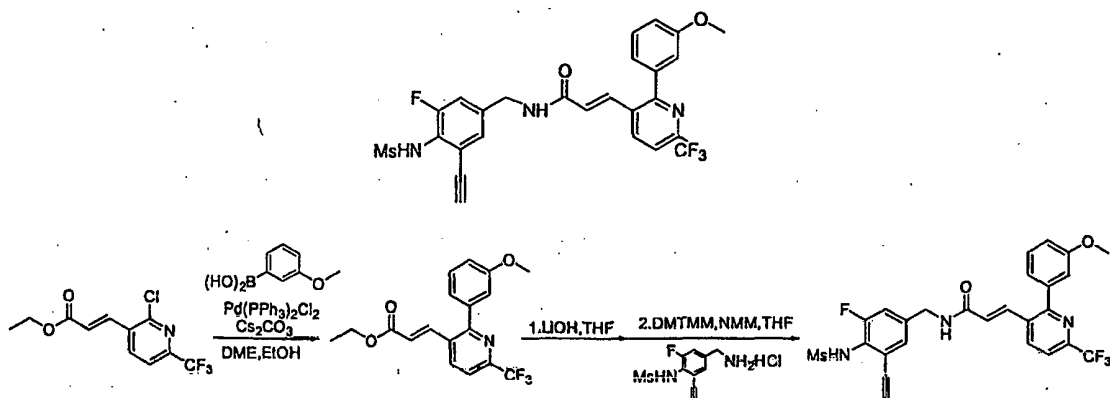


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-ciano-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (104 mg, 0,37 mmol) con ácido 3-(2-sec-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,34 mmol) para dar el compuesto del título (130 mg, 74 %) después de la purificación por cristalización en éter.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,1 (s a, 1H), 8,77 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,63 (m, 3H), 6,94 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,55 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,07 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,5 Hz).  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 514

40

**Ejemplo 125: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



Etapa 1: Síntesis de éster etílico del ácido 3-[2-(3-metoxi-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilico

- 5 Se obtuvo éster etílico del ácido 3-[2-(3-Metoxi-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilico de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (etapa 1).

Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (103 mg, 0,368 mmol) con ácido 3-metoxi fenil borónico (2 equiv.) para dar éster etílico del ácido 3-[2-(3-metoxi-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilico (70 mg, 54 %).

- 10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,51-7,12 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,47 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,25 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,85 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

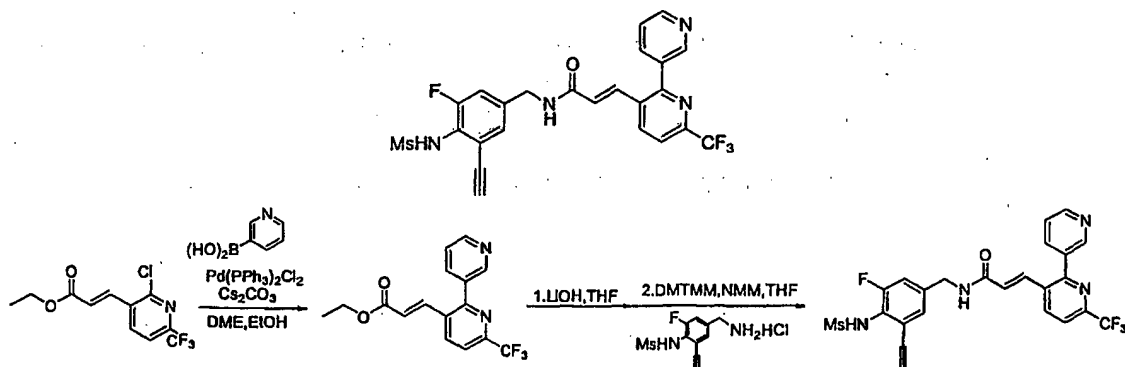
- 15 Etapa 2: Síntesis de N-(3-etinil-5-fluoro-4-metasulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida

Se obtuvo N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metasulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (etapa 2).

- 20 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (15,6 mg, 0,056 mmol) con ácido 3-[2-(3-metoxi-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilico (15 mg, 0,046 mmol) para dar N-(3-etinil-5-fluoro-4-metasulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (15 mg, 60 %).

- 25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  9,44 (s, 1H, a), 8,84 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,11 (dd, 2H, J = 3,0, 2,4 Hz), 7,07 (dd, 1H, J = 5,1, 1,8 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,51 (s, 1H), 4,37 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

- 30 **Ejemplo 126: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metasulfonilamino-bencil)-3-(2-piridin-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Etapa 1: Síntesis de éster etílico del ácido 3-(2-piridin-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico

- 35 Se obtuvo éster etílico del ácido 3-(2-Piridin-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (etapa 1).

Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (103 mg, 0,368 mmol) con ácido 3-piridina borónico (2 equiv.) para dar 3-(2-piridin-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico éster etílico del ácido (60 mg, 50 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,84 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,74 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 6,3, 1,8 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 4,8, 3,0 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,26 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,32 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

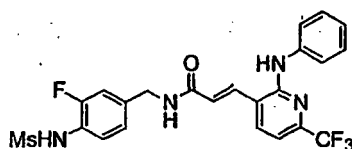
Etapa 2: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-piridin-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

Se obtuvo N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-piridin-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (etapa 2).

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (68 mg, 0,24 mmol) con ácido 3-(2-piridin-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (60 mg, 0,20 mmol) para dar N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-piridin-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (60 mg, 58 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,81 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,69 (dd, 1H, J = 3,6, 1,5 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 4,2, 1,2 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 7,8, 5,1 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 9,0, 1,8 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,45 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 4,46 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,50 (s, 1H), 3,24 (s, 3H).

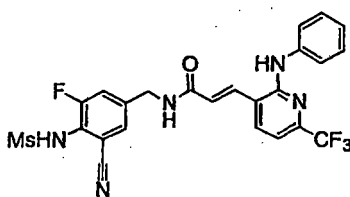
**Ejemplo 127: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (74 mg, 0,29 mmol) con ácido 3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (90 mg, 0,29 mmol) para dar el compuesto del título (100 mg, 67 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,57 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,63 (m, 2H), 7,29 (m, 6H), 6,98 (m, 1H), 6,73 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 2,99 (s, 3H),

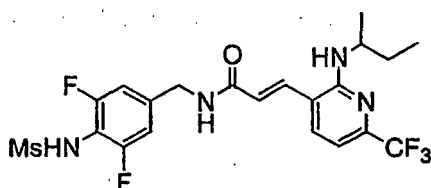
**Ejemplo 128: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-ciano-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (81 mg, 0,29 mmol) con ácido 3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (90 mg, 0,29 mmol) para dar el compuesto del título (95 mg, 61 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,09 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,82 (m, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,29 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,48 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,10 (s, 3H),

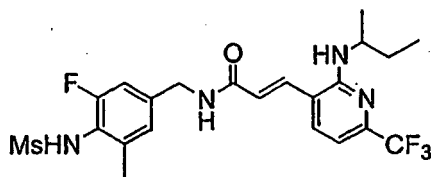
**Ejemplo 129: 3-(2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (86 mg, 0,32 mmol) con ácido 3-(2-sec-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (90 mg, 0,31 mmol) para dar el compuesto del título (106 mg, 68 %) después de la purificación por cristalización en éter.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,76 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,07 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

**Ejemplo 130: 3-(2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-acrilamida**

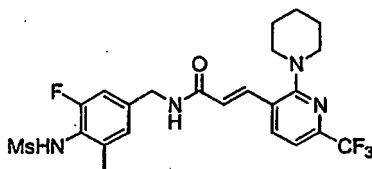


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (99 mg, 0,37 mmol) con ácido 3-(2-sec-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,34 mmol) para dar el compuesto del título (140 mg, 82 %) después de la purificación por cristalización en éter.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,1 (s a, 1H), 8,64 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,06 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,20 (d, 3H, J = 2,4 Hz), 1,55 (m, 2H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 503

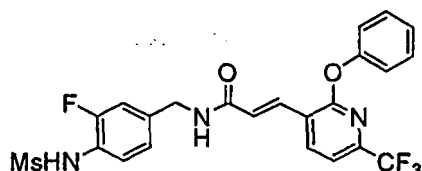
**Ejemplo 131: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridinil-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (50 mg, 0,19 mmol) con ácido 3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (56 mg, 0,19 mmol) para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridinil-3-il)-acrilamida (66 mg, 69 %) después de la purificación por recristalización en EtOAc/hexano.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,26 (s, 1H), 8,72 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,46~7,37 (m, 2H), 7,22~7,10 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,20~3,17 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,21 (d, 3H, J = 2,1 Hz), 1,62 (a, 6H)

**Ejemplo 132: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

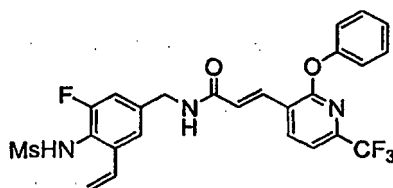


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (41,7 mg, 0,162 mmol) con NMM (0,07 ml), DMTMM (44,7 mg) y ácido 3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (45 mg, 0,15 mmol) para dar el compuesto del título (63 mg, 85 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,53 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,39 (m, 3H), 7,15 (m, 4H), 6,87 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,53 (s, 1H), 6,13 (t, 1H), 4,56 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,01 (s, 3H)

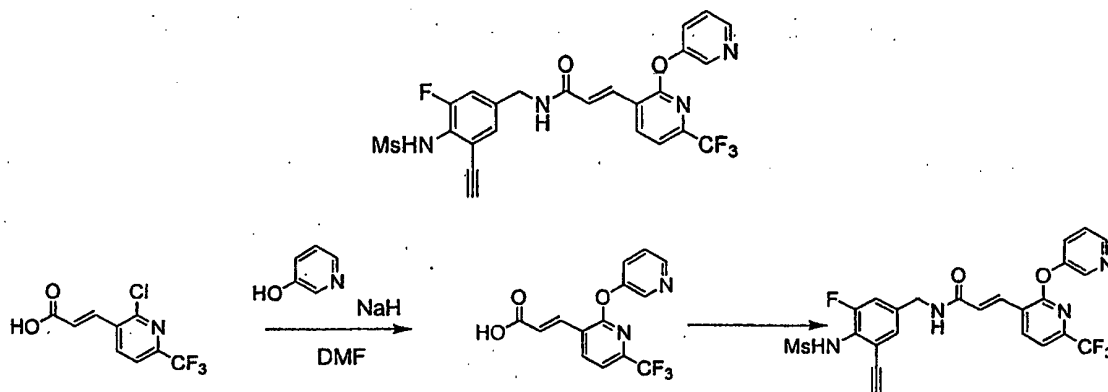
**Ejemplo 133: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-vinil-bencil)-3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-**

## acrilamida



- 5 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-vinil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (85 mg, 0,302 mmol) con NMM (0,1 ml), DMTMM (83,7 mg) y ácido 3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (69 mg, 0,245 mmol) para dar el compuesto del título (69 mg, 53 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 2/3).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,40 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,20 (t, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,80 (dd, 1H, J = 3,6 y 17,4 Hz), 5,46 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,57 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,37 (s, 1H), 3,07 (s, 3H).

**Ejemplo 134: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(piridin-3-iloxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



15

**Etapas:** Etapa 1: Ácido 3-[2-(piridin-3-iloxi)-4-trifluorometil-fenil]-acrilico

- 20 Se añadieron 3-hidroxipiridina (69,1 mg) e hidruro sódico (65 mg, 1,6 mmol) en THF. A la mezcla de reacción se le añadió ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (156 mg, 0,620 mmol). La mezcla de reacción se purificó para producir el compuesto del título (15 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/4).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,48 (m, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,73 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 16,2 Hz).

25

**Etapas:** Etapa 2: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(piridin-3-iloxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida

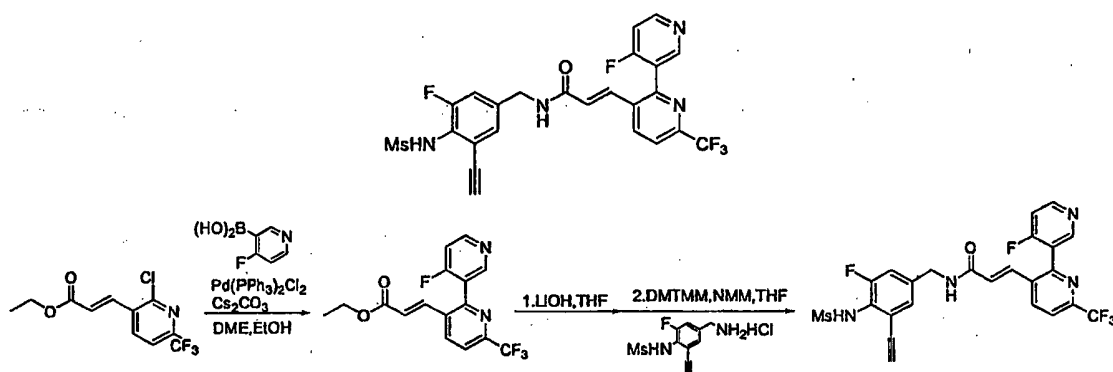
- 30 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-etinil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (50,5 mg, 0,198 mmol) con NMM (0,08 ml), DMTMM (57,8 mg) y ácido 3-[2-(piridin-3-iloxi)-4-trifluorometil-fenil]-acrilico (40,5 mg) para dar el compuesto del título (29 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/4).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,52 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,45 (md, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,77 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, J = 1,2 y 10,2 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,49 (s, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,11 (s, 3H).

35

**Ejemplo 135: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-fluoro-piridin-3-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**





Etapa 1: Síntesis de éster etílico del ácido 3-[2-(4-fluoro-piridin-3-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico

- 5 Se obtuvo éster etílico del ácido 3-[2-(4-Fluoro-piridin-3-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (etapa 1).

Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (110 mg, 0,393 mmol) con ácido 2-fluoro-5-piridina borónico (2 equiv.) para dar éster etílico del ácido 3-[2-(4-fluoro-piridin-3-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (40 mg, 30 %).

- 10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,45 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,16-8,08 (m, 2H), 7,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 5,4, 3,0 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,27 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Etapa 2: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-fluoro-piridin-3-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida

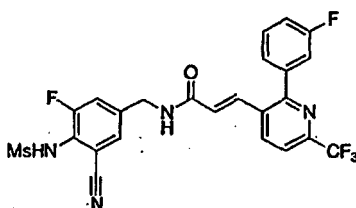
- 15 Se obtuvo N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(4'-fluoro-6-trifluorometil-[2,3']bipiridinil-3-il)-acrilamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (etapa 2).

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etínil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (29,5 mg, 0,107 mmol) con ácido 3-[2-(4-fluoro-piridin-3-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (22 mg, 0,070 mmol) para dar N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(4-fluoro-piridin-3-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (14 mg, 39 %).

- 20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  9,46 (s, 1H, a), 8,88 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,41 (s, 1H), 8,23-8,16 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,52 (s, 1H), 4,37 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,06 (s, 3H).

- 25

**Ejemplo 136: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

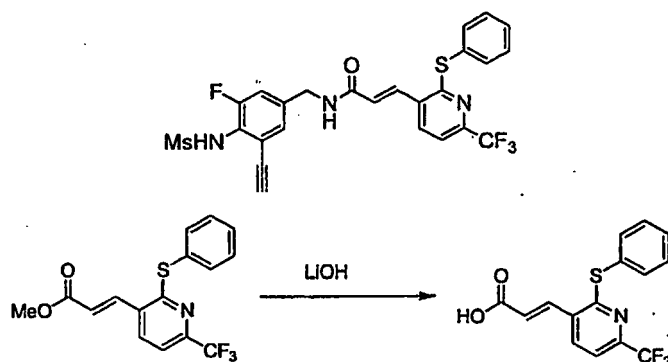


- 30 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-ciano-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (18 mg, 0,065 mmol) con ácido 3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (17 mg, 0,054 mmol) para dar N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (21 mg, 62 %) después de la purificación por recristalización en n-hexano/EtOAc.

- 35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8,90 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,41 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,62-7,57 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,42 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,06 (s, 3H).

**Ejemplos 137 y 138: Faltan**

- 40 **Ejemplo 139: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-feniltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Etapa 1: Ácido 3-(2-feniltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

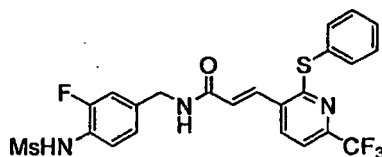
5 Se hidrolizó éster metílico del ácido 3-(2-feniltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (80 mg) con una solución 1 M de LiOH (3 mmol) a temperatura ambiente para producir el compuesto del título (63 mg)  
 $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,13 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,81 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 6,48 (d, 1H, J = 15,9 Hz).

10 Etapa 2: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-feniltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-etínil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (43 mg, 0,154 mmol) con NMM (0,1 ml), DMTMM (46 mg) y ácido 3-(2-feniltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (41 mg, 0,126 mmol) para dar el compuesto del título (25,6 mg, 37 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,88 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,43 (s, 1H), 4,44 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,40 (s, 1H), 3,20 (s, 3H)

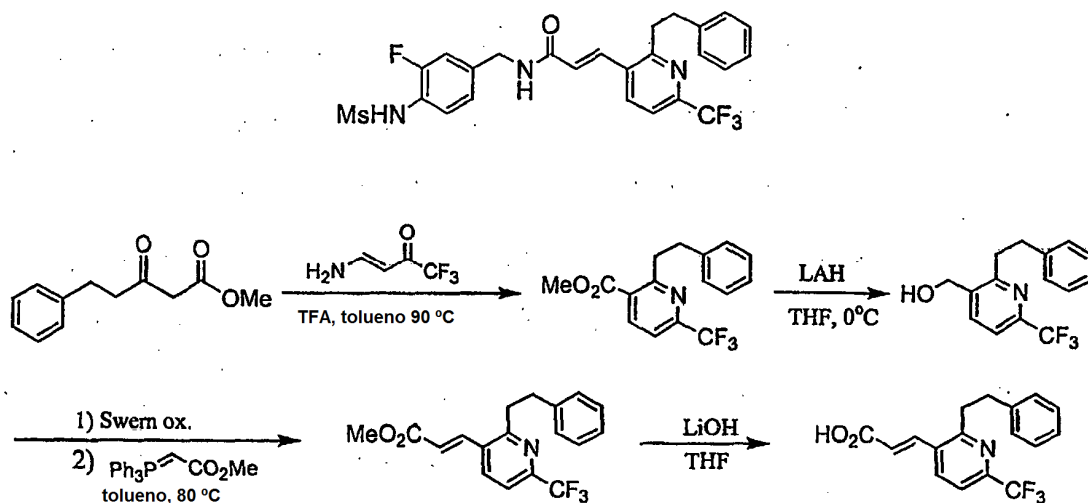
20 **Ejemplo 140: N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-feniltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



25 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (21 mg, 0,082 mmol) con NMM (0,1 ml), DMTMM (26 mg) y ácido 3-(2-feniltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (21 mg) para dar el compuesto del título (18 mg, 53 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,88 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,43 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,42 (s, 1H), 4,52 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,00 (s, 3H)

30 **Ejemplo 141: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



## Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-fenetil-4-trifluorometil-nicotínico

- 5 A una solución de  $\beta$ -cetoéster (2,43 g, 17,5 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadieron 4-amino-1,1,1-trifluorobuten-2-ona (3,60 g, 17,5 mmol) y ácido trifluoroacético (1,30 ml, 17,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 60 h. Esta mezcla se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso al 20 %, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 10:1) para dar éster metílico del ácido 2-fenetil-4-trifluorometil-nicotínico (1,84 g, 41 %).
- 10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,30 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,24 (m, 5H), 3,92 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,07 (m, 1H).

## Etapa 2: 2-fenetil-4-trifluorometil-piridin-3-il metil alcohol

- 15 A una suspensión de éster metílico del ácido 2-fenetil-4-trifluorometil-nicotínico (1,84 g, 5,95 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota  $\text{LiAlH}_4$  1,0 M (6,0 ml, 6,0 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se interrumpió añadiendo tartrato sódico potásico al 10 % (50 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1 h. Se separaron dos fases y la fase acuosa se extrajo con éter. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhid., se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 10:1) para dar un producto de alcohol (1,55 g, 93 %).
- 20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,87 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,20 (m, 5H), 5,59 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,11 (s, 4H).

## Etapa 3: Éster metílico del ácido 3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

- 25 A una solución de cloruro de oxalilo (540 ml, 6,06 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota DMSO (860 ml, 12,2 mmol) y la solución resultante se agitó durante 5 min a -78 °C. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución del alcohol preparada en la etapa 2 anterior (1,55 g, 5,51 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, la reacción se interrumpió añadiendo trietilamina (3,84 ml, 27,6 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua (40 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhid., se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto aldehído, que se usó sin purificación adicional.
- 30 A una solución del producto aldehído que se ha preparado anteriormente en tolueno (20 ml) se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (1,77 g, 5,51 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 10/1) para dar éster metílico del ácido 3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (1,46 g, 79 % en 2 etapas).
- 40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,88 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,20 (m, 5H), 6,30 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,07 (m, 2H).

## Etapa 4: Ácido 3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

- 45 A una suspensión del compuesto de éster metílico del ácido 3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (1,46 g, 4,35 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de  $\text{LiOH}$  1 N (6,0 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas a

temperatura ambiente. El residuo resultante se disolvió en H<sub>2</sub>O, después se lavó con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N a pH 1~2. La solución se extrajo tres veces con cloruro de metileno, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhid. y se concentró al vacío para dar ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (1,37 g, 98 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,20 (m, 5H), 6,31 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,31 (m, 2H), 3,09 (m, 2H).

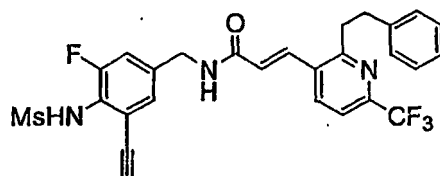
Etapa 5: Síntesis de N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (153 mg, 0,60 mmol) con ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (160 mg, 0,50 mmol) para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (174 mg, 67 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>): δ 8,70 (s a, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,20 (m, 7H), 6,51 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,29 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,00 (s, 3H).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 528

**Ejemplo 142: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

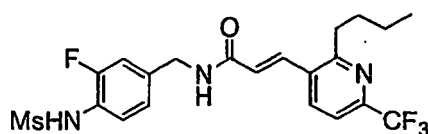


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (167 mg, 0,60 mmol) con ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (160 mg, 0,50 mmol) para dar el compuesto del título (175 mg, 64 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (s a, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,20 (m, 6H), 6,52 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,47 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,08 (m, 2H).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 546

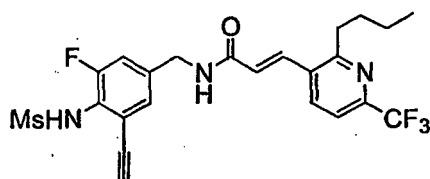
**Ejemplo 143: 3-(2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (153 mg, 0,60 mmol) con ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (137 mg, 0,50 mmol) preparado de forma similar a anteriormente para dar el compuesto del título (160 mg, 68 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,50 (s a, 1H), 8,84 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 2,99 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

**Ejemplo 144: 3-(2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



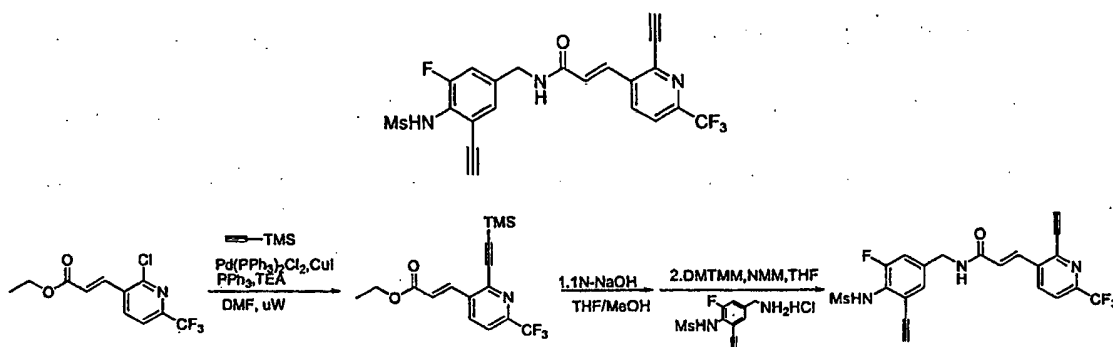
Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (167 mg, 0,60 mmol) con

ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (137 mg, 0,50 mmol) para dar el compuesto del título (158 mg, 64 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,46 (s, 1H), 8,88 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 8,18 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,79 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,71 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 7,29 (m, 2H), 6,74 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 4,52 (s, 1H), 4,40 (d, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 3,06 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,90 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz).

ESI  $[M+H]^+$ : 498

#### Ejemplo 145: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etinil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida



Etapa 1: Síntesis de éster etílico del ácido 3-(6-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinil-piridin-3-il)-acrílico

Se cargó un vial para microondas con éster etílico del ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (103 mg, 0,368 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,06 equiv.), CuI (0,06 equiv.), PPh<sub>3</sub> (0,2 equiv.), Et<sub>3</sub>N (15 equiv.), (trimetilsilil)acetileno y DMF (0,25 ml). El vial se irradió en un sintetizador para microondas a 120 °C durante 25 min. El contenido del vial se filtró a través de una capa de Celite, que se lavó vigorosamente con EtOAc. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar éster etílico del ácido 3-(6-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinil-piridin-3-il)-acrílico (58 mg, 46 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,08 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz), 8,0 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 6,55 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 6,54 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz), 4,25 (c, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 1,30 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 0,27 (s, 9H).

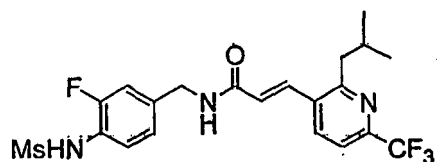
Etapa 2: Síntesis de N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etinil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

A una suspensión de éster etílico del ácido 3-(6-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinil-piridin-3-il)-acrílico (68 mg, 0,169 mmol) en THF (1 ml) y CH<sub>3</sub>OH (0,5 ml) se le añadió una solución 1 N de NaOH (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 50 min a temperatura ambiente. El residuo resultante se disolvió en H<sub>2</sub>O, después se lavó tres veces con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N a pH 1~2. La solución se extrajo tres veces con cloruro de metileno, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhid. y se concentró al vacío para dar ácido 3-(2-etinil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (48 mg, 99 %). A una suspensión de N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (83 mg, 0,298 mmol) en THF (3 ml) se le añadió N-metilmorfolina (0,066 ml, 0,597 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, a la cual se le añadieron ácido 3-(2-etinil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (48 mg, 0,065 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMTMM, 71,4 mg, 0,258 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etinil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (30 mg, 32 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  9,46 (s, 1H, a), 8,94 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 8,39 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 8,00 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,83 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz), 7,30 (s, 1H), 7,28 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 6,97 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz), 4,94 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,41 (d, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 3,06 (s, 3H).

#### Ejemplo 146: Falta

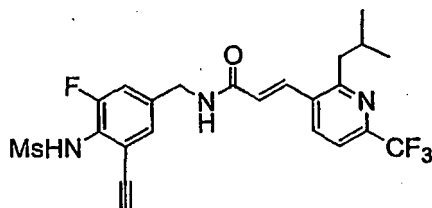
#### Ejemplo 147: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (153 mg, 0,60 mmol) con ácido 3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (137 mg, 0,50 mmol) preparado de forma similar a anteriormente para dar el compuesto del título (151 mg, 64 %) después de la purificación por cristalización en Hex EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s a, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,00 (s, 3H), 2,83 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 2,01 (m, 1H), 0,89 (t, 6H, J = 6,6 Hz).

**Ejemplo 148: N-(3-Etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

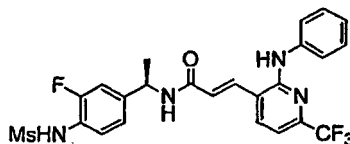


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (167 mg, 0,60 mmol) con ácido 3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (137 mg, 0,50 mmol) para dar el compuesto del título (153 mg, 62 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,46 (s a, 1H), 8,86 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,29 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,50 (s, 1H), 4,41 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,07 (s, 3H), 2,83 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 2,01 (m, 1H), 0,89 (t, 6H, J = 6,6 Hz).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 498

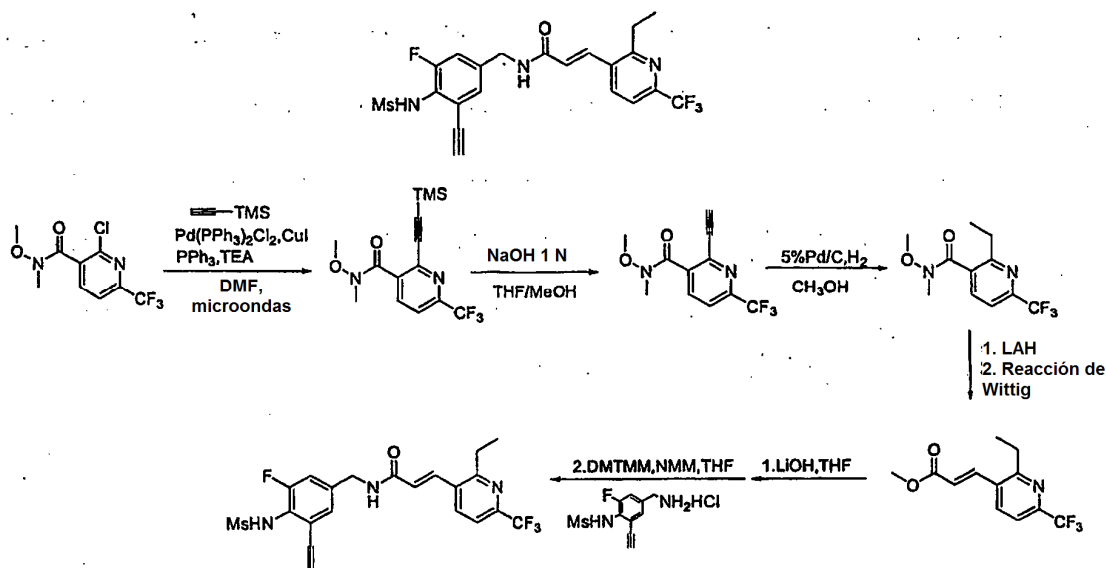
**Ejemplo 149: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (78 mg, 0,29 mmol) con ácido 3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (90 mg, 0,29 mmol) para dar el compuesto del título (120 mg, 80 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,34 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,72 (m, 5H), 7,40 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,16 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 2,93 (s, 3H), 1,51 (d, 3H, J = 6,9 Hz)

**Ejemplo 150: 3-(2-Etil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



#### Etapas 1: Síntesis de N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinil-nicotinamida

- 5 Se obtuvo N-Metoxi-N-metil-6-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinil-nicotinamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 145 (etapa 1). Se hizo reaccionar 2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (1,2 g, 4,52 mmol) con (trimetilsilil)acetileno (0,689 ml, 4,97 mmol) para dar N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinil-nicotinamida (896 mg, 60 %).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,51 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 0,26 (s, 9H).

#### Etapas 2: Síntesis de 2-etinil-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida

- 15 A una suspensión de N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinil-nicotinamida (148 g, 0,449 mmol) en THF (1 ml) y CH<sub>3</sub>OH (0,5 ml) se le añadió una solución 1 N de NaOH (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 50 min a temperatura ambiente. El residuo resultante se disolvió en H<sub>2</sub>O, después se lavó tres veces con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N a pH 1~2. La solución se extrajo tres veces con cloruro de metileno, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhid. y se concentró al vacío para dar 2-etinil-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (116 mg, 99 %).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

#### Etapas 3: Síntesis de 2-etil-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida

- 25 A una suspensión de 2-etinil-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (145 mg, 0,561 mmol) en Pd al 5 %/C (30 mg) se le añadió CH<sub>3</sub>OH (4 ml). La mezcla se purgó tres veces con gas hidrógeno (50 psi (344,74 kPa)) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía para producir la 2-etil-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (112 mg, 76 %).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,43 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,89 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

#### Etapas 4: éster metílico del ácido 3-(2-etil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

- 35 A una solución enfriada (-78 °C) de 2-etil-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (113 mg, 0,43 mmol) en THF (4 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (LAH 1 M en THF, 0,22 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se calentó a -10 °C. Después de una agitación adicional durante 30 minutos, la mezcla se inactivó con una solución saturada de hidrógeno sulfato potásico (1 ml) y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-etil-6-trifluorometil-piridina-3-carbaldehído de forma cuantitativa en forma de un aceite. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

- 40 A una solución de 2-etil-6-trifluorometil-piridina-3-carbaldehído en tolueno (10 ml) se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (172 mg, 0,516 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos = 1/4) para producir el éster metílico del ácido 3-(2-etil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (89 mg, 80 %).

%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,02 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 1,31 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

5 Etapa 5: 3-(2-Etil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida

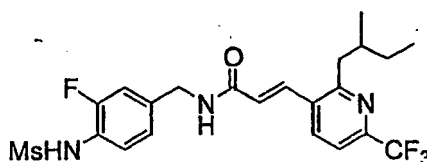
Se obtuvo 3-(2-Etil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (Etapa 2).

10 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (74 mg, 0,263 mmol) con ácido 3-(2-etil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (43 mg, 0,175 mmol) para dar 3-(2-etil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida (45 mg, 37 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,45 (s, 1H, a), 8,87 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,51 (s, 1H), 4,40 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,00 (s, 3H), 2,96 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

15

**Ejemplo 151: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metil-butil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



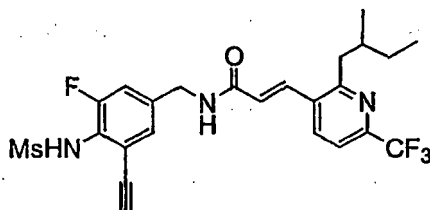
20

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (153 mg, 0,60 mmol) con ácido 3-[2-(2-metil-butil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (144 mg, 0,50 mmol) preparado de forma similar a anteriormente para dar el compuesto del título (176 mg, 72 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

25

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s a, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,00 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,30 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,81 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

30 **Ejemplo 152: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metil-butil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



35 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (167 mg, 0,60 mmol) con ácido 3-[2-(2-metil-butil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (144 mg, 0,50 mmol) para dar el compuesto del título (175 mg, 68 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,45 (s a, 1H), 8,85 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,28 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,52 (s, 1H), 4,41 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,07 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,30 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,81 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

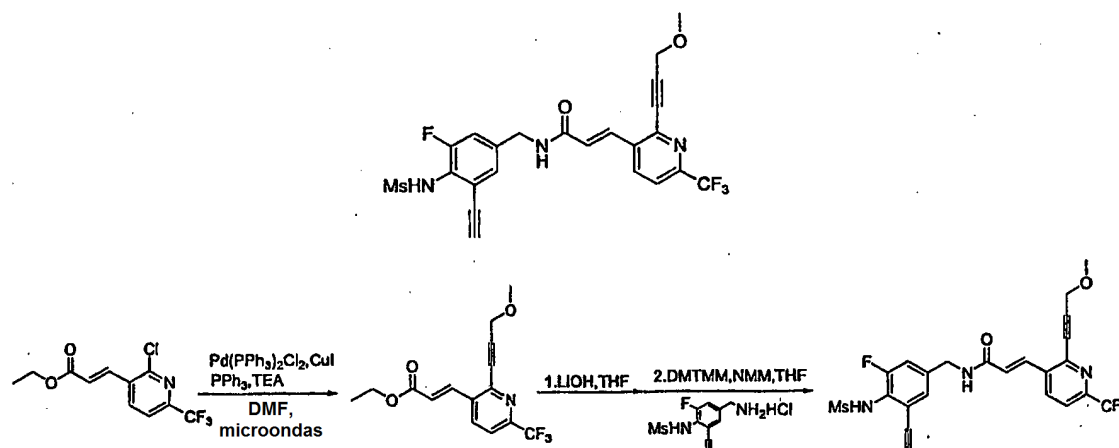
40

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 512

**Ejemplo 153: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-prop-1-inil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

45





Etapa 1: Síntesis de N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinil-nicotinamida

- 5 Se obtuvo N-Metoxi-N-metil-6-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinil-nicotinamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 145 (etapa 1). Se hizo reaccionar 2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (128 mg, 0,457 mmol) con 3-metoxi-propina (0,042 mg, 0,504 mmol) para dar éster etílico del ácido 3-[2-(3-metoxi-prop-1-inil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (89 mg, 62 %).
- <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 4,44 (s, 2H), 4,30 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,53 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

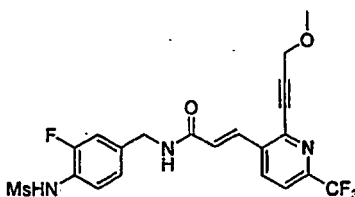
Etapa 2: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-prop-1-inil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida

- 15 Se obtuvo N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-prop-1-inil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (Etapa 2).

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (59 mg, 0,21 mmol) con ácido 3-[2-(3-metoxi-prop-1-inil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (40 mg, 0,14 mmol) para dar N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-prop-1-inil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (35 mg, 33 %).

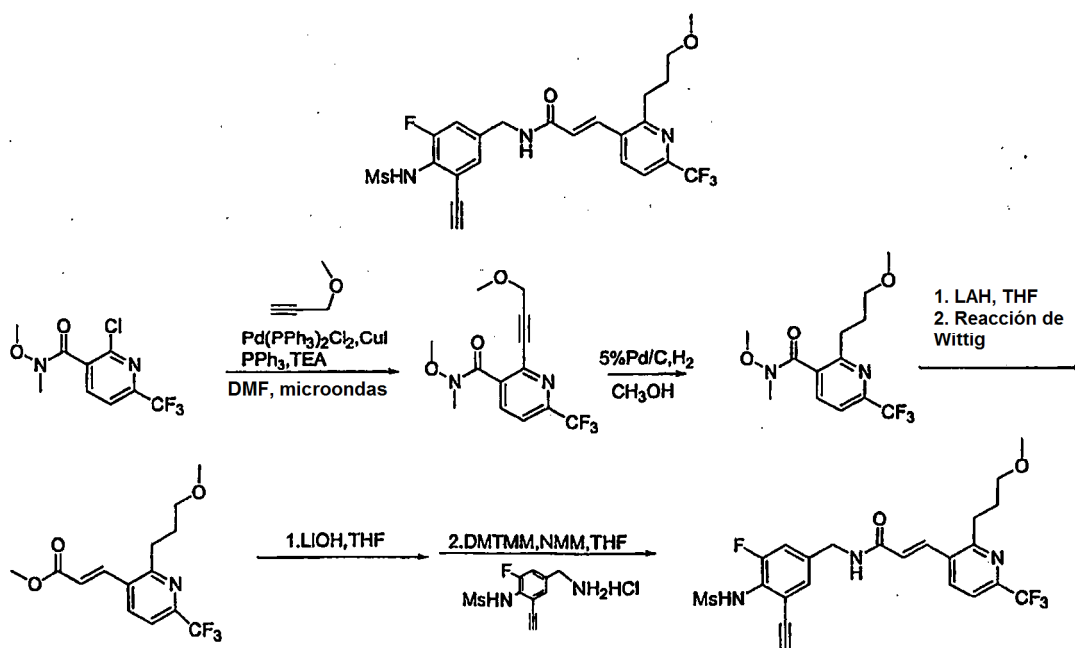
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H, J = 10,8, 1,8 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,61 (s, 1H), 4,47 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,40 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

25 **Ejemplo 154: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-prop-1-inil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



- 30 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (19,1 mg, 0,075 mmol) con ácido 3-[2-(3-metoxi-prop-1-inil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (18 mg, 0,063 mmol) para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-prop-1-inil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (35 mg, 33 %).
- <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,73 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,56 (s, 1H), 6,22 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,56 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,42 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).

35 **Ejemplo 155: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



Etapa 1: Síntesis de N-metoxi-2-(3-metoxi-prop-1-inil)-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida

- 5 Se obtuvo N-Metoxi-2-(3-metoxi-prop-1-inil)-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 145 (etapa 1). Se hizo reaccionar 2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (1000 mg, 3,72 mmol) con 3-metoxi-propina (0,345 ml, 4,09 mmol) para dar N-metoxi-2-(3-metoxi-prop-1-inil)-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (247 mg, 22 %).

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,35 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de N-metoxi-2-(3-metoxi-propil)-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida

- 15 A una suspensión de N-metoxi-2-(3-metoxi-prop-1-inil)-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (247 mg, 0,817 mmol) en Pd al 5 %/C (50 mg) se le añadió  $\text{CH}_3\text{OH}$  (6 ml). La mezcla se purgó tres veces con gas hidrógeno (50 psi (344,74 kPa)) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía para producir la N-metoxi-2-(3-metoxi-propil)-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (160 mg, 64 %).

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,46-3,34 (m, 8H), 3,32 (s, 3H), 2,93 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,12-2,03 (m, 2H)

Etapa 3: Síntesis de éster metílico del ácido 3-[2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico

- 25 Se obtuvo éster metílico del ácido 3-[2-(3-Metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 150 (etapa 4). Se hizo reaccionar N-metoxi-2-(3-metoxi-propil)-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (156 mg, 0,509 mmol) con LAH 1 M en una solución en THF para dar 2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridina-3-carbaldehído de forma cuantitativa en forma de un aceite. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción. Se hizo reaccionar 2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridina-3-carbaldehído con (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (204 mg, 0,61 mmol) para dar éster metílico del ácido 3-[2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (124 mg, 80 %).

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,43 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,33 (s, 3H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H).

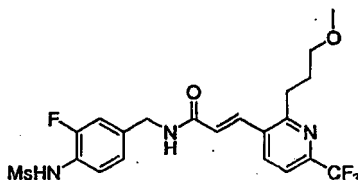
- 35 Etapa 4: Síntesis de N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida.

Se obtuvo N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (Etapa 2).

- 40 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (57,9 mg, 0,207 mmol) con ácido 3-[2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (40 mg, 0,138 mmol) para dar N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (18 mg, 17 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 9,0, 1,8 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 6,41-6,36 (m, 2H), 4,51 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,47-3,42 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H).

5 **Ejemplo 156: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

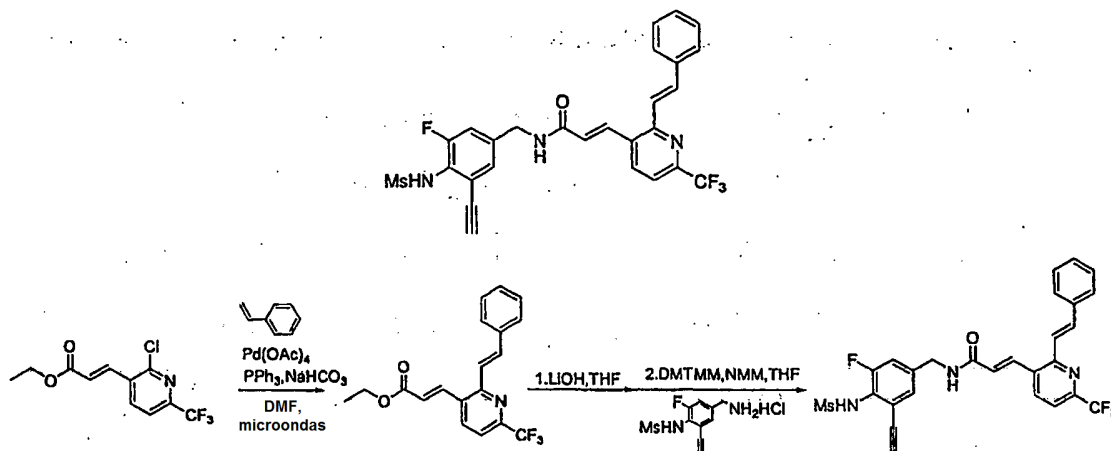


10 Se obtuvo N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito en el Ejemplo 107 (Etapa 2).

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (21 mg, 0,083 mmol) con ácido 3-[2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilico (20 mg, 0,096 mmol) para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-propil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (18 mg, 17 %).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,43 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,27 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,55 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,44 (t, 2H, J = 2,0 Hz), 3,31 (s, 3H), 3,09-3,04 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H).

20 **Ejemplo 157: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-estiril-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



25 Etapa 1: Síntesis de éster etílico del ácido 3-(2-estiril-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico

Se cargó un vial para microondas con éster etílico del ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (100 mg, 0,357 mmol), Pd(OAc)<sub>4</sub> (0,05 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (2 equiv.), PPh<sub>3</sub> (0,5 equiv.), estileno (5 equiv.) y DMF (1 ml). El vial se irradió en un sintetizador para microondas a 135 °C durante 3 horas. El contenido del vial se filtró a través de una capa de Celite, que se lavó vigorosamente con EtOAc. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar éster etílico del ácido 3-(2-estiril-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (37 mg, 20 %).

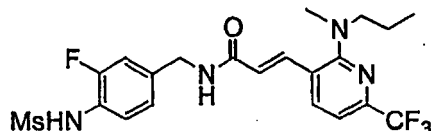
30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,43-7,34 (m, 5H), 6,45 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,32 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,36 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Etapa 2: Síntesis de N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-estiril-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

40 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etínil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (36 mg, 0,127 mmol) con ácido 3-(2-estiril-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (37 mg, 0,115 mmol) para dar N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-estiril-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (38 mg, 55 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,45 (s, 1H, a), 8,91 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,82-7,74 (m, 4H), 7,61 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,46-7,29 (m, 5H), 6,75 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,51 (s, 1H), 4,42 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,07 (s, 3H).

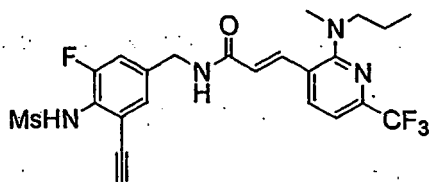
5 **Ejemplo 158: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(N-metil-N-propil-amino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



10 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (53 mg, 0,21 mmol) con ácido 3-[2-(metil-propil-amino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (50 mg, 0,18 mmol) para dar el compuesto del título (62 mg, 71 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,56 (s a, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,20 (m, 4H), 6,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 3,21 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,63 (m, 2H), 0,81 (t, 3H, J = 4,8 Hz).

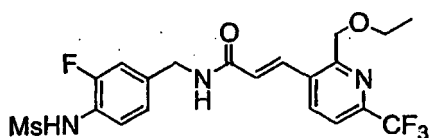
15 **Ejemplo 159: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(N-metil-N-propil-amino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



20 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etínil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (93 mg, 0,33 mmol) con ácido 3-[2-(metil-propil-amino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (80 mg, 0,28 mmol) para dar el compuesto del título (96 mg, 57 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,46 (s a, 1H), 8,78 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,28 (m, 3H), 6,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,51 (s, 1H), 4,40 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,21 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,63 (m, 2H), 0,81 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

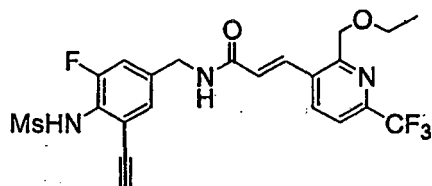
30 **Ejemplo 160: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



35 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (53 mg, 0,21 mmol) con ácido 3-(2-etoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (52 mg, 0,19 mmol) preparado de forma similar a anteriormente para dar el compuesto del título (53 mg, 59 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (m, 2H), 7,86 (t, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,13 (m, 2H), 6,64 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,77 (s, 2H), 4,52 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,66 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 3,01 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

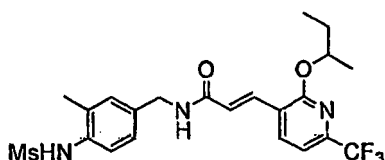
40 **Ejemplo 161: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (140 mg, 0,50 mmol) con ácido 3-(2-etoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (125 mg, 0,45 mmol) para dar el compuesto del título (141 mg, 63 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>): δ 8,41 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,71 (s, 2H), 4,4 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,60 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 3,11 (s, 3H), 1,19 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

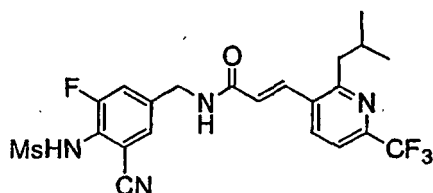
10 **Ejemplo 162: 3-(2-sec-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (43 mg, 0,156 mmol) con NMM (0,1 ml), DMTMM (44 mg) y ácido 3-(2-sec-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (42 mg) para dar el compuesto del título (52,7 mg, 75 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,21 (m, 3H), 6,70 (d, 2H, J = 15,6 Hz), 6,19 (s, 1H), 5,95 (t, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,36 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

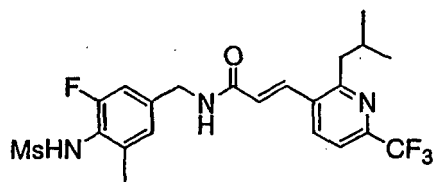
20 **Ejemplo 163: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-ciano-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (101 mg, 0,36 mmol) con ácido 3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (82 mg, 0,30 mmol) para dar el compuesto del título (102 mg, 68 %) después de la purificación por cristalización en cloruro de metileno.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,78 (t, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,81 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,51 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,12 (s, 3H), 2,86 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 2,15 (m, 1H), 0,93 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

35 **Ejemplo 164: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



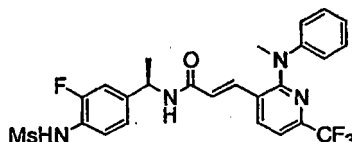
Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (89 mg, 0,33 mmol) con ácido

3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (82 mg, 0,30 mmol) para dar el compuesto del título (116 mg, 79 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,30 (s a, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,13 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,42 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 2,97 (s, 3H), 2,82 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 2,20 (d, 3H, J = 2,1 Hz), 2,10 (m, 1H), 0,88 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

ESI [M+H] $^+$ : 488

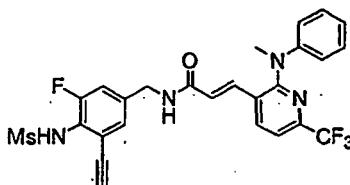
**Ejemplo 165: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-[2-(metil-fenilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (46 mg, 0,17 mmol) con ácido 2-metil-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il-acrílico (55 mg, 0,17 mmol) para dar el compuesto del título (45 mg, 49 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 3/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  7,66 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,03 (m, 4H), 6,89 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,47 (s a, 1H), 6,03 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 5,16 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,00 (c, 1H, J = 7,2 Hz), 3,53 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,40 (d, 3H, J = 6,9 Hz)

**Ejemplo 166: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(metil-fenilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

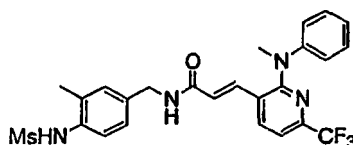


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etínil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (47 mg, 0,17 mmol) con ácido 3-(2-metil-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (55 mg, 0,17 mmol) para dar el compuesto del título (30 mg, 32 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1:1).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  7,65 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,00 (m, 5H), 6,43 (s a, 1H), 6,02 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 5,31 (s a, 1H), 4,32 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,52 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,29 (s, 3H)

ESI [M+H] $^+$ : 547

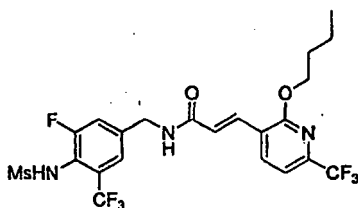
**Ejemplo 167: N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-[2-(metil-fenilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-3-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (46 mg, 0,17 mmol) con ácido 3-(2-metil-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (55 mg, 0,17 mmol) para dar el compuesto del título (32 mg, 36 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  7,66 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,08 (m, 9H), 6,18 (s a, 1H), 6,05 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 5,25 (s a, 1H), 4,31 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,51 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)

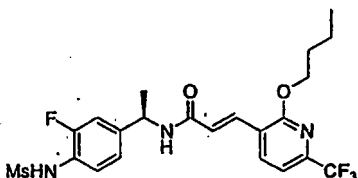
**Ejemplo 168: 3-(2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-trifluorometil-bencil)-acrilamida**



5 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (68 mg, 0,21 mmol) con ácido 3-(2-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (51 mg, 0,17 mmol) para dar 3-(2-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-trifluorometil-bencil)-acrilamida (80 mg, 68 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,40-7,23 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,37-6,34 (m, 2H), 4,57 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,48-4,44 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 2H), 0,97 (t 3H, J = 7,5 Hz).

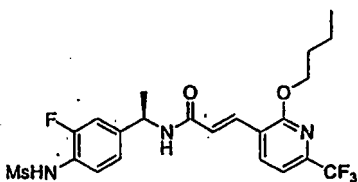
10 **Ejemplo 169: (R)-3-(2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida**



15 Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (57 mg, 0,21 mmol) con ácido 3-(2-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (51 mg, 0,17 mmol) para dar (R)-3-(2-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida (57 mg, 54 %).

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,53 (s, 1H), 5,87 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,24-5,19 (m, 1H), 4,46 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,02 (s, 3H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 5H), 0,9 (t 3H, J = 7,5 Hz).

**Ejemplo 170: 3-(2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida**

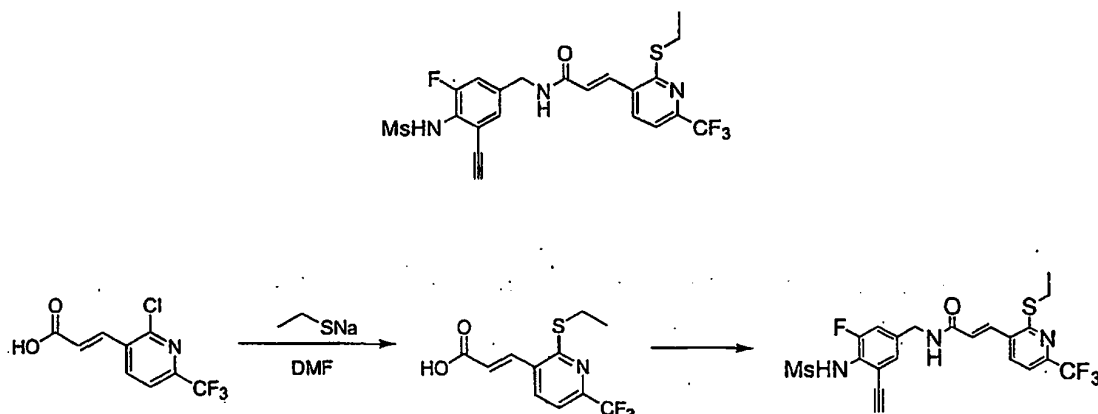


25 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (58 mg, 0,21 mmol) con ácido 3-(2-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (51 mg, 0,17 mmol) para dar 3-(2-butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida (58 mg, 57 %).

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 5,7, 2,4 Hz), 7,21-7,11 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H, J = 13,4, 2,7 Hz), 6,28 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,49-4,38 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

**Ejemplo 171: 3-(2-Etiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

35



Etapa 1: Ácido 3-(2-Etiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

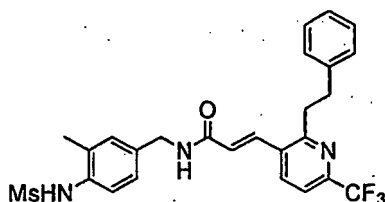
- 5 Se añadieron ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (214 mg, 0,850 mmol) y metóxido sódico (95 mg, 1,13 mmol) en un vial para microondas. El vial se irradió en un sintetizador Biotage a 200 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se purificó para producir el compuesto del título (15 mg) (Hex/EtOAc = 5/1).  
 $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,23 (c, 2H), 1,37 (t, 3H).

10 Etapa 2: 3-(2-Etiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etil-5-fluoro-4-metanosulfonamino-bencil)-acrilamida

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-etilfenil)-metanosulfonamida, sal HCl (67 mg, 0,240 mmol) con NMM (0,2 ml), DMTMM (65 mg) y ácido 3-(2-etiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (56 mg, 0,200 mmol) para dar el compuesto del título (22 mg, 21 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

- 15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,08 (m, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,37 (t, 1H), 4,44 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,40 (s, 1H), 3,21 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,02 (s, 3H), 1,32 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

20 **Ejemplo 172: N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



- 25 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (57,8 mg, 0,210 mmol) con NMM (0,15 ml), DMTMM (64,8 mg) y ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (76 mg, 0,236 mmol) para dar el compuesto del título (61,5 mg, 57 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

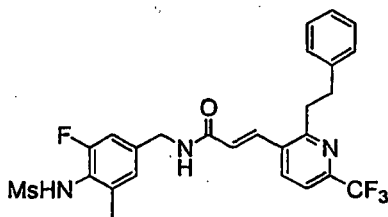
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 6,25 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,99 (t, 1H), 4,51 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,01 (s, 3H).

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 518

30

**Ejemplo 173: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

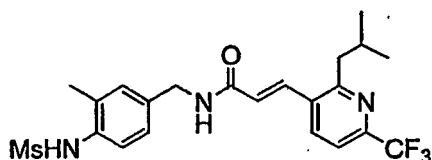




Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (56 mg, 0,208 mmol) con NMM (0,15 ml), DMTMM (62,4 mg) y ácido 3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (74 mg, 0,230 mmol) para dar el compuesto del título (62 mg, 56 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,20 (m, 6H), 6,62 (s, 1H), 6,25 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,18 (t, 1H), 4,55 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,05 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,01 (s, 3H), 2,23 (d, 3H, J = 2,1 Hz).

**Ejemplo 174: 3-(2-Isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida**

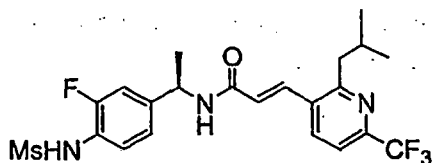


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (47 mg, 0,17 mmol) con ácido 3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (41 mg, 0,15 mmol) para dar el compuesto del título (68 mg, 96 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,05 (s a, 1H), 8,78 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,17 (m, 3H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,36 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 2,95 (s, 3H), 2,83 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 2,29 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 0,89 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 470

**Ejemplo 175: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

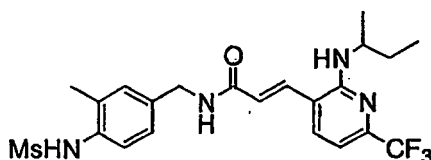


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (44 mg, 0,17 mmol) con ácido 3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (41 mg, 0,15 mmol) para dar el compuesto del título (47 mg, 64 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,56 (s a, 1H), 8,78 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,17 (m, 3H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,03 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,00 (s, 3H), 2,81 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 2,01 (m, 1H), 1,41 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,88 (dd, 6H, J = 2,1 y 6,6 Hz).

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 488

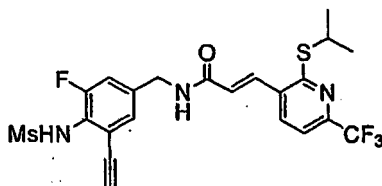
**Ejemplo 176: 3-(2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (60 mg, 0,22 mmol) con ácido 3-(2-sec-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (58 mg, 0,20 mmol) para dar el compuesto del título (85 mg, 88 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,04 (s a, 1H), 8,65 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,17 (m, 3H), 6,94 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,35 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,07 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,5 Hz).  
ESI [M+H] $^+$ : 485

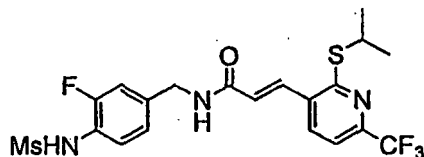
10 **Ejemplo 177: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



15 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-etinil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (53 mg, 0,190 mmol) con NMM (0,15 ml), DMTMM (62 mg) y ácido 3-(2-isopropiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (51 mg, 0,175 mmol) para dar el compuesto del título (65 mg, 72 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 2,1 y 10,8 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,42 (s, 1H), 6,16 (t, 1H), 4,52 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 4,14 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

**Ejemplo 178: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



25

Etapa 1: Ácido 3-(2-isopropiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

30 Se hizo reaccionar ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (245 mg, 0,974 mmol) con 2-propanol (240 mg, 3,15 mmol) e hidruro sódico (143 mg, 3,56 mmol) para proporcionar el compuesto del título (103 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2,5/1).

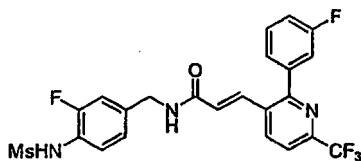
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,13 (m, 1H), 1,44 (d, 6H, J = 6,9 Hz).

35 Etapa 2: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (37 mg, 0,145 mmol) con NMM (0,15 ml), DMTMM (39 mg) y ácido 3-(2-isopropiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (31 mg, 0,106 mmol) para dar el compuesto del título (49 mg, 94 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,53 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,10 (t, 1H), 4,55 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,11 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 6,9 Hz)

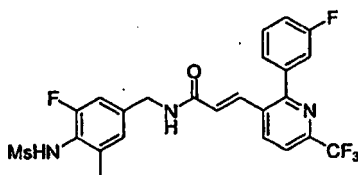
45 **Ejemplo 179: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (49 mg, 0,19 mmol) con ácido 3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (50 mg, 0,16 mmol) para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (58 mg, 71 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  9,57 (s, 1H, a), 8,84 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,38 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,45-7,31 (m, 5H), 7,18 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,36 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,00 (s, 3H).

10 **Ejemplo 180: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

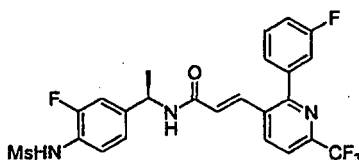


15 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (51 mg, 0,19 mmol) con ácido 3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (50 mg, 0,16 mmol) para dar N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (47 mg, 56 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  9,28 (s, 1H, a), 8,80 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 7,8, 5,7 Hz), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,83 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,37 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 2,98 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

20

**Ejemplo 181: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



25

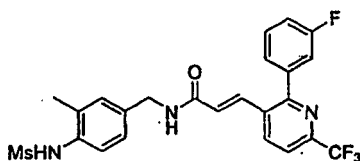
Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (51 mg, 0,19 mmol) con ácido 3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (50 mg, 0,16 mmol) para dar (R)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (54 mg, 64 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,56-7,41 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,87 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,20-5,15 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,54 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

30

**Ejemplo 182: 3-[2-(3-Fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida**

35

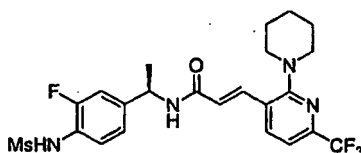


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (53 mg, 0,19 mmol) ácido 3-[2-(3-

fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (50 mg, 0,16 mmol) para dar 3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida (48 mg, 59 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,50-7,33 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 3H), 6,44 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,15 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,51 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,03 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

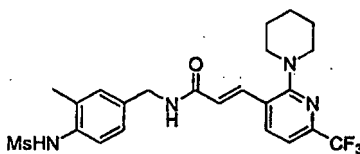
**Ejemplo 183: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (54 mg, 0,19 mmol) con ácido 3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (50 mg, 0,16 mmol) para dar (R)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (54 mg, 64 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,71 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,17-7,12 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,42 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,92 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,24-5,19 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 1,70-1,64 (m, 6H), 1,54 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

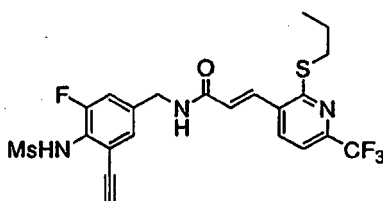
**Ejemplo 184: N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (55 mg, 0,19 mmol) con ácido 3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (50 mg, 0,16 mmol) para dar 3-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (33 mg, 40 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,72-7,67 (m, 2H), 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,21-7,12 (m, 3H), 6,43 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,24 (s, 1H), 5,96 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 4,53 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,30-3,25 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,71-1,63 (m, 6H).

**Ejemplo 185: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



**Etapa 1: Ácido 3-(2-Propiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico**

Se hizo reaccionar ácido 3-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (243 mg, 0,966 mmol) con propantioil (229 mg, 3,01 mmol) e hidruro sódico (145 mg, 3,62 mmol) para proporcionar el compuesto del título (115 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 2/3).

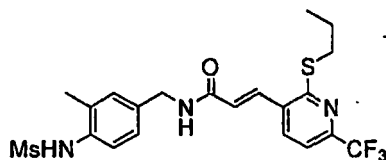
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,97 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,21 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,73 (m, 2H), 1,00 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

**Etapa 2: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-etinil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (60,2 mg, 0,215 mmol) con NMM (0,15 ml), DMTMM (70,2 mg) y ácido 3-(2-propiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (58,7 mg, 0,201 mmol) para dar el compuesto del título (60 mg, 58 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H, J = 1,8 y 10,8 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,42 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 4,52 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,48 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 1,73 (m, 2H), 1,03 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

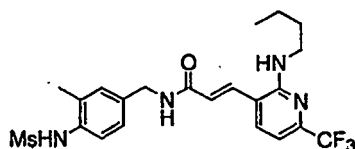
5 **Ejemplo 186: N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-propiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



10 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (115,3 mg, 0,420 mmol) con NMM (0,15 ml), DMTMM (123 mg) y ácido 3-(2-propiltio-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (114,4 mg, 0,393 mmol) para dar el compuesto del título (57 mg, 30 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,320 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,19 (m, 2H), 6,45 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,22 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,52 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,23 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 3,02 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,03 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

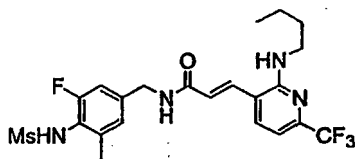
**Ejemplo 187: N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



20 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (47 mg, 0,17 mmol) con ácido 3-(2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (50 mg, 0,17 mmol) para dar el compuesto del título (39 mg, 47 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

25 <sup>1</sup>H N RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,17 (s a, 1H), 5,90 (s a, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 57 Hz), 3,50 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7,2 Hz)  
ESI [N+H]<sup>+</sup>: 485

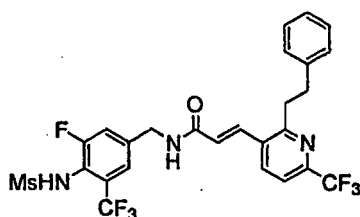
30 **Ejemplo 188: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



35 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (56 mg, 0,21 mmol) con ácido 3-(2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (60 mg, 0,21 mmol) para dar el compuesto del título (60 mg, 57 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

40 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,30 (s a, 1H), 6,01 (s a, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,59 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,49 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,25 (d, 3H, J = 2,1 Hz), 1,60 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz)  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 503

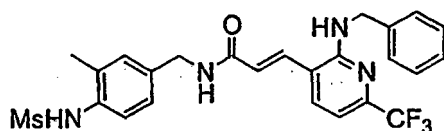
**Ejemplo 189: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-trifluorometil-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (51,7 mg, 0,160 mmol) con NMM (0,17 ml), DMTMM (57,2 mg) y ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (49,7 mg, 0,154 mmol) para dar el compuesto del título (82 mg, 90 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,43 (m, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,22 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,25 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,18 (s, 1H), 6,08 (t, 1H), 4,58 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,29 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,28 (s, 3H), 3,08 (t, 2H, J = 8,7 Hz).

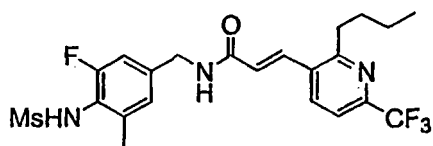
**Ejemplo 191: 3-(2-Bencilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (40 mg, 0,15 mmol) con ácido 3-(2-bencilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (40 mg, 0,12 mmol) para dar el compuesto del título (32 mg, 51 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,04 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,25 (m, 8H), 6,99 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,53 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 4,35 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 2,99 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

**Ejemplo 192: 3-(2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-acrilamida**

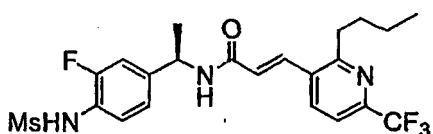


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (65 mg, 0,24 mmol) con ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (55 mg, 0,20 mmol) para dar el compuesto del título (43 mg, 44 %) después de la purificación por cristalización en cloruro de metileno.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,18 (s a, 1H), 8,77 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,42 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 2,99 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,22 (d, 3H, J = 2,7 Hz), 1,62 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 488

**Ejemplo 193: (R)-3-(2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida**



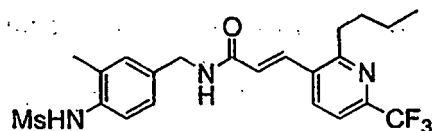
Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-aminoetil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (65 mg, 0,24 mmol) con ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (55 mg, 0,20 mmol) para dar el compuesto del título (49 mg, 50 %)

después de la purificación por cristalización en cloruro de metileno.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,54 (s a, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,24 (m, 3H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,04 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,01 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (d, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

5 ESI [M+H] $^+$ : 488

**Ejemplo 194: 3-(2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida**



10

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (66 mg, 0,24 mmol) con ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (55 mg, 0,20 mmol) para dar el compuesto del título (69 mg, 73 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

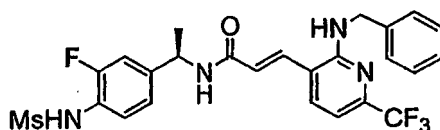
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  7,97 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,20 (m, 2H), 6,37 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,11 (s a, 1H), 5,92 (t, 1H), 4,55 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,03 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

15

ESI [M+H] $^+$ : 470

**Ejemplo 195: (R)-3-(2-Bencilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida**

20



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (27 mg, 0,10 mmol) con ácido 3-(2-bencilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (30 mg, 0,093 mmol) para dar el compuesto del título (39 mg, 78 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

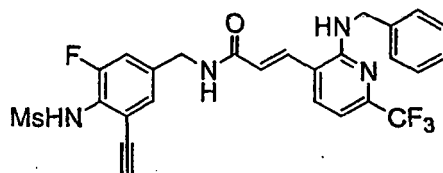
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,30 (s a, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,64 (m, 2H), 7,27 (m, 8H), 7,01 (t, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,11 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,63 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 2,98 (s, 3H), 1,48 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

25

ESI [M+H] $^+$ : 537

30

**Ejemplo 196: 3-(2-Bencilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



35

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (28 mg, 0,10 mmol) con ácido 3-(2-bencilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (30 mg, 0,093 mmol) para dar el compuesto del título (44 mg, 87 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

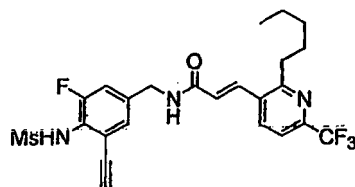
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,45 (s a, 1H), 8,75 (t, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,27 (m, 7H), 6,99 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,53 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,48 (s, 1H), 4,39 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,04 (s, 3H).

40

ESI [M+H] $^+$ : 547

**Ejemplo 197: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil)-piridin-3-il-acrilamida**

45



Etapa 1: Ácido 3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico

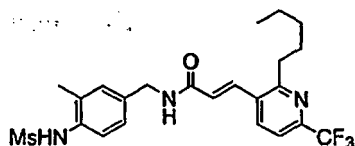
- 5 A una suspensión del compuesto éster metílico del ácido 3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (366 mg, 1,22 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de LiOH 1 N (3,0 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El residuo resultante se disolvió en H<sub>2</sub>O, después se lavó con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N a pH 1~2. La solución se extrajo tres veces con cloruro de metileno, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhid. y se concentró al vacío para dar ácido 3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (340 mg, 97 %).
- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 1,73 (m, 2H), 1,39 (m, 4H), 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

Etapa 2: N-(3-Etilil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil)-piridin-3-il-acrilamida

- 15 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (74 mg, 0,27 mmol) con ácido 3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (77 mg, 0,27 mmol) para dar N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil)-piridin-3-il-acrilamida (57 mg, 42 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1)
- 20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,30 (s a, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,39 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,42 (s a, 1H), 6,09 (s a, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,49 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 0,89 (m, 3H).
- ESI [M+H]<sup>+</sup>: 512

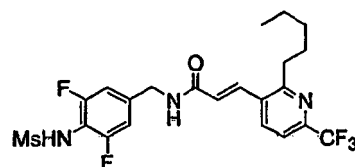
**Ejemplo 198: N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil)-piridin-3-il-acrilamida**

25



- 30 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (70 mg, 0,26 mmol) con ácido 3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (74 mg, 0,26 mmol) para dar N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil)-piridin-3-il-acrilamida (57 mg, 46 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 3/2)
- <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,37 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,14 (s a, 1H), 5,94 (s a, 1H), 4,55 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,03 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 0,89 (m, 3H).
- 35 ESI [M+H]<sup>+</sup>: 484

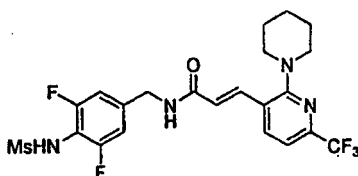
**Ejemplo 199: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil)-piridin-3-il-acrilamida**



40

- Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (49 mg, 0,18 mmol) con ácido 3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (52 mg, 0,18 mmol) para dar el compuesto del título (58 mg, 63 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1:1)
- 45 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,40 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,09 (s a, 1H), 6,06 (s a, 1H), 4,56 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,22 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 0,89 (m, 3H).
- ESI [M+H]<sup>+</sup>: 506



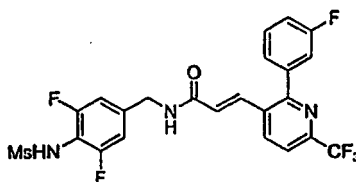
**Ejemplo 200: Síntesis de N-(4-Metanosulfonilamino-3,5-difluoro-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

5 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (55 mg, 0,19 mmol) con ácido 3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (50 mg, 0,16 mmol) para dar 3 N-(4-metanosulfonilamino-3,5-difluoro-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (35 mg, 41 %).

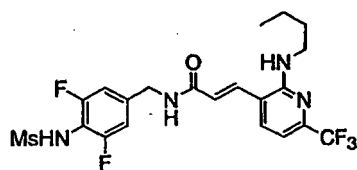
10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,50 (s, 1H, a), 8,82 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,42 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,19 (s, 4H), 3,04 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).

**Ejemplo 201: N-(4-Metanosulfonilamino-3,5-difluoro-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

15 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (53 mg, 0,19 mmol) con ácido 3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilico (50 mg, 0,16 mmol) para dar N-(4-metanosulfonilamino-3,5-difluoro-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida (31 mg, 37 %).

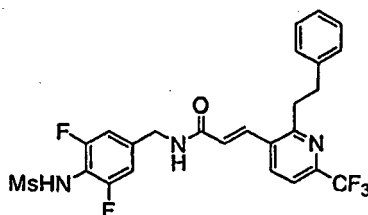


20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,50 (s, 1H, a), 8,87 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,04 (s, 3H).

**Ejemplo 202: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-butilamino-6-trifluorometil)-piridin-3-il-acrilamida**

30 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (47 mg, 0,17 mmol) con ácido 3-(2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilico (50 mg, 0,17 mmol) para dar el compuesto del título (52 mg, 59 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1:1).

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (m, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,79 (m, 1H), 6,47 (s a, 3H), 6,30 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,05 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 3,50 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,95 (m, 3H)

**Ejemplo 203: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

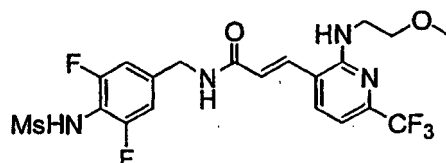
40

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (107,2 mg, 0,393 mmol) con NMM (0,20 ml), DMTMM (123 mg) y ácido 3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (101,3 mg, 0,315 mmol) para dar el compuesto del título (99 mg, 58 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,17 (m, 4H), 6,91 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,32 (t, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,48 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,17 (s, 3H), 3,06 (t, 2H, J = 7,2 Hz).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 540

**Ejemplo 204: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**

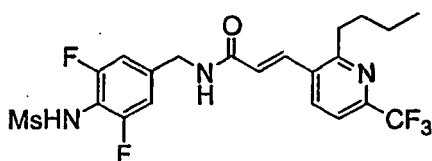


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (100 mg, 0,37 mmol) con ácido 3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (102 mg, 0,35 mmol) para dar el compuesto del título (107 mg, 60 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,52 (s a, 1H), δ 8,76 (t, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,11 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,50 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 509

**Ejemplo 205: 3-(2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

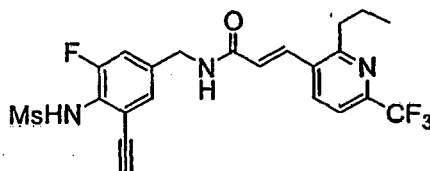


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (100 mg, 0,37 mmol) con ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (96 mg, 0,35 mmol) para dar el compuesto del título (125 mg, 73 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,50 (s a, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,43 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,05 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 492

**Ejemplo 206: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

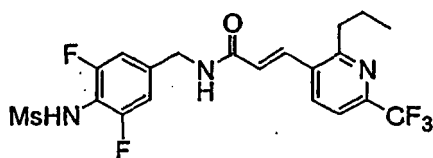


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etínil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (167 mg, 0,60 mmol) con ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (30 mg, 0,50 mmol) para dar el compuesto del título (211 mg, 87 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,46 (s a, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,13 (m, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,53 (s, 1H), 4,41 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,07 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 484

**Ejemplo 207: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

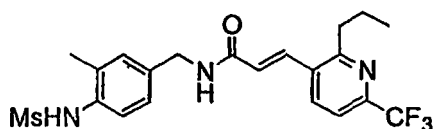


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (100 mg, 0,37 mmol) con ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (90 mg, 0,35 mmol) para dar el compuesto del título (134 mg, 80 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,50 (s a, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,43 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,05 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,93 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

ESI [M+H] $^+$ : 478

#### Ejemplo 208: N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

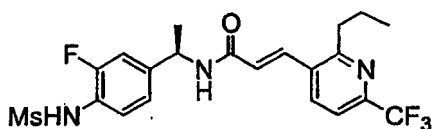


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (102 mg, 0,37 mmol) con ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (90 mg, 0,35 mmol) para dar el compuesto del título (120 mg, 75 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,03 (s a, 1H), 8,77 (t, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,18 (m, 3H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,37 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,96 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

ESI [M+H] $^+$ : 456

#### Ejemplo 209: (R)-3-(2-Propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida

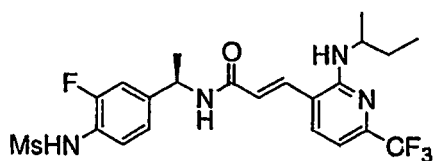


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (105 mg, 0,39 mmol) con ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (90 mg, 0,35 mmol) para dar el compuesto del título (151 mg, 91 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,56 (s a, 1H), 8,77 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,27 (m, 3H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,04 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,00 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,41 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

ESI [M+H] $^+$ : 474

#### Ejemplo 210: (R)-3-(2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida

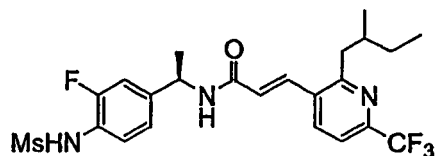


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (92 mg, 0,34 mmol) con ácido 3-(2-sec-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (82 mg, 0,28 mmol) para dar el compuesto del título (133 mg, 95 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,56 (s a, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,25 (m, 3H), 6,94 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,03 (t, 1H), 4,06

(m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,12 (m, 3H), 0,84 (m, 3H).  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 503

**Ejemplo 211: (R)-3-[2-(2-Metil-butil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonil-amino-fenil)-etil]-acrilamida**

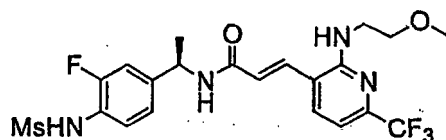


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (105 mg, 0,39 mmol) con ácido 3-[2-(2-metil-butil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (101 mg, 0,35 mmol) para dar el compuesto del título (73 mg, 42 %)

después de la purificación por cristalización en éter.  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,25 (m, 3H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,04 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,01 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,41 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,30 (m, 2H), 0,84 (m, 6H).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 502

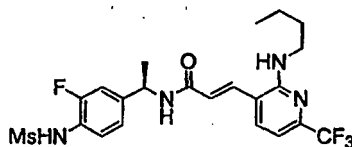
**Ejemplo 212: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-amino-fenil)-etil]-3-[2-(2-metoxi-etil-amino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (105 mg, 0,39 mmol) con ácido 3-[2-(2-metoxi-etil-amino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrílico (102 mg, 0,35 mmol) para dar el compuesto del título (114 mg, 65 %)

después de la purificación por cristalización en éter.  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,54 (s a, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,25 (m, 4H), 6,99 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,04 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,048 (s, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,41 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

**Ejemplo 213: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-amino-fenil)-etil]-3-(2-butil-amino)-6-trifluorometil-piridin-3-il-acrilamida**

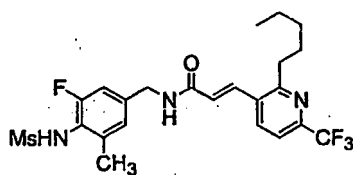


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (103 mg, 0,38 mmol) con ácido 3-(2-butil-amino)-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (110 mg, 0,38 mmol) para dar el compuesto del título (120 mg, 63 %)

después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>): δ 9,23 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,15 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,50 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,94 (m, 3H)

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 503

**Ejemplo 214: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-amino-5-metil-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil)-piridin-3-il-acrilamida**

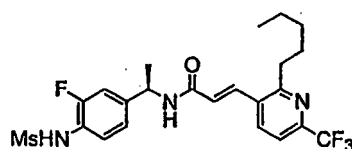


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (52 mg, 0,19 mmol) con ácido 3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (55 mg, 0,19 mmol) para dar el compuesto del título (65 mg, 68 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,91 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,25 (m, 2H), 6,36 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,15 (s a, 1H), 6,01 (s a, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,05 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,89 (m, 3H).

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 502

**Ejemplo 215: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

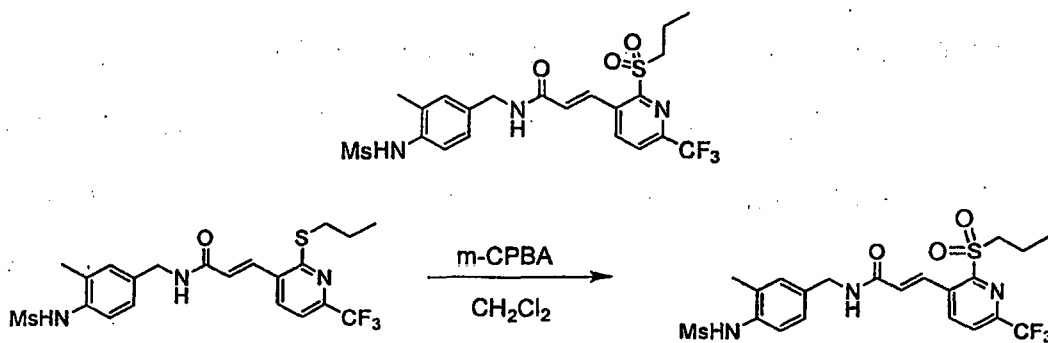


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (54 mg, 0,20 mmol) con ácido 3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (57 mg, 0,20 mmol) para dar el compuesto del título (35 mg, 35 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,90 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 6,45 (s a, 1H), 6,37 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,85 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,22 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,36 (m, 4H), 0,88 (m, 3H).

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 502

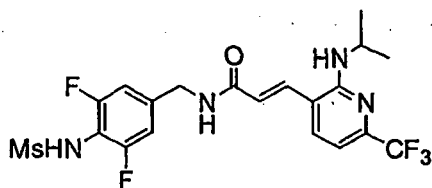
**Ejemplo 216: N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-[2-(propano-1-sulfonil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (34,9 mg, 0,0715 mmol) con m-CPBA (60 %, 43,7 mg) durante 3 h a temperatura ambiente para producir el compuesto del título (31 mg, 83 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/4).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,24 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,15 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,50 (t, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,45 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,62 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,11 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

**Ejemplo 217: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

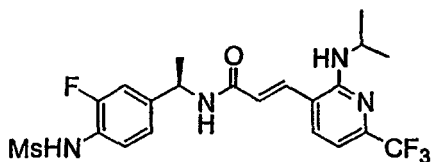


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (109 mg, 0,40 mmol) con ácido 3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (82 mg, 0,30 mmol) para dar el compuesto del título (109 mg, 74 %)

después de la purificación por cristalización en éter.  
 $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,50 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,22 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, J = 6,3 Hz).

ESI [M+H] $^+$ : 493

**Ejemplo 218: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

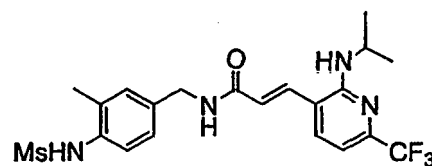


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (107 mg, 0,40 mmol) con ácido 3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (82 mg, 0,30 mmol) para dar el compuesto del título (137 mg, 93 %)

después de la purificación por cristalización en éter.  
 $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,54 (s a, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,25 (m, 3H), 6,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,03 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,20 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,40 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,16 (dd, 6H, J = 2,1 y 6,3 Hz).

ESI [M+H] $^+$ : 489

**Ejemplo 219: 3-(2-Isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida**

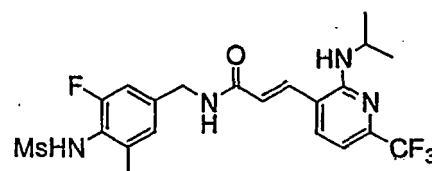


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (110 mg, 0,40 mmol) con ácido 3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (82 mg, 0,30 mmol) para dar el compuesto del título (92 mg, 65 %)

después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.  
 $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,00 (s a, 1H), 8,64 (t, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,18 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,45 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,20 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, J = 5,7 Hz).

ESI [M+H] $^+$ : 471

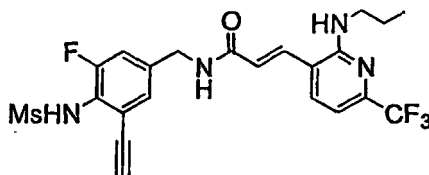
**Ejemplo 220: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (71 mg, 0,26 mmol) con ácido 3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (55 mg, 0,20 mmol) para dar el compuesto del título (88 mg, 90 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,25 (s a, 1H), 8,64 (t, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,14 (m, 2H), 6,95 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,21 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, J = 6,3 Hz).  
ESI [M+H] $^+$ : 489

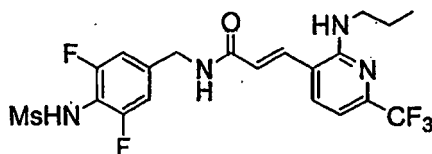
10 **Ejemplo 221: N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



15 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (106 mg, 0,39 mmol) con ácido 3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,26 mmol) para dar el compuesto del título (86 mg, 66 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,45 (s a, 1H), 8,74 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,29 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,52 (s, 1H), 4,39 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,30 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J = 7,5 Hz).  
ESI [M+H] $^+$ : 499

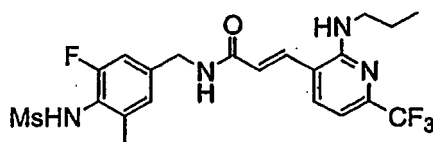
**Ejemplo 222: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



25 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (92 mg, 0,34 mmol) con ácido 3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,26 mmol) para dar el compuesto del título (74 mg, 58 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,49 (s a, 1H), 8,75 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,13 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,30 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz).  
ESI [M+H] $^+$ : 493

35 **Ejemplo 223: N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

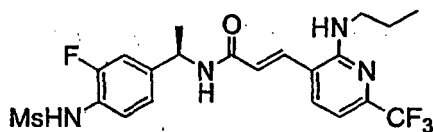


40 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (91 mg, 0,34 mmol) con ácido 3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,26 mmol) para dar el compuesto del título (98 mg, 77 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,27 (s a, 1H), 8,64 (t, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,15 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,27 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

**Ejemplo 224: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

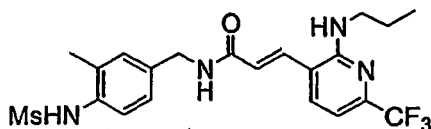
## ii)-acrilamida



5 Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (91 mg, 0,34 mmol) con ácido 3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,26 mmol) para dar el compuesto del título (106 mg, 83 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,50 (s a, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,25 (m, 4H), 6,95 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,03 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,27 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

**Ejemplo 225: N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



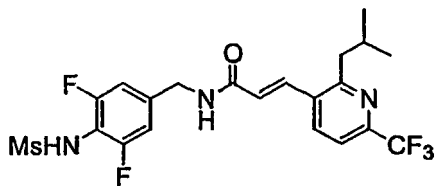
15

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (93 mg, 0,34 mmol) con ácido 3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,26 mmol) para dar el compuesto del título (85 mg, 69 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,12 (s a, 1H), 8,64 (t, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,25 (m, 4H), 6,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,36 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 3,30 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

**Ejemplo 226: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

25



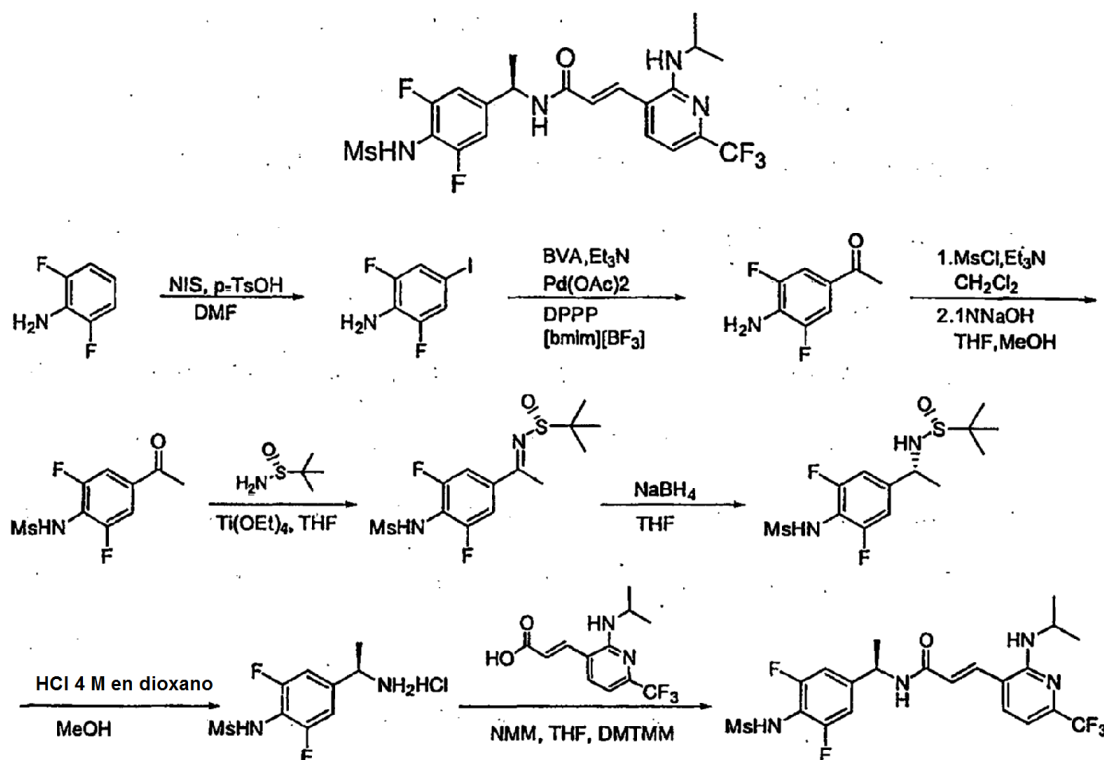
30 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (30 mg, 0,11 mmol) con ácido 3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (20 mg, 0,73 mmol) para dar el compuesto del título (30 mg, 84 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,50 (s a, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,43 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,05 (s, 3H), 2,83 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 2,01 (m, 1H), 0,88 (t, 3H, J = 6,6 Hz).

35

**Ejemplo 227: (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**





## Etapa 1: Síntesis de 2,6-difluoro-4-yodoanilina

- 5 A una solución de 2,6-difluoroanilina (5,0 g, 38,7 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (1,45 g, 7,62 mmol) en DMF (70 ml) se le añadió gota a gota N-yodosuccinimida (9,6 g, 42,7 mmol) disuelta en DMF (50 ml) a 5 °C. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y después se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cristalización en EtOAc y hexano para dar 2,6-difluoro-4-yodoanilina (9,12 g, 92,4 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,16 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 3,76 (s a, 2H)

## Etapa 2: Síntesis de 1-(4-amino-3,5-difluoro-fenil)-etanona

- 15 Una suspensión de 2,6-difluoro-4-yodoanilina (1 g, 3,92 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,025 equiv.), DPPP (0,05 equiv.) en [bmim][BF<sub>3</sub>] (6 ml) se agitó durante 10 min. Después de la mezcla se desgasificó tres veces y se inyectaron secuencialmente butil vinil éter (5 equiv.) y Et<sub>3</sub>N (1,2 equiv.). La mezcla se agitó durante 15 h a 115 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió HCl 1 N. Después de agitar la mezcla durante 0,5 horas, se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía para dar 1-(4-amino-3,5-difluoro-fenil)-etanona (300 mg, 45 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,15 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 3,76 (s, 2H, a).

## Etapa 3: Síntesis de N-(4-acetil-2,6-difluoro-fenil)-metano sulfonamida

- 25 A una solución de 1-(4-amino-3,5-difluoro-fenil)-etanona (2,35 g, 13,73 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se le añadió gota a gota MsCl (2,34 ml, 2,34 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción. El residuo en bruto se disolvió en THF (8 ml), y después a la solución se le añadieron NaOH 1 N (4 ml) y  $\text{CH}_3\text{OH}$  (4 ml). Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía para proporcionar N-(4-acetil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida (1,85 g, 54 %).

- 30  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,60 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,43 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H).

## Etapa 4: Síntesis de N-{2,6-difluoro-4-[1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida

A una solución de N-(4-acetil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida (1,84 g, 7,38 mmol) y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (1,07 g, 8,86 ml) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (2,61 ml, 12,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a 90 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió salmuera. Después de extraer la mezcla tres veces con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía para producir N-{2,6-difluoro-4-[1-(2-metil-propano-2-sulfinilimino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida (2,2 g, 85 %). A una solución de N-{2,6-difluoro-4-[1-(2-metil-propano-2-sulfinilimino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida (2,2 g, 6,24 mmol) en THF (20 ml) se le añadió en porciones  $\text{NaBH}_4$  (944 mg, 24,9 mmol) disuelto en THF (2 ml) a -48 °C. La mezcla se agitó durante 10 horas a -48 °C ~ temperatura ambiente, y después se añadió gota a gota  $\text{CH}_3\text{OH}$  hasta que no se desprendió más gas. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía para proporcionar N-{2,6-difluoro-4-[1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida (1,89 g, 50 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,04 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,59 (s, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,53 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 3,20 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, 6,6 Hz), 1,23 (s, 9H)

Etapa 5: Síntesis de (R)-N-[4-(1-amino-etil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl

A una solución de N-{2,6-difluoro-4-[1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida (789 mg, 2,22 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (8 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cristalización en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{Et}_2\text{O}$  para dar (R)-N-[4-(1-amino-etil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (611 g, 96 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8,73 (s, 3H, a), 7,48 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,43 (c, 1H, J = 3,6 Hz), 3,53 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 3,07 (s, 3H), 1,51 (d, 3H, 6,9 Hz).

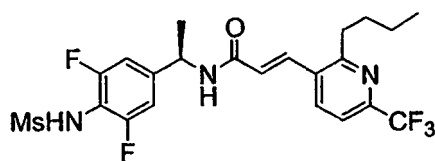
Etapa 6: Síntesis de (R)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida

Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (70 mg, 0,24 mmol) con ácido 3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (67 mg, 0,24 mmol) para dar el compuesto del título (108 mg, 89 %) después de la purificación por cristalización en éter.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,49 (s a, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,03 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,40 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,17 (dd, 6H, J = 2,4 y 6,3 Hz).

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 507

**Ejemplo 228: (R)-3-(2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida**

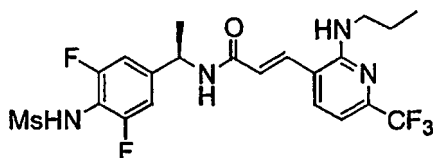


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (70 mg, 0,24 mmol) con ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (67 mg, 0,24 mmol) para dar el compuesto del título (115 mg, 95 %) después de la purificación por cristalización en éter.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,50 (s a, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,04 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,41 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,36 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 506

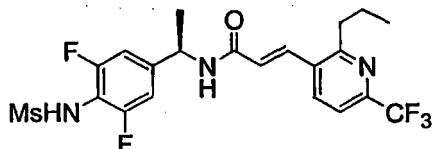
**Ejemplo 229: (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (60 mg, 0,21 mmol) con ácido 3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (56 mg, 0,20 mmol) para dar el compuesto del título (95 mg, 95 %) después de la purificación por cristalización en éter.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,50 (s a, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,16 (m, 3H), 6,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,03 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,87 (t, 3H, J = 7,2 Hz).  
ESI [M+H]<sup>+</sup>: 507

**Ejemplo 230: (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

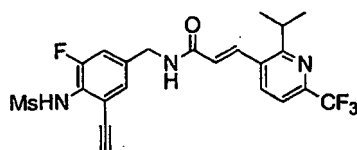


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (62 mg, 0,22 mmol) con ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (56 mg, 0,22 mmol) para dar el compuesto del título (81 mg, 73 %) después de la purificación por cristalización en éter.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,50 (s a, 1H), 8,81 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,04 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,41 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 492

**Ejemplo 231: N-(3-Etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

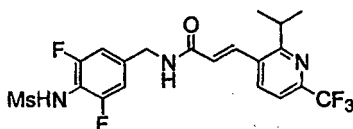


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-6-etínil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (75 mg, 0,27 mmol) con ácido 3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,27 mmol) para dar N-(3-etínil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida (54 mg, 42 %) después de la purificación por recristalización (Hex/EtOAc)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,02 (s a, 1H), 4,55 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,49 (s, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 484

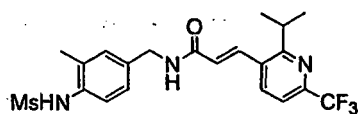
**Ejemplo 232: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (74 mg, 0,27 mmol) con ácido 3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,27 mmol) para dar el compuesto del título (46 mg, 36 %) después de la purificación por recristalización (Hex/EtOAc)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,60 (s, 1H), 8,89 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,78 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,43 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,47 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H)

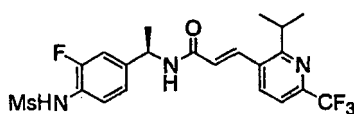
**Ejemplo 233: N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



5 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (74 mg, 0,27 mmol) con ácido 3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (74 mg, 0,27 mmol) para dar el compuesto del título (61 mg, 50 %) después de la purificación por recristalización (Hex/EtOAc)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,03 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,34 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,19 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,47 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H)

10 **Ejemplo 234: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

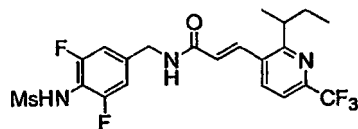


15 Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (73 mg, 0,27 mmol) con ácido 3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,27 mmol) para dar el compuesto del título (69 mg, 54 %) después de la purificación por recristalización (Hex/EtOAc)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,49 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,51 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,34 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 5,87 (s a, 1H), 5,21 (s a, 1H), 3,90 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 3,44 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H)

ESI  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 474

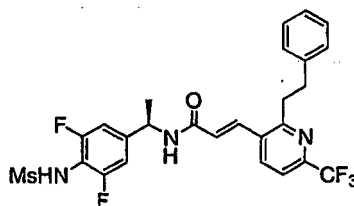
25 **Ejemplo 235: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-sec-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



30 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (89 mg, 0,33 mmol) con ácido 3-(2-sec-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (89 mg, 0,33 mmol) para dar el compuesto del título (33 mg, 20 %) después de la purificación por recristalización (Hex/EtOAc = 2:3)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,05 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,35 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,03 (s a, 2H), 4,57 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,22 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,27 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 0,82 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

35 **Ejemplo 236: (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



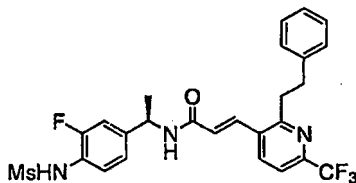
40 Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (61,8 mg, 0,215 mmol) con NMM (0,10 ml), DMTMM (93 mg) y ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (67 mg, 0,208 mmol) para dar el compuesto del título (98,3 mg, 85 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,19 (m, 4H), 6,95 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,48 (s, 1H), 6,27 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,12 (d, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,24 (t, 2H, J = 6,3

Hz), 3,18 (s, 3H), 3,07 (t, 2H, J = 8,4 Hz).

**Ejemplo 237: (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

5



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (61,4 mg, 0,228 mmol) con NMM (0,10 ml), DMTMM (97 mg) y ácido 3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (72 mg, 0,224 mmol) para dar el compuesto del título (80,8 mg, 67 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

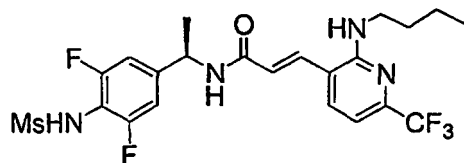
10

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,55 (m, 2H), 7,19 (m, 5H), 6,528 (s, 1H), 6,22 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,83 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,20 (m, 1H, J=6,9 Hz), 3,25 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,02 (s, 3H).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 554

15

**Ejemplo 238: (R)-3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[(1R)-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida**



20

Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (80 mg, 0,28 mmol) con ácido 3-(2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (96 mg, 0,33 mmol) para dar el compuesto del título (140 mg, 96 %) después de la purificación por cristalización en éter.

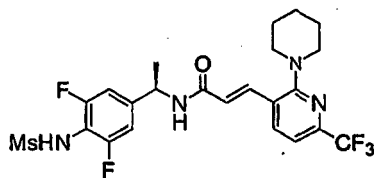
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,49 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,19-7,12 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,05-5,01 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,40 (d, 3H, J = 5,7 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

25

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 521

**Ejemplo 239: (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

30



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (80 mg, 0,28 mmol) con ácido 3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,33 mmol) para dar el compuesto del título (140 mg, 95 %) después de la purificación por cristalización en éter.

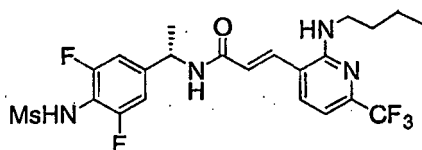
35

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,95 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 7,25-7,15 (m, 3H), 6,74 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,06-5,02 (m, 1H), 3,32 (s, 4H, a), 3,05 (s, 3H), 1,61 (s, 5H, a), 1,40 (t, 3H, J = 5,1 Hz).

40

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 533

**Ejemplo 240: (S)-3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[(1S)-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida**

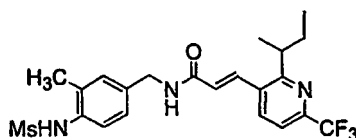


Se hizo reaccionar (S)-N-[4-(1-Aminoetil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (40 mg, 0,14 mmol) con ácido 3-(2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (48 mg, 0,16 mmol) para dar el compuesto del título (57 mg, 80 %) después de la purificación por cristalización en éter.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,49 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,19-7,14 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,05-5,00 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,40 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

ESI [M+H]<sup>+</sup>: 521

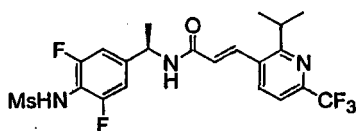
**Ejemplo 241: (R)-3-(2-sec-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-1-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (98 mg, 0,359 mmol) con NMM (0,10 ml), DMTMM (99 mg) y ácido 3-(2-sec-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (98 mg, 0,359 mmol) para dar el compuesto del título (25 mg, 15 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 1/1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (d, 1H, J = 15 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,99 (s a, 1H), 6,33 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,20 (s, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,21 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,26 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,81 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

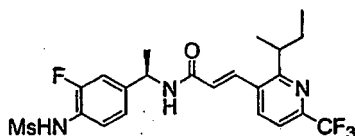
**Ejemplo 242: (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (77 mg, 0,27 mmol) con NMM (0,10 ml), DMTMM (90 mg) y ácido 3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,27 mmol) para dar el compuesto del título (75 mg, 57 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,02 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,12 (s, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,19 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,53 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H)

**Ejemplo 243: (R)-3-(2-sec-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida**

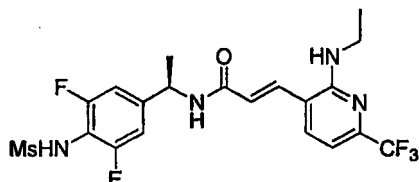


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (69 mg, 0,256 mmol) con NMM (0,10 ml), DMTMM (85 mg) y ácido 3-(2-sec-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70 mg, 0,256 mmol) para dar el compuesto del título (40 mg, 32 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 1/1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,48 (d, 1H,

J = 8,1 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,32 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,85 (d, 1H, NH), 5,22 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,25 (dd, 3H, J = 6,6 Hz, 1,2 Hz), 0,80 (m, 3H)

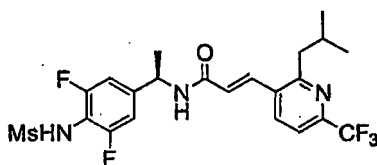
**Ejemplo 244: (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (22 mg, 0,215 mmol) con NMM (0,10 ml), DMTMM (43 mg) y ácido 3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (21 mg, 0,081 mmol) para dar el compuesto del título (22 mg, 55 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,62 (m, 3H), 7,08 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,20 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,87 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

**Ejemplo 245: (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

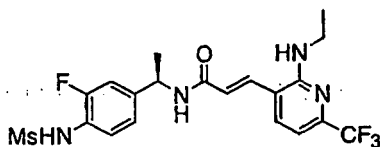


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (138 mg, 0,48 mmol) con NMM (0,11 ml), DMTMM (138 mg, 0,499 mmol) y ácido 3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (127 mg, 0,467 mmol) para dar el compuesto del título (178 mg, 74 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,64 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,35 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,13 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,83 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 2,12 (m, 1H), 1,46 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,90 (d, 6H)

ESI [M-H]<sup>-</sup>: 504

**Ejemplo 246: N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il-acrilamida**

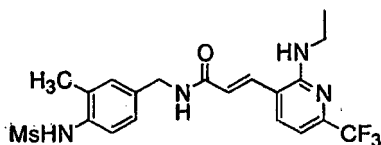


Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (145 mg, 0,54 mmol) con ácido 3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (140 mg, 0,54 mmol) para dar el compuesto del título (113 mg, 41 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1,1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,48 (s, 1H), 6,33 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 5,82 (s a, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,78 (s a, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J = 5,5 Hz), 1,25 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

ESI [M-H]<sup>-</sup>: 473

**Ejemplo 247: N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

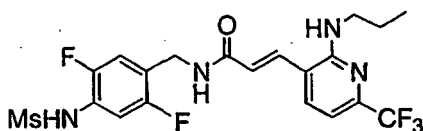


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-3-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (78 mg, 0,284 mmol) con ácido 2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il-acrílico (74 mg, 0,284 mmol) para dar el compuesto del título (83 mg, 64 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2:3).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,66 (d, 1H, J = 14,7 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,30 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,54 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,26 (t, 3H, J = 6,6 Hz)

ESI [M-H] $^-$ : 455

**Ejemplo 248: N-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

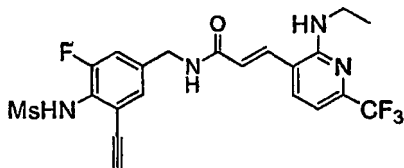


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,5-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (33 mg, 0,12 mmol) con ácido 3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (38 mg, 0,14 mmol) para dar el compuesto del título (35 mg, 59 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,84 (s a, 1H), 8,69 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,25 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,28 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

ESI [M-H] $^-$ : 491

**Ejemplo 249: 3-(2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

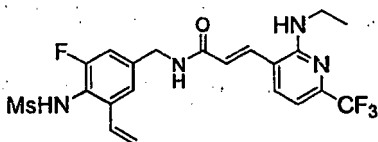


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (301 mg, 1,07 mmol) con ácido 3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (200 mg, 0,76 mmol) para dar el compuesto del título (110 mg, 74 %) después de la purificación por recristalización en éter dietílico.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,45 (s, 1H), 8,75 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,51 (s, 1H), 4,39 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,14 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

ESI [M-H] $^-$ : 483

**Ejemplo 250: 3-(2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-vinil-bencil)-acrilamida**

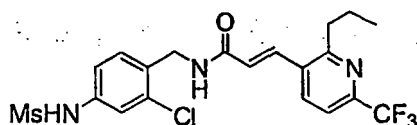




Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-vinil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (258 mg, 0,92 mmol) con ácido 3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (200 mg, 0,76 mmol) para dar el compuesto del título (270 mg, 60 %) después de la purificación por recristalización en éter dietílico.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,32 (s, 1H), 8,74 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,18-7,04 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,86 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 5,42 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 4,42 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,13 (t 3H, J = 6,9 Hz).  
ESI [M-H]<sup>-</sup>: 485

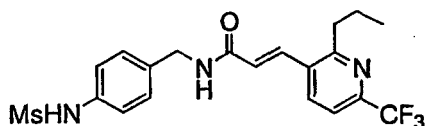
**Ejemplo 251: N-(2-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Una mezcla de N-(4-aminometil-3-cloro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl y N-(4-aminometil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (80 mg) se hizo reaccionar con ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (76 mg, 0,28 mmol) para dar el compuesto del título (77 mg, 57 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,98 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 8,4 y 2,4 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,43 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz).  
ESI [M-H]<sup>-</sup>: 474

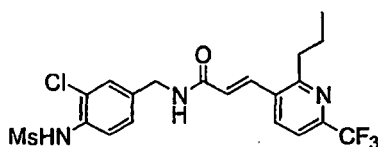
**Ejemplo 252: N-(4-Metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



Una mezcla de N-(4-aminometil-3-cloro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl y N-(4-aminometil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (80 mg) se hizo reaccionar con ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (76 mg, 0,28 mmol) para dar el compuesto del título (50 mg, 39 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 2/3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,69 (s a, 1H), 8,77 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,37 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,00 (m, 5H), 1,66 (m, 2H), 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz).  
ESI [M-H]<sup>-</sup>: 440

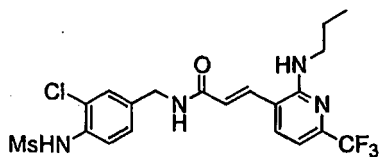
**Ejemplo 253: N-(3-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil)-piridin-3-il-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-cloro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (58 mg, 0,22 mmol) con ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (60 mg, 0,22 mmol) para dar el compuesto del título (65 mg, 62 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1:1)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 6,38 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,02 (s a, 1H), 4,59 (dd, 2H, J = 7,8 Hz, 6,0 Hz), 3,49 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,01 (m, 3H).

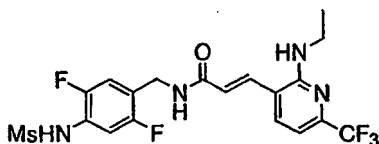
**Ejemplo 254: N-(3-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil)-piridin-3-il-acrilamida**



Se hizo reaccionar N-(3-Cloro-4-aminometil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (61 mg, 0,22 mmol) con ácido 3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (60 mg, 0,22 mmol) para dar el compuesto del título (73 mg, 68 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1:1).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,36 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,13 (s a, 1H), 4,55 (dd, 2H, J = 14,1 Hz, 6,3 Hz), 3,48 (s, 3H), 1,65 (m, 4H), 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

**Ejemplo 255: N-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil)-piridin-3-il-acrilamida**

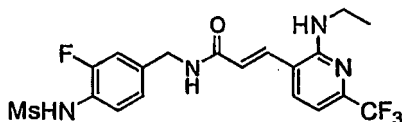


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,5-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (61 mg, 0,22 mmol) con ácido 3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (58 mg, 0,22 mmol) para dar el compuesto del título (20 mg, 18 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1,1).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,91 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,87 (m, 2H), 6,36 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,25 (s a, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,06 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 1,25 (m, 3H).

ESI [M-H] $^-$ : 477

**Ejemplo 256: 3-(2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

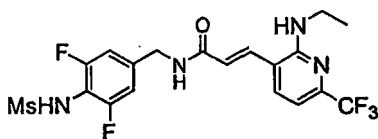


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (117 mg, 0,46 mmol) con ácido 3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,38 mmol) para dar el compuesto del título (118 mg, 56 %) después de la purificación por recristalización en éter dietílico.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,71 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 11,4, 1,8 Hz), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,14 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

ESI [M-H] $^-$ : 459

**Ejemplo 257: N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

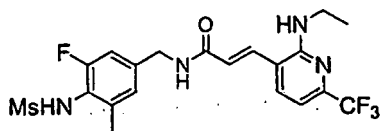


Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (125 mg, 0,46 mmol) con ácido 3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,38 mmol) para dar el compuesto del título (110 mg, 60 %) después de la purificación por recristalización en éter dietílico.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,50 (s, 1H), 8,76 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 6,0 Hz),

3,42-3,35 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,14 (t, 3H, J = 6,9 Hz).  
ESI [M-H]<sup>-</sup>: 477

5 **Ejemplo 258: 3-(2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-acrilamida**

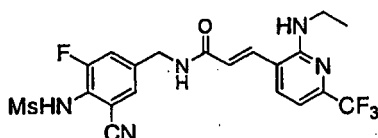


10 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-fluoro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (124 mg, 0,46 mmol) con ácido 3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,38 mmol) para dar el compuesto del título (230 mg, 62 %) después de la purificación por recristalización en éter dietílico.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,26 (s, 1H), 8,64 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,14 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

15 ESI [M-H]<sup>-</sup>: 473

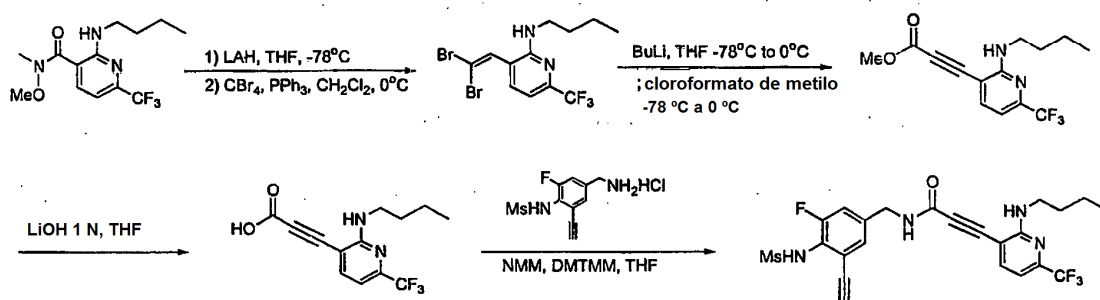
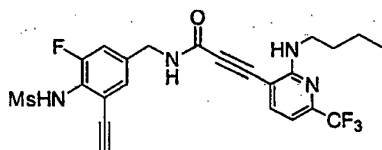
**Ejemplo 259: N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



20 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-ciano-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (129 mg, 0,46 mmol) con ácido 3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,38 mmol) para dar el compuesto del título (113 mg, 54 %) después de la purificación por recristalización en éter dietílico.

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,07 (s, 1H), 8,79 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,66-7,56 (m, 3H), 7,13 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,45 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,14 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

30 **Ejemplo 260: 3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 3-(2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico**



Etapa 1: Butil-[3-(2,2-dibromo-vinil)-6-trifluorometil-piridin-2-il]-amina

35 Una solución de 2-butilamino-N-metoxi-N-metil-6-trifluorometil-nicotinamida (2,00 g, 6,55 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -78 °C, a la que se le añadió gota a gota LiAlH<sub>4</sub> 1 M en THF (3,3 ml, 3,3 mmol). La mezcla resultante se

agitó durante 1 h a -78 °C y después se calentó lentamente a -20 °C durante 2 h antes de inactivarse cuidadosamente añadiendo tartrato sódico potásico al 10 % seguido de EtOAc. Después de agitar vigorosamente durante 30 min a temperatura ambiente, las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el aldehído resultante.

Una solución de tetrabromuro de carbono (4,35 g, 13,1 mmol) en cloruro de metileno en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató con trifenilfosfina (6,87 g, 26,2 mmol) y se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se trató con el aldehído que se ha obtenido anteriormente, se agitó durante 1 h a 0 °C y después se inactivó con agua. La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trató con hexano y el sobrenadante se recogió. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se vertió en hexano. El sobrenadante se recogió. El procedimiento se repitió dos veces más. El sobrenadante combinado se pasó a través de gel de sílice y después se concentró para dar el compuesto del título (1,60 g, 61 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,09 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,40 (s a, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

#### Etapa 2: Éster metílico del ácido (2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico

Una solución de butil-[3-(2,2-dibromo-vinil)-6-trifluorometil-piridin-2-il]-amina (1,02 g, 2,54 mmol) en THF en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se trató lentamente con BuLi 2,5 M en hexano (2,0 ml, 5,00 mmol) y después se agitó durante 30 min a -78 °C y durante 30 min a -0 °C. La mezcla se trató con clorofornio de metilo (0,235 ml, 3,05 mmol) a -78 °C y se calentó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con una mezcla 1:1 de NaHCO<sub>3</sub> saturado y una solución de NH<sub>4</sub>Cl y la capa acuosa se extrajo con éter (x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (Hex/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título (78 mg, 10 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,78 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,82 (t 3H, J = 7,5 Hz).

#### Etapa 3: Ácido (2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico

A una suspensión de éster metílico del ácido (2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico (78 mg, 0,26 mmol) en THF (0,50 ml) se le añadió una solución de LiOH 1 N (1,0 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH 1~2. La solución se extrajo tres veces con cloruro de metileno, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhid. y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (50 mg, 65 %).

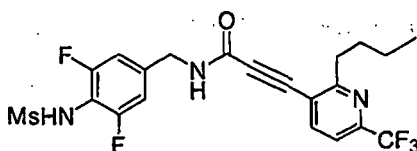
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,17 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,71 (m, 5H), 1,47 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,81 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

#### Etapa 4: 3-Etil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico

Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-etinil-6-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (80 mg, 0,29 mmol) con ácido (2-butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico (70 mg, 0,24 mmol) para dar el compuesto del título (84 mg, 57 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

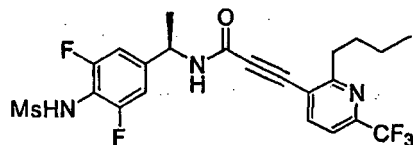
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,46 (m, 2H), 8,38 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,27 ((m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,36 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,77 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

#### Ejemplo 261: 3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico



Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (82 mg, 0,30 mol) con ácido (2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico (68 mg, 0,25 mmol) preparado como se ha descrito en las etapas 1-3 del ejemplo 260 para dar el compuesto del título (74 mg, 50 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 9,50 (s a, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,03 (m, 5H), 1,70 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

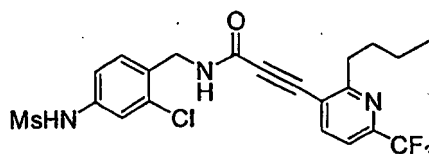
**Ejemplo 262: [1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico**

5 Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (86 mg, 0,30 mol) con ácido (2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico (68 mg, 0,25 mmol) para dar el compuesto del título (76 mg, 50 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,24 (d, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,02 (t, 1H), 3,06 (m, 5H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (m, 5H), 0,92 (t, 3H, J = 7,2 Hz).  
ESI [M-H] $^-$ : 502

**Ejemplo 263: 2-cloro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico**

15

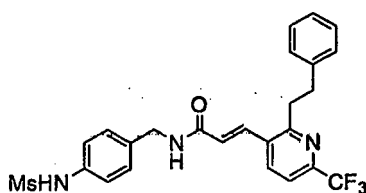


20 Una mezcla de N-(4-aminometil-3-cloro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl y N-(4-aminometil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (80 mg) se hizo reaccionar con ácido (2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico (76 mg, 0,28 mmol) para dar el compuesto del título (80 mg, 55 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,99 (s a, 1H), 9,44 (s a, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,27 (m, 3H), 4,41 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,03 (m, 5H), 1,69 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

**Ejemplo 264: N-(4-Metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

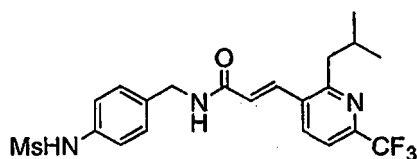
25



30 Se hizo reaccionar N-[4-(1-Amino-metil)-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (111 mg, 0,47 mmol) con NMM (0,11 ml), DMTMM (138 mg, 0,499 mmol) y ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (132 mg, 0,472 mmol) para dar el compuesto del título (144 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  7,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,18 (m, 6H), 6,71 (s, 1H), 6,22 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,99 (m, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,28 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,08 (m, 3H)

35

**Ejemplo 265: 3-(2-Isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

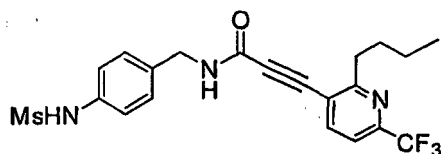
40 Se hizo reaccionar N-[4-(1-Amino-metil)-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (117 mg, 0,496 mmol) con NMM (350 ul), DMTMM (165 mg) y ácido 3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (116 mg, 0,498 mmol) para dar el

compuesto del título (92 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/2).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,93 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,48 (m, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,51 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,97 (s, 3H), 2,83 (d, J = 6,9 Hz), 2,15 (m, 1H), 0,90 (d, 6H)

5

**Ejemplo 266: 4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico**



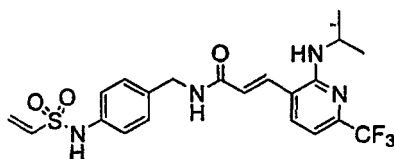
10 Una mezcla de N-(4-aminometil-3-cloro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl y N-(4-aminometil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (80 mg) se hizo reaccionar con ácido (2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico (76 mg, 0,28 mmol) para dar el compuesto del título (45 mg, 33 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,72 (s a, 1H), 9,45 (s a, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,34 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,97 (m, 5H), 1,70 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

ESI [M-H]<sup>-</sup>: 452

**Ejemplo 267: N-(4-Etenosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

20



Se hizo reaccionar N-[4-(1-Amino-metil)-fenil]-etenosulfonamida, sal HCl (97,8 mg, 0,392 mmol) con NMM (0,2 ml), DMTMM (121 mg) y ácido 3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (97,9 mg) para dar el compuesto del título (62 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

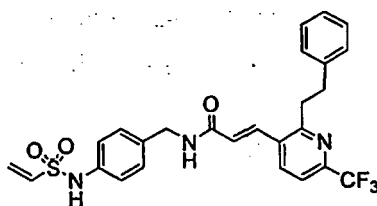
25

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,46 (m, 1H), 6,40 (d, 1H, J = 19,2 Hz), 6,15 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 5,85 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 5,00 (d, 1H), 4,43 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,30 (m, 1H), 1,20 (d, 6H)

ESI [M-H]<sup>-</sup>: 467

30

**Ejemplo 268: N-(4-Etenosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**

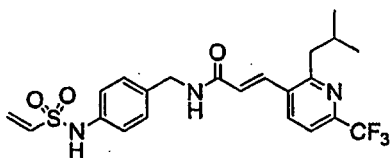


35 Se hizo reaccionar N-[4-(1-Amino-metil)-fenil]-etenosulfonamida, sal HCl (95,5 mg, 0,384 mmol) con NMM (0,2 ml), DMTMM (116 mg) y ácido 3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (99,9 mg) para dar el compuesto del título (17 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).

40

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,22 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 5,89 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,47 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,32 (m, 2H), 3,04 (m, 2H)

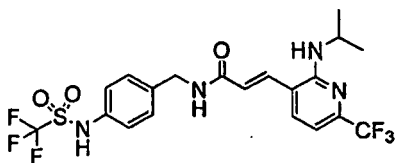
**Ejemplo 269: N-(4-Etenosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida**



- 5 Se hizo reaccionar N-[4-(1-Amino-metil)-fenil]-etenosulfonamida, sal HCl (96,6 mg, 0,388 mmol) con NMM (0,2 ml), DMTMM (124,8 mg) y ácido 3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (107,2 mg) para dar el compuesto del título (19 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,26 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,40 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,27 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 6,20 (m, 1H), 5,96 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,53 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 2,86 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 2,15 (m, 1H), 0,92 (d, 6H, J = 6,6 Hz)

- 10 **Ejemplo 270: 3-(2-Isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-trifluorometanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**

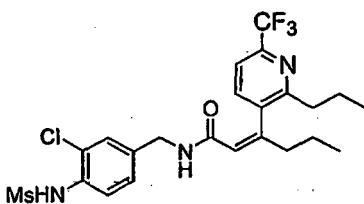


- 15 Se hizo reaccionar N-[4-(1-Amino-metil)-fenil]-trifluorometanosulfonamida, sal HCl (78,4 mg) con NMM (0,2 ml), DMTMM (119,8 mg) y ácido 3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (70,8 mg) para dar el compuesto del título (20 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,87 (m, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,72 (m, 1H), 4,44 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,35 (m, 1H), 1,25 (d, 6H)  
ESI [M-H]<sup>-</sup>: 509

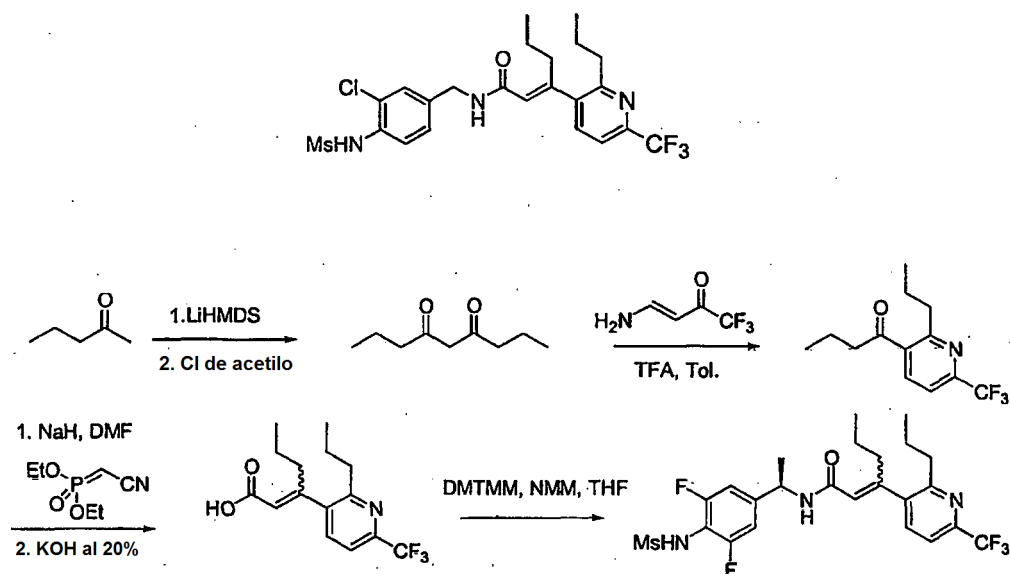
**Ejemplo 271: 1-(3-cloro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido (Z)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-enoico**

25



30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,63 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,34 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,33 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,29 (m, H), 1,74 (m, 2H), 1,10 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

**Ejemplo 272: 1-(3-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido (E)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-enoico**



Etapa 1: 3-Propionil-2-propil-6-trifluorometil-piridina

- 5 Se disolvió 2-pentanona (1 ml, 9,4 mmol) en 15 ml de tolueno seco en un matraz de dos bocas, y la solución se enfrió a 0 °C en una atmósfera de argón. Se añadió mediante una jeringa con agitación LiHMDS (9,4 ml, 1,0 M en THF, 2,1 mmol), y el anión formado se dejó reposar durante 1 min antes de la adición en una porción de cloruro de butirilo (0,49 ml, 4,7 mmol) con agitación. Después, el matraz se retiró del baño de hielo, se dejó en reposo durante 1 min y se añadió una solución 1 M de HCl con agitación. La mezcla de la solución se extrajo con EtOAc. Después,
- 10 la mezcla orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en bruto resultante en tolueno (20 ml) se le añadieron 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (0,72 g, 4,7 mmol) y ácido trifluoroacético (0,42 ml, 5,64 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 20 % y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la retirada del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar un compuesto del título (0,62 g, 51 %).
- 15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 2,90 (m, 4H), 1,76 (m, 4H), 1,00 (m, 4H).

Etapa 2: Ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridina-3-il)-hex-2-enoico

- 20 La solución de 3-propionil-2-propil-6-trifluorometil-piridina (0,62 g, 2,39 mmol) y éster dietílico del ácido cianometil fosfónico (1,1 equiv., 2,7 g) en DMF se puso en el matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml seguido de la adición en porciones de NaH (144 mg, 3,59 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de hielo-agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y después se lavó con una solución 1 N de HCl. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El líquido obtenido se hidrolizó con una solución a reflujo al 20 % de KOH durante una
- 25 noche. Después de lavar la mezcla con EtOAc, la fase acuosa se acidificó con c.-HCl y se extrajo tres veces con 50 ml de EtOAc. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar un residuo en bruto (0,349 g, 49 %). El residuo en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

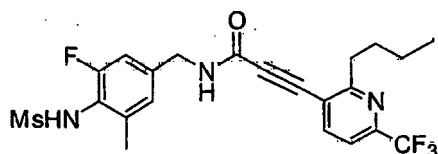
- 30 Etapa 3: 1-(3-cloro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido (E)-3-(2-Propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-enoico

Se hizo reaccionar N-(3-Cloro-4-aminometil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (69 mg, 0,23 mmol) con ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-enoico (59 mg, 0,23 mmol) para dar el compuesto del título (69 mg, 58 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1,1).

- 35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,73 (s a, 1H), 5,82 (ts, 1H), 5,75 (s a, 1H), 4,33 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,20 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 0,94 (m, 3H).  
ESI [M-H]<sup>-</sup>: 516

- 40 **Ejemplo 273: 3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencilamida del ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico**

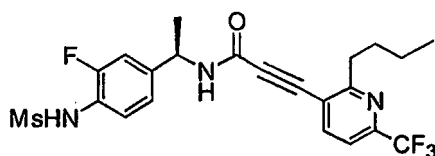




5 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-2-cloro-6-metil-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (60 mg, 0,30 mol) con ácido (2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico (50 mg, 0,18 mmol) para dar el compuesto del título (48 mg, 55 %) después de la purificación por cristalización en Hex/EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,46 (t, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,17 (m, 2H), 4,39 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,00 (m, 5H), 2,22 (d, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

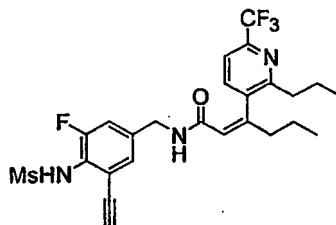
10 **Ejemplo 274: [1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-amida del ácido 3-(2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico**



15 Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Aminoetil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (91 mg, 0,34 mol) con ácido (2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico (92 mg, 0,34 mmol) para dar el compuesto del título (68 mg, 43 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1/1).

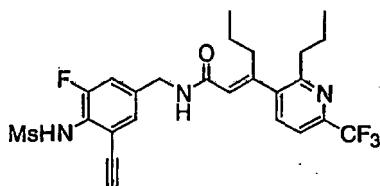
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,97 (m, 2H), 6,77 (t, 3H, J = 8,4 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,12 (m, 1H), 3,03 (m, 5H), 1,77 (m, 2H), 1,55 (m, 3H), 1,40 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

20 **Ejemplo 275: 1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-amida del ácido (Z)-3-(2-Propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-enoico**



25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,62 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,48 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,10 (m, 3H), 0,94 (m, 3H).

30 **Ejemplo 276: 1-(3-Etini-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido (E)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-enoico**

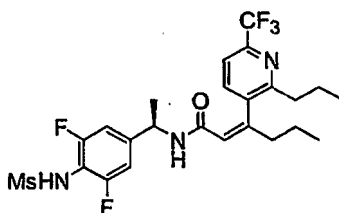


35 Se hizo reaccionar N-(4-aminometil-5-etinil-2-fluoro-fenil)-metanosulfonamida, sal HCl (113 mg, 0,41 mmol) con ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridina-3-il)-hex-2-enoico (122 mg, 0,41 mmol) para dar 1-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido (E)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-enoico (139 mg, 65,3 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1:1).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,44 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,83 (m, 2H), 4,32 (d, 2H, J = 6,0

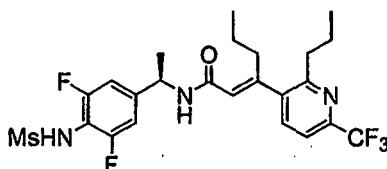
Hz), 3,49 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,26 (m, 2H), 0,95 (m, 6H).  
ESI [M-H]<sup>-</sup>: 524

5 **Ejemplo 277: [1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-amida del ácido (Z)-3-(2-Propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-enoico**



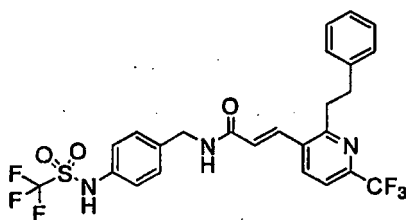
10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,44 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,62 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,97 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,37 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,10 (t, 3H, J = 7,8 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz).  
ESI [M-H]<sup>-</sup>: 532

15 **Ejemplo 278: [1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-amida del ácido (E)-3-(2-Propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-enoico**



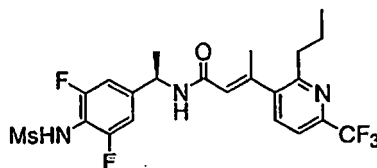
20 Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (150 mg, 0,52 mmol) con ácido 3-(2-Propil-6-trifluorometil-piridina-3-il)-hex-2-enoico (158 mg, 0,52 mmol) para dar 1-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido (E)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-enoico (162 mg, 58 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 1:1)  
25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,44 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,87 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,06 (s, 1H), 5,80 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 5,59 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,37 (m, 3H), 0,94 (m, 6H).  
ESI [M-H]<sup>-</sup>: 532

**Ejemplo 279: 3-(2-Fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-trifluorometanosulfonilamino-bencil)-acrilamida**



30 Se hizo reaccionar N-[4-(1-Amino-metil)-fenil]-trifluorometanosulfonamida, sal HCl (75 mg) con NMM (0,2 ml), DMTMM (119 mg) y ácido 3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (78 mg) para dar el compuesto del título (8,5 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2/3).  
35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,66 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 17,4 Hz), 5,80 (m, 1H) 4,42 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,29 (m, 2H), 3,05 (m, 2H)

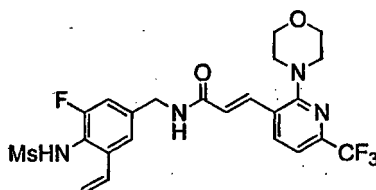
40 **Ejemplo 280: [1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-amida del ácido (E)-3-(2-Propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-but-2-enoico**



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(1-Amino-etil)-2,6-difluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (70 mg, 0,25 mmol) con ácido 3-(2-propil-6-trifluorometil-piridina-3-il)-but-2-enoico (67 mg, 0,25 mmol) para dar un compuesto del título (32 mg, 24 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 3:2)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45 (s a, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,80 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 5,57 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,37 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,93 (t, 3H,  $J = 7,8$  Hz).

### Ejemplo 281: N-(3-Etenil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida



Se hizo reaccionar N-[4-(1-Amino-metil)-2-etenil-6-fluoro-fenil]-metanosulfonamida, sal HCl (70 mg, 0,25 mmol) con NMM (0,055 ml), DMTMM (83 mg, 0,30 mmol) y ácido 3-(2-morfolin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrílico (76 mg, 0,25 mmol) para dar el compuesto del título (95 mg, 74 %) después de la purificación por cromatografía en columna (Hex EtOAc = 1/1).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,84 (s a, 1H), 8,37 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 7,76 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,55 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 7,33 (s, 1H), 7,18 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,10 (dd, 1H,  $J = 17,1$  y 10,8 Hz), 7,01 (d, 1H,  $J = 9,3$  Hz), 6,61 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 5,73 (d, 1H,  $J = 17,1$  Hz), 5,32 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz), 4,42 (d, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 3,75 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 2,90 (s, 3H).

### Ejemplo experimental: Ensayo de fuerza biológica

#### 1. Ensayo de entrada de $^{45}\text{Ca}$

##### 1) Separación de ganglios de la raíz dorsal (GRD) espinal en ratas recién nacidas y cultivos primarios de los mismos

Ratas SD neonatales (2-3 días de vida o menores de 2-3 días de vida) se pusieron en hielo durante 5 minutos para anestesiarse y desinfectarse con etanol al 70 %. Los GRD de toda la parte de la médula espinal se diseccionaron (Wood et al., 1988, J. Neurosci. 8, págs. 3208-3220) y se recogieron en medio DME/F12 al que se añadieron bicarbonato sódico 1,2 g/l y gentamicina 50 mg/l. Los GRD se incubaron secuencialmente a 37 °C durante 30 minutos en colagenasa 200 U/ml y tripsina 2,5 mg/ml, por separado. Los ganglios se lavaron dos veces con medio DME/F12 complementado con suero equino al 10 %, se trituraron con una pipeta Pasteur pulida con fuego, se filtraron a través de una membrana Nitex 80 para obtener una sola suspensión celular y la suspensión se lavó una vez más. Esto se sometió a centrifugación, después se resuspendió en medio de cultivo celular a determinado nivel de densidad celular. Como medio de cultivo celular, el medio DME/F12 complementado con suero equino al 10 %, se diluyó con medio idéntico acondicionado por células de glioma C6 2 días en una monocapa confluyente (1:1), y se añadió NGF (Factor de Crecimiento Nervioso) para ajustar a 200 ng/ml como concentración final. Después de que las células crecieran durante 2 días en medio donde se añadió arabinósido de citosina (Ara-C, 100  $\mu\text{M}$ ) para destruir las células no neuronales en división, el medio se cambió por uno sin Ara-C. Las células resuspendidas se sembraron a una densidad de 1500-2000/pocillo en placas de Terasaki previamente revertidas con 10  $\mu\text{g/ml}$  de poli-D-ornitina.

##### 2) Experimentos de entrada de $^{45}\text{Ca}$

Las células nerviosas GRD del cultivo primario de 2 días se equilibraron lavando 4 veces con HEPES (10mM, pH 7,4) tamponado con HBSS sin  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  (H-HBSS). La solución en cada pocillo se retiró del pocillo individual. A cada pocillo se añadió medio que contenía compuesto de ensayo más capsaicina (concentración final 0,5  $\mu\text{M}$ ) y  $^{45}\text{Ca}$  (concentración final 10  $\mu\text{Ci/ml}$ ) en H-HBSS y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Las placas de Terasaki se lavaron cinco veces con H-HBSS y se secaron a temperatura ambiente. A cada pocillo se añadió SDS al 0,3 % (10  $\mu\text{l}$ ) para eluir el  $^{45}\text{Ca}$ . Después de la adición de cóctel de centelleo al interior de cada pocillo, se midió la

cantidad de entrada de  $^{45}\text{Ca}$  en las neuronas por recuento de la radioactividad. Las actividades antagonistas de los compuestos del ensayo contra el receptor vaniloide se calcularon como porcentaje de la inhibición de la respuesta máxima de la capsaicina a una concentración de 0,5  $\mu\text{M}$ .

5 [Tabla 1] Resultados del ensayo de entrada de calcio

Ejemplos	Antagonista	
	Ensayo de Captación de Calcio ( $\text{Cl}_{50}$ , $\mu\text{M}$ )	Ejemplos
1	1,3	147
2	1,3	148
3	0,52	149
4	0,22	150
5	1,5	151
6	0,30	152
7	1,0	153
8	0,42	154
9	0,40	155
10	0,28	156
11	0,29	157
12	0,26	158
13	3,5	159
14	>10	160
15	5,9	161
16	>10	162
17	0,57	163
18	0,13	164
19	>10	165
20	>10	166
21	1,1	167
22	3,3	168
23	>10	169
24	0,34	170
25	>10	171
26	1,1	172
27	2,9	173
28	1,6	174
29	>10	175
30	3,8	176
31	>10	177
32	>10	178
33	1,0	179
34	>10	180
35	>10	181
36	0,18	182
37	0,059	183
38	0,22	184
39	1,6	185
40	0,98	186
41	1,6	187
42	0,096	188
43	9,2	189
44	>10	190
45	0,51	191
47	0,96	192
49	5,4	193
50	>10	194
51	0,14	195
52	3,0	196
53	>10	197
55	1,4	198
56	>10	199
57	>10	200
58	>10	201

Ejemplos	Antagonista	Ejemplos	Antagonista
	Ensayo de Captación de Calcio (CI <sub>50</sub> , μM)		Ensayo de Captación de Calcio (CI <sub>50</sub> , μM)
59	0,21	202	0,035
60	2,1	203	0,12
61	4,9	204	0,17
62	0,26	205	0,086
63	0,56	206	0,040
64	6,5	207	0,14
65	0,089	208	0,049
66	0,25	209	0,087
67	1,0	210	0,022
68	1,3	211	0,062
69	3,2	212	0,11
70	0,13	213	0,028
71	>10	214	0,098
72	0,16	215	0,054
73	0,15	216	2,0
74	0,51	217	0,13
75	0,37	218	0,046
76	0,20	219	0,073
77	0,34	220	0,071
78	0,12	221	0,023
79	0,43	222	0,049
80	3,1	223	0,055
81	11,9	224	0,016
82	0,60	225	0,052
83	2,1	226	0,085
84	0,24	227	0,019
85	0,18	228	0,012
86	1,2	229	0,015
87	2,2	230	0,062
88	0,40	231	0,076
89	0,28	232	0,19
90	0,41	233	0,080
91	0,58	234	0,041
92	0,52	235	0,19
93	0,36	236	0,049
94	0,59	237	0,096
95	0,55	238	0,045
96	1,7	239	0,12
97	0,29	240	0,20
98	0,19	241	0,034
99	1,8	242	0,025
100	0,069	243	0,041
101	0,84	244	0,067
102	1,6	245	0,024
103	5,9	246	0,010
104	1,6	247	0,013
105	0,63	248	0,12
106	0,083	249	0,025
107	0,51	250	0,032
108	0,74	251	0,70
109	0,15	252	0,33
110	0,58	253	0,50
111	0,82	254	0,15
112	1,4	255	0,13
113	0,27	256	0,068
114	0,43	257	0,056
115	0,47	258	0,021
116	4,5	259	0,19
117	0,077	260	0,81
118	0,20	261	0,35

Ejemplos	Antagonista		Ejemplos	Antagonista	
	Ensayo de Captación de Calcio (CI <sub>50</sub> , μM)			Ensayo de Captación de Calcio (CI <sub>50</sub> , μM)	
119	0,27		262	0,15	
120	0,31		263	4,7	
121	0,12		264	0,34	
122	0,076		265	0,77	
123	0,093		266	1,4	
124	0,088		267	0,45	
125	>1		268	2,9	
126	4,9		269	1,4	
127	0,32		270	>10	
128	0,60		271	1,3	
129	0,047		272	0,74	
130	0,054		273	0,84	
131	1,0		274	1,2	
132	>3		275	0,31	
133	0,28		276	0,24	
134	2,6		277	0,32	
135	2,3		278	0,16	
136	0,90		279	3,9	
139	0,34		280	3,0	
140	9,7		281	0,22	
141	0,18				
142	0,035				
143	0,20				
144	0,033				
145	1,9				

## 2. Ensayo de actividad analgésica: Ensayo de retorcimiento de ratones por inducción con fenil-p-quinona

- 5 Para realizar el experimento, ratones macho ICR (peso medio corporal 25 g) se mantuvieron en un entorno con iluminación controlada (12 horas encendido/12 horas apagado). Los animales recibieron una inyección intraperitoneal de 0,3 ml de irritante químico fenil-p-quinona (disuelto en solución salina que contenía etanol al 5 % para ser una dosis de 4,5 mg/kg) y 6 minutos después, se contó el número de constricciones abdominales en el siguiente periodo de 6 minutos. Los animales (10 animales/grupo) recibieron 0,2 ml de la solución de los compuestos de ensayo en vehículo de etanol/Tween 80/solución salina (10/10/80) por vía intraperitoneal 30 minutos antes de la inyección de la fenil-p-quinona. En el caso de administración oral, se administraron 0,2 ml de solución de compuestos de ensayo en vehículo de etanol/Tween 80/solución salina (5/5/90) 54 minutos antes de la inyección de 0,2 ml de fenil-p-quinona al 0,02 %. Se consideró que una reducción en el número de retorcimientos que respondían al compuesto farmacológico del ensayo con respecto al número que respondía al grupo tratado con control con solución salina era indicativa de un efecto analgésico. El efecto analgésico se calculó mediante la ecuación de % de inhibición ( % de inhibición= (C-T)/C x 100), en la que C y T representan el número de retorcimientos en el grupo control y el grupo tratado con el compuesto respectivamente. La mayoría de los ejemplos de la presente invención tienen buenas propiedades *in vitro*, cuando se ensayan a diversas dosis (que varían de 0,1 a 3 mg/kg) y todos los compuestos ensayados *in vivo* mostraron efectos analgésicos del 12 al 70 % de inhibición a cada dosis, respectivamente.

## 3. Estabilidad metabólica y estudio PK

### 1) Ensayo de estabilidad metabólica

- 25 La muestra diluida (final 5 μg/ml en tampón de fosfato potásico 0,1 M, pH 7,4) se preincubó con cofactores (glucosa-6-fosfato 3,3 mM, NADPH 1,3 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,16 mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 U7ml final) y la reacción enzimática se inició con la adición de microsomas intestinales humanos (1 mg/ml de proteína) o de hígado de rata (0,5 mg/ml de proteína). La reacción finalizó con un volumen de acetonitrilo 2X enfriado después de 1 minuto (punto inicial) o de 30 minutos de incubación (muestra que había reaccionado). En el caso de microsomas intestinales humanos, se empleó un tiempo de reacción de 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a extracción en un baño con agitación durante 20 minutos, después de lo cual el sobrenadante resultante se separó por centrifugación. El área del pico del precursor se analizó en el sobrenadante usando el método de HPLC-UV y el grado de metabolismo se mostró como el área de pico del compuesto disminuida ( %) del punto inicial.

- 35 Las estabildades metabólicas de los compuestos con una estructura CF3-piridinilo parcial de acuerdo con la

presente invención, eran generalmente mejores que las de los compuestos que contenían terc-butil-fenilo correspondientes, que se habían descrito, al menos en parte, en la técnica, por ejemplo, en el documento WO 06/101318. Los detalles de los datos de estabilidad metabólica obtenidos se presentan en la Tabla 2.

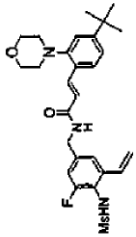
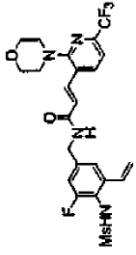
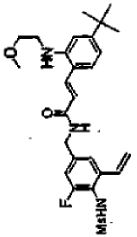
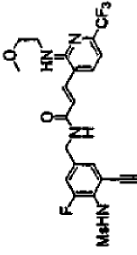
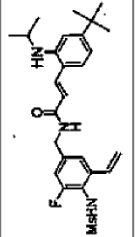
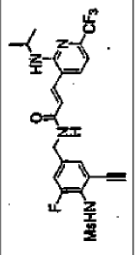
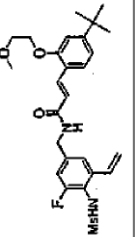
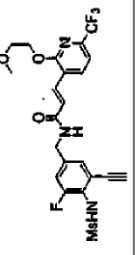
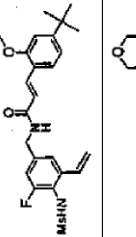
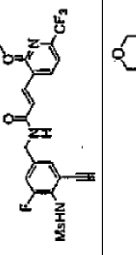
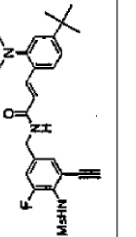
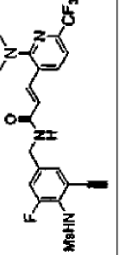
## 5 2) Estudio PK

La farmacocinética de los compuestos en ratas se analizó usando el siguiente experimento. Las ratas se dejaron en ayunas durante una noche antes de la administración y hasta aproximadamente 4 horas después de la administración. A las ratas se les proporcionó una sola administración oral del compuesto a la misma dosis. El volumen de administración fue 10 ml/kg. Se extrajeron muestras de sangre del seno retroorbital a diversos momentos durante las 7 horas siguientes. Inmediatamente después de cada extracción, los plasmas se separaron de las células sanguíneas por centrifugación y se conservaron a -20 °C hasta realizar el análisis. Las muestras de plasma se analizaron usando un método de cromatografía de alto rendimiento (HPLC) de fase inversa.

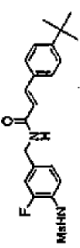
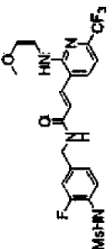
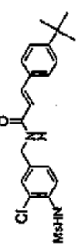
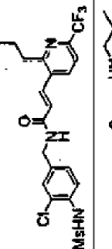
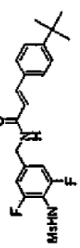
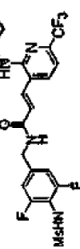
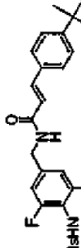
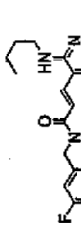
15 Como se muestra en la Tabla 3, los perfiles PK de los compuestos con una estructura CF3-piridinilo parcial de acuerdo con la presente invención, eran generalmente mejores que los de los compuestos que contenían terc-butil-fenilo correspondientes, que se habían descrito, al menos en parte, en la técnica, por ejemplo, en el documento WO 06/101318. Se observaron aumentos sustanciales en cuanto a absorción y semivida aparente mediante el reemplazo de terc-butil-fenil por CF3-piridinilo.

20

[Tabla 2] Resultados del ensayo de estabilidad metabólica

Ej N°	Estructura	C150	Estabilidad		Ej N°	Estructura	C150	Estabilidad	
			MHR <sup>c</sup>	MIH <sup>a</sup>				MHR <sup>c</sup>	MIH <sup>a</sup>
Ej 22 <sup>a</sup>		0,25	48,7	100	Ej 281		0,22	0,5	0
Ej 27 <sup>a</sup>		0,076	19,8	80,5	Ej 65		0,089	15,3	14,0
Ej 34 <sup>a</sup>		0,17	24,2	28,1	Ej 100		0,069	3,4	0
Ej 23 <sup>a</sup>		0,067	60,7	93,9	Ej 75		0,37	17,0	17,0
Ej 28 <sup>a</sup>		0,073	49,1	93,0	Ej 42		0,096	17,1	17,1
Ninguno		0,86	12,8	54,0	Ej 12		0,26	11,7	12,0



Ej1 <sup>b</sup>		0,49	42,4	38,7	Ej 45		0,51	10	8,0
Ej2 <sup>b</sup>		0,26	48,0	30,9	Ej 253		0,50	0	3,2
Ej 4 <sup>b</sup>		0,31	27,8	20,1	Ej 222		0,049	0	0
Ej 9 <sup>b</sup>		0,36	39,0	50,1	Ej 188		0,087	2,7	1,6

<sup>a</sup> Numero de ejemplo en el documento WO 06/101318

<sup>b</sup> Numero de ejemplo en el documento WO 06/101321

<sup>c</sup> % metabolizado en microsomas de hígado de rata (MHR)

<sup>d</sup> % metabolizado en microsomas intestinales de ser humano (MIH)

[Tabla 3] Resultados del estudio PK

Ej N°	Estructura	Ci50	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	T <sub>máx</sub> (h)	ABCpo (µg h ml <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (h)	Ej N°	Estructura	Ci50	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	T <sub>máx</sub> (h)	ABCpo (µg h ml <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (h)
Ej 22 <sup>a</sup>		0,25	< 0,100	_e	_e	_e	Ej 281		0,22	0,215	2,000	0,654	1,261
Ninguno		0,86	0,334	2,000	0,706	0,932	Ej 12		0,26	0,723	2,375	3,237	1,702
Ej 34 <sup>a</sup>		0,17	< 0,100	_e	_e	_e	Ej 100		0,069	2,533	3,000	17,378	3,211
Ej 16 <sup>a</sup>		0,047	< 0,100	_e	_e	_e	Ej 57		>10	2,205	0,833	56,524	3,951
Ej 16 <sup>a</sup>		0,047	< 0,100	_e	_e	_e	Ej 206		0,040	5,497	3,500	25,928	1,423

<sup>a</sup> Número de ejemplo en el documento WO 06/101318

<sup>e</sup> Este valor no puede determinarse debido a una baja concentración en plasma (límite de detección: 0,100 µg/ml).

**Aplicabilidad industrial**

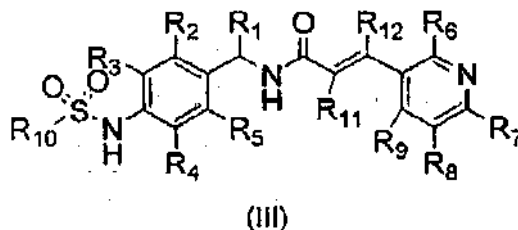
5 Como se ha explicado anteriormente, el compuesto de acuerdo con la presente invención, es útil para prevenir o tratar el dolor, enfermedades inflamatorias de las articulaciones, neuropatías, neuropatía relacionada con el VIH, lesión nerviosa, neurodegeneración, ictus, hipersensibilidad de la vejiga urinaria incluyendo incontinencia urinaria, cistitis, úlcera duodenal estomacal, síndrome del intestino irritable (SII) y enfermedad intestinal inflamatoria (EII), incontinencia fecal, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tos, enfermedad cutánea neurótica/alérgica/inflamatoria, soriasis, prurito, prurigo, irritación de la piel, ojo o membranas mucosas, hiperacusia, acúfenos, hipersensibilidad vestibular, vértigo episódico, cardiopatías, tales como, isquemia miocárdica, trastornos relacionados con el crecimiento del pelo, tales como efluvio, alopecia, rinitis y pancreatitis.

10 Más específicamente, el compuesto de acuerdo con la presente invención es útil para la prevención y el tratamiento del dolor que es, o que está asociado con, una afección seleccionada del grupo que consiste en artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, dolor neuropático diabético, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor musculoesquelético no inflamatorio, (incluyendo fibromialgia, síndrome del dolor miofacial y lumbalgia), migraña y  
15 otros tipos de cefaleas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (III), un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

5



en la que,

- 10 R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C5;  
 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C5, alcoxi C1-C5, halo alquilo (C1-C5), alquenilo C2-C5, alquinilo C2-C5, carboxi, alcoxicarbonilo C1-C5 o alquiltio C1-C5;  
 R<sub>6</sub> es hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alquenilo C2-C10, alquinilo C2-C10,  
 15 alquiltio C1-C10, alquilsulfonilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10, alqueniloxi C2-C10, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), piperidilo, piperazinilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C10, di(alquil C1-C10)amino, cicloalquilo C3-C8, cicloalquilamino C3-C8, cicloalcoxi C3-C8, oxacicicloalquilo C3-C8, N-alcoxi (C1-C5)-alquil (C1-C5)-N-alquilamino (C1-C5), N-cicloalquil (C3-C8)-N-alquilamino (C1-C5), N-aril-N-alquilamino (C1-C5), preferiblemente N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), arilo preferiblemente fenilo, arilamino preferiblemente fenilamino, ariltio preferiblemente feniltio, heteroarilo preferiblemente tienilo, heteroarilamino, ariloxi preferiblemente fenoxi, heteroariloxi preferiblemente piridiniloxi, pirrolidinilo o morfolinilo;  
 20 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alquenilo C2-C10, alquinilo C2-C10, alquiltio C1-C10, alquilsulfonilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10, alqueniloxi C2-C10, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), piperidilo, piperazinilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C10, di(alquil C1-C10)amino, cicloalquilo C3-C8, cicloalquilamino C3-C8, cicloalcoxi C3-C8, oxacicicloalquilo C3-C8, N-alcoxi (C1-C5)-alquil (C1-C5)-N-alquilamino (C1-C5), N-cicloalquil (C3-C8)-N-alquilamino (C1-C5), N-aril-N-alquilamino (C1-C5), preferiblemente N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), arilo preferiblemente fenilo, arilamino preferiblemente fenilamino, ariltio preferiblemente feniltio, heteroarilo preferiblemente piridinilo o tienilo, heteroarilamino, ariloxi preferiblemente fenoxi, heteroariloxi preferiblemente piridiniloxi, pirrolidinilo o morfolinilo, en la que,  
 25 - cada alquilo, alquenilo y alquinilo, también como parte de un grupo, tal como en alcoxi, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquilamino o alqueniloxi pueden estar independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, cicloalquilo (C3-C8) que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos radicales halógeno y/o grupos metilo, alquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C3 sin sustituir, o haloalquilo (C1-C3), o dialquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido,  
 30 - cada arilo o heteroarilo, también una parte de un grupo tal como en arilamino, ariloxi, heteroariloxi o heteroarilamino, pueden estar independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C5 sin sustituir, alcoxi C1-C5 sin sustituir o halo alquilo (C1-C5),  
 35 - cada cicloalquilo, también como una parte de un grupo tal como en cicloalcoxi o cicloalquilamino, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir o halo-sustituidos, hidroximetilo, hidroxilo, metoxi o amino, y  
 40 - cada piperazinilo, piperidilo, morfolinilo y pirrolidinilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir o halo-sustituidos, hidroxialquilo (C1-C3), alcoxi C1-C3, alcoxicarbonilo (C1-C3) o hidroxilo;  
 45 R<sub>7</sub> es haloalquilo (C1-C5);  
 50 R<sub>10</sub> es alquilo C1-C5, halo alquilo (C1-C5) o alquenilo C2-C5; y  
 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C1-C5 o halógeno.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

55

en los que,

- R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, metilo, ciano, etenilo o etinilo;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor o metilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

5 R<sub>6</sub> es n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, 2-feniletilo, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, bencilamino, N-etil-N-fenilamino o N-metil-N-fenilamino;

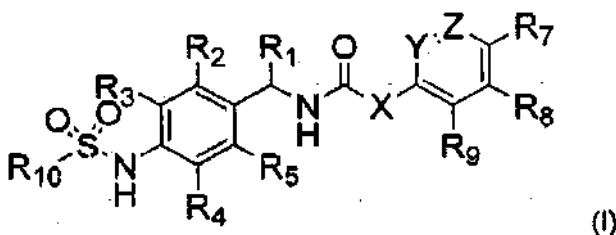
R<sub>7</sub> es trifluorometilo;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son hidrógeno;

R<sub>10</sub> es metilo; y

10 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.

3. Un compuesto de la fórmula (I), un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



15

en la que,

20 - X es CR<sub>11</sub>=CR<sub>12</sub>, o C≡C; en la que, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, si están presentes, son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C5;

- Z es N;

- Y es CR<sub>6</sub>;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C5;

25 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C5, alcoxi C1-C5, halo alquilo (C1-C5), alqueno C2-C5, alquino C2-C5, carboxi, alcocarbonilo C1-C5 o alquiltio C1-C5;

30 R<sub>6</sub> es hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alqueno C2-C10, alquiltio C1-C10, alquilsulfonilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcocarbonilo C1-C10, alqueno C2-C10, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), piperidilo, piperazinilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C10, di(alquil C1-C10)amino, cicloalquilo C3-C8, cicloalquilamino C3-C8, cicloalcoxi C3-C8, oxacicloalquilo C3-C8, N-alcoxi (C1-C5)-alquil (C1-C5)-N-alquilamino (C1-C5), N-cicloalquil (C3-C8)-N-alquilamino (C1-C5), N-aril-N-alquilamino (C1-C5) preferiblemente N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), arilo preferiblemente fenilo, arilamino preferiblemente fenilamino, ariltio preferiblemente feniltio, heteroarilo preferiblemente piridinilo o tienilo, heteroarilamino, ariloxi preferiblemente fenoxi, heteroariloxi preferiblemente piridiniloxi, pirrolidinilo o morfolinilo,

35 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alqueno C2-C10, alquino C2-C10, alquiltio C1-C10, alquilsulfonilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcocarbonilo C1-C10, alqueno C2-C10, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), piperidilo, piperazinilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C10, di(alquil C1-C10)amino, cicloalquilo C3-C8, cicloalquilamino C3-C8, cicloalcoxi C3-C8, oxacicloalquilo C3-C8, N-alcoxi (C1-C5)-alquil (C1-C5)-N-alquilamino (C1-C5), N-cicloalquil (C3-C8)-N-alquilamino (C1-C5), N-aril-N-alquilamino (C1-C5), preferiblemente N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), arilo preferiblemente fenilo, arilamino preferiblemente fenilamino, ariltio preferiblemente feniltio, heteroarilo preferiblemente piridinilo o tienilo, heteroarilamino, ariloxi preferiblemente fenoxi, heteroariloxi preferiblemente piridiniloxi, pirrolidinilo o morfolinilo, en la que,

45 - cada alquilo, alqueno y alquino, también como parte de un grupo, tal como en alcoxi, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquilamino o alqueno C2-C10 pueden estar independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, cicloalquilo (C3-C8) que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos radicales halógeno y/o grupos metilo, alquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C3 sin sustituir, o haloalquilo (C1-C3), o dialquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido,

50 - cada arilo o heteroarilo, también una parte de un grupo tal como en arilamino, ariloxi, heteroarilamino o heteroariloxi, pueden estar independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C5 sin sustituir, alcoxi C1-C5 sin sustituir o halo alquilo (C1-C5),

55 - cada cicloalquilo, también como una parte de un grupo tal como en cicloalcoxi o cicloalquilamino, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir o halo-sustituidos, hidroximetilo, hidroxilo, metoxi o amino, y

- cada piperazinilo, piperidilo, morfolinilo y pirrolidinilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir o halo-sustituidos, hidroxialquilo (C1-C3), alcoxi C1-C3, alcocarbonilo (C1-C3) o hidroxilo;  
R<sub>7</sub> es haloalquilo (C1-C5); y  
5 R<sub>10</sub> es alquilo C1-C5, halo alquilo (C1-C5) o alqueno C2-C5.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
en los que  
10 X es -CH=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)-, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-, -CH=C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -Cl=CH-, -CH=CF- o C=C; R<sub>1</sub> es hidrógeno, flúor, metilo o etilo;  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, etenilo, etinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o metoxicarbonilo;  
15 R<sub>6</sub> es hidroxilo, flúor, bromo, cloro, hidroximetilo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, halo alquilo (C1-C6), halo alcoxi (C1-C6), alqueno C2-C6, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), di(alquil C1-C6)amino, alquilamino C1-C6, alcoxi C1-C3-alquilamino (C1-C5), cicloalquilo C3-C6 que pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos metilo, cicloalquilamino C3-C6 que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos metilo, cicloalcoxi C3-C6, oxacicloalcoxi C3-C6, N-alcoxi (C1-C2)-alquil (C1-C3)-N-alquilamino (C1-C3), N-cicloalquil (C3-C6)-N-alquilamino (C1-C3), piperidilo, pirrolidinilo, halofenilo, fenilo,  
20 fenoxi, fenilamino, halofenoxi, morfolinilo, alcoxi C1-C2-alquilo (C1-C3), fenil alquilo (C1-C3), fenil alqueno (C2-C3), alcóxialquino C1-C3, dialquil (C1-C3)aminoalquino, alcoxi (C1-C3)fenilo, tienilo, cicloalquilo (C3-C6) alcoxi (C1-C3), fenil alcoxi (C1-C3), alquilo C1-C5, fenil alquil (C1-C3) amino, arilamino, N-fenil-N-alquil (C1-C3) amino, alcoxi (C1-C3)carbonilo o piperidilo;  
R<sub>7</sub> es halo alquilo (C1-C5);  
25 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; y  
R<sub>10</sub> es alquilo C1-C5, halo alquilo (C1-C5) o alqueno C2-C5.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
30 en los que,  
X es CR<sub>11</sub>-CR<sub>12</sub>, en el que, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C3;  
R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C1-C3;  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, metilo, etilo, etenilo, etinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o metoxicarbonilo;  
35 R<sub>6</sub> es hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C5, alcoxi C1-C5, hidroxialquilo (C1-C5), alqueno C2-C5, alquino C2-C5, halo alquilo (C1-C5), halo alcoxi (C1-C5), alquilo C1-C5 sulfonilo, alquil C1-C5 carbonilo, alcoxi C1-C5 carbonilo, alqueno C2-C5, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), piperidilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C7, di(alquil C1-C3)amino, cicloalquilo C3-C6 que pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos metilo, pirrolidinilo, fenilo o morfolinilo, en donde fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C5 y halo alquilo (C1-C5);  
40 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C5, alcoxi C1-C5, hidroxilo alquilo (C1-C5), alqueno C2-C5, alquino C2-C5, halo alquilo (C1-C5), halo alcoxi (C1-C5), alquilo C1-C5 sulfonilo, alquil C1-C5 carbonilo, alcoxi C1-C5 carbonilo, alqueno C2-C5, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5) alquilo (C1-C5), alquil C1-C3 piperazinilo, piperidilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C7, di(alquil C1-C3)amino, cicloalquilo C3-C6 que pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos metilo, pirrolidinilo, fenilo o morfolinilo, en donde el fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C5 y halo alquilo (C1-C5);  
45 R<sub>7</sub> es halo alquilo (C1-C4); y  
50 R<sub>10</sub> es alquilo C1-C3 o alqueno C2-C3.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en los que R<sub>7</sub> es trifluorometilo.
- 55 7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
en los que,  
R<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo o etilo;  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, etenilo, etinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o metoxicarbonilo;  
60 R<sub>6</sub> es hidroxilo, flúor, bromo, cloro, hidroximetilo, alquilo C1-C5, alcoxi C1-C5, alqueno C2-C5, alquino C2-C5, halo alquilo (C1-C5), halo alcoxi (C1-C5), alqueno C2-C5, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), di(alquil C1-C3)amino, alquil C1-C3 piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, halofenilo, fenilo o morfolinilo;  
65 R<sub>7</sub> es halo alquilo (C1-C4);  
R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

R<sub>10</sub> es alquilo C1-C5, halo alquilo (C1-C5) o alcanofilo C2-C5; y  
R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, si están presentes, son independientemente hidrógeno o metilo.

- 5 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en los que,  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno;  
R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etenilo, etinilo o trifluorometilo;  
R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo;  
10 R<sub>8</sub> es hidroxilo, flúor, bromo, cloro, metilo, hidroximetilo, metoxi, trifluorometilo, dietilamino, piperidilo, pirrolidinilo, trifluorofenilo, fenilo o morfolinilo;  
R<sub>7</sub> es trifluorometilo;  
R<sub>8</sub> es hidrógeno;  
R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, si están presentes, son hidrógeno,  
15 R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo; y  
R<sub>10</sub> es metilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en los que,  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno;  
R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etenilo, etinilo o trifluorometilo;  
R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo;  
R<sub>6</sub> es hidroxilo, flúor, bromo, cloro, metilo, propilo, butilo, pentilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi,  
25 metoximatoxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, trifluorometilo, dietilamino, metoximetilamino, metoxietilamino, metoxipropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, N,N-dietilamino, N-metil-N-propilamino, N-etil-N-propilamino, N,N-dipropilamino, N-metil-N-butilamino, N-etil-N-butilamino, N-metil-N-metoximetilamino, N-metil-N-metoxietilamino, N-metil-N-metoxipropilamino, N-metil-N-ciclobutilamino, N-metil-N-ciclopentilamino, N-metil-N-ciclohexilamino, fenoxi,  
30 halofenoxi, piperidilo, pirrolidinilo, trifluorofenilo, fenilo o morfolinilo;  
R<sub>7</sub> es trifluorometilo,  
R<sub>8</sub> es hidrógeno;  
R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno;  
R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo; y  
35 R<sub>10</sub> es metilo.

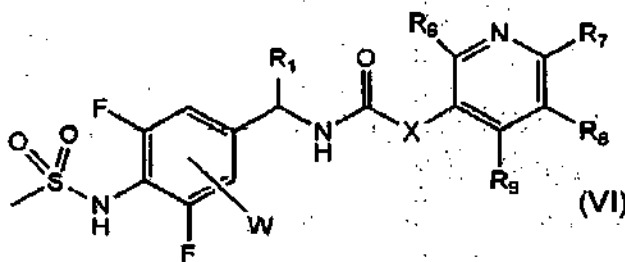
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en los que,  
40 R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;  
R<sub>2</sub> es hidrógeno;  
R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, etenilo, etinilo o trifluorometilo;  
R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo;  
R<sub>6</sub> es flúor, cloro, bromo, metilo, n-butilo, metoxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, metoxietoxi, metoxietilamino,  
45 dietilamino, n-butilamino, ciclopentilamino, fenoxi, N-pirrolidinilo, N-piperidilo o N-morfolinilo;  
R<sub>7</sub> es trifluorometilo;  
R<sub>8</sub> es hidrógeno;  
R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno;  
R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo; y  
50 R<sub>10</sub> es metilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en los que,  
55 R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;  
R<sub>2</sub> es hidrógeno;  
R<sub>3</sub> es hidrógeno, etenilo o etinilo;  
R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor;  
R<sub>5</sub> es hidrógeno;  
60 R<sub>8</sub> es hidroxilo, flúor, bromo, cloro, metilo, propilo, butilo, pentilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, metoximatoxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, etoxietoxi, trifluorometilo, N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, N,N-dietilamino, N-metil-N-propilamino, N-etil-N-propilamino, N,N-dipropilamino, N-metil-N-butilamino, N-etil-N-butilamino, metoximetilamino, metoxietilamino, metoxipropilamino, N-metil-N-metoximetilamino, N-metil-N-metoxietilamino, N-metil-N-metoxipropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, N-metil-N-ciclobutilamino, N-metil-N-ciclopentilamino, N-metil-N-ciclohexilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, fenoxi, halofenoxi, N-piperidilo, N-pirrolidinilo, trifluorofenilo, fenilo o N-morfolinilo;  
65

- R<sub>7</sub> es trifluorometilo;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo;  
 R<sub>10</sub> es metilo; y  
 5 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
 en los que,  
 10 R<sub>1</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno, etenilo o etinilo;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor;  
 R<sub>5</sub> es hidrógeno;  
 15 R<sub>8</sub> es bromo, cloro, n-butilo, metoxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, metoxietoxi, dietilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidilo, N-morfolinilo, ciclopentilamino, n-butilamino, fenoxi, n-butiloxi, metoxietilamino;  
 R<sub>7</sub> es trifluorometilo;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo;  
 20 R<sub>10</sub> es metilo; y  
 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
 en los que,  
 25 R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, ciano, etenilo, etinilo o trifluorometilo;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo;  
 30 R<sub>5</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>6</sub> es flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, trifluorometilo, etoximetilo, metoxipropilo, feniletilo, feniletinilo, etinilo, metoxipropinilo, dietilaminopropinilo, fenilo, halofenilo, metoxifenilo, tienilo, piridinilo, halopiridinilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, trifluoroetoxi, ciclopentoxi, ciclopropilmetoxi, metoxietoxi, tetrahidropiraniloxi, fenoxi, halofenoxi, benciloxi, piridiniloxi, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, etilamino, propilamino, butilamino,  
 35 pentilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, metoxipropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, bencilamino, fenilamino, N,N-dimetilamino, N-metil-N-propilamino, N-etil-N-propilamino, N,N-dipropilamino, N-metil-N-butilamino, N-etil-N-butilamino, N-etil-N-fenilamino, N-metil-N-fenilamino, N-pirrolidinilo, metoxi N-pirrolidinilo, hidroximetil N-pirrolidinilo; N-piperidilo, etoxicarbonil N-piperidilo, piperazinilo o N-morfolinilo;  
 R<sub>7</sub> es trifluorometilo;  
 40 R<sub>8</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo,  
 R<sub>10</sub> es metilo; y  
 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno
- 45 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
 en los que,  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno;  
 50 R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, etenilo, etinilo o trifluorometilo,  
 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, o etilo;  
 R<sub>6</sub> es n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, 2-feniletilo, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, bencilamino, fenilamino, N-etil-N-fenilamino o N-metil-N-fenilamino;  
 55 R<sub>7</sub> es trifluorometilo;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno o cloro;  
 R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo;  
 R<sub>10</sub> es metilo, y  
 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.  
 60
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,  
 en los que,  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;  
 65 R<sub>2</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo;



- R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, metilo, ciano, etenilo, etinilo o trifluorometilo;  
 R<sub>5</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>6</sub> es etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, etoximetilo, 2-feniletilo, feniletlenilo, fenilo, fluorofenilo, tienilo, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, 3-metilbutoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, ciclopentoxi, ciclopropilmetoxi, fenoxi, etiltio, propiltio, isopropiltio, feniltio, etilamino, n-propilamino isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoximetilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, ciclopentilamino, bencilamino, fenilamino, N-etil-N-fenilamino, N-metil-N-fenilamino, N-metil-N-propilamino, N-pirrolidinilo, metoxi N-pirrolidinilo, N-piperidilo o etoxicarbonil N-piperidilo;  
 R<sub>7</sub> es trifluorometilo;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno o cloro;  
 R<sub>9</sub> es hidrógeno o trifluorometilo;  
 R<sub>10</sub> es metilo; y  
 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
 en los que,  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, ciano, etenilo o etinilo;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>5</sub> es flúor, cloro o metilo;  
 R<sub>6</sub> es etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, etoximetilo, 2-feniletilo, feniletlenilo, fenilo, fluorofenilo, tienilo, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, 3-metilbutoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, ciclopentoxi, ciclopropilmetoxi, fenoxi, etiltio, propiltio, isopropiltio, etilamino, n-propilamino isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoximetilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, ciclopentilamino, bencilamino, fenilamino, N-etil-N-fenilamino, N-metil-N-fenilamino, N-metil-N-propilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidilo o etoxicarbonil N-piperidilo;  
 R<sub>7</sub> es halo alquilo (C1-C3);  
 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;  
 R<sub>10</sub> es metilo; y  
 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
 en los que,  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo;  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, ciano, etenilo o etinilo;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>5</sub> es flúor;  
 R<sub>6</sub> es n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, 2-feniletilo, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, bencilamino, N-etil-N-fenilamino o N-metil-N-fenilamino;  
 R<sub>7</sub> es trifluorometilo;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno o cloro;  
 R<sub>9</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>10</sub> es metilo; y  
 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son hidrógeno.
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que el compuesto se representa por la fórmula (VI):



55 en la que,

W es hidrógeno o flúor;

X es  $-\text{CR}_{11}=\text{CR}_{12}-$  o  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C3;

5 R<sub>6</sub> es hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, alquilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alqueno C2-C10, alquino C2-C10, alquiltio C1-C10, alquilsulfonilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxycarbonilo C1-C10, alquenoilo C2-C10, alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5), alcoxi C1-C5-alcoxi (C1-C5)-alquilo (C1-C5), piperidilo, alcoxi C1-C5-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C10, di(alquil C1-C10)amino, cicloalquilo C3-C8, cicloalquilamino C3-C8, cicloalcoxi C3-C8, oxacicloalquilo C3-C8, N-alcoxi (C1-C5)-alquil (C1-C5)-N-alquilamino (C1-C5), N-cicloalquil (C3-C8)-N-alquilamino (C1-C5), N-aril-N-alquil (C1-C5) amino, preferiblemente N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), arilo preferiblemente fenilo, arilamino preferiblemente fenilamino, heteroarilo preferiblemente tienilo, heteroarilamino, ariloxi preferiblemente fenoxi, pirrolidinilo o morfolinilo;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, si están presentes, se seleccionan independientemente entre hidrógeno y propilo;

R<sub>7</sub> es CF<sub>6</sub>, CF<sub>2</sub>C o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

15 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno o CF<sub>3</sub>;  
en la que,

- cada alquilo, alqueno y alquino, también como parte de un grupo, tal como en alcoxi, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquilamino o alquenoilo pueden estar independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, cicloalquilo (C3-C8) que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos radicales halógeno y/o grupos metilo, alquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido, fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C3 sin sustituir, o haloalquilo (C1-C3), o dialquilamino (C1-C5) sin sustituir o halo-sustituido,

20 - cada arilo o heteroarilo, también una parte de un grupo tal como en arilamino, ariloxi, heteroariloxi o heteroarilamino, pueden estar independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C5 sin sustituir, alcoxi C1-C5 sin sustituir o halo alquilo (C1-C5),

25 - cada cicloalquilo, también como una parte de un grupo tal como en cicloalcoxi o cicloalquilamino, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir o halo-sustituido, hidroximetilo, hidroxilo, metoxi o amino, y

30 - cada piperidilo o morfolinilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos alquilo C1-C3 sin sustituir o halo-sustituidos, hidroxialquilo (C1-C3), alcoxi C1-C3, alcoxi (C1-C3)carbonilo o hidroxilo.

19. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 18, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son los dos hidrógeno.

35 20. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que X es  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

40 21. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 20, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que X es  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , y W, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son todos hidrógeno.

45 22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que,

R<sub>6</sub> se selecciona entre C2-C6 alquilo, di(alquil C1-C6)amino, 2,2,2-trifluoroalcoxi (C1-C3), alcoxi C1-C3-alquilamino (C1-C5), alquilamino C1-C6, cicloalquilamino C3-C6, fenilo, fenilamino, fenil alquil (C1-C3)amino, fenil alquilo (C1-C3) o N-fenil-N-alquilamino (C1-C5), en donde cada fenilo puede estar sustituido con uno o más halógenos, y R<sub>7</sub> es CF<sub>3</sub>.

50 23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que,

R<sub>6</sub> se selecciona entre alquilo C2-C5, alquilamino C1-C4 o metoxietilamino;

R<sub>7</sub> es CF<sub>3</sub>, y

55 R<sub>12</sub> es hidrógeno.

24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que,

R<sub>6</sub> es  $-\text{NH}-$ alquilo (C1-C4) o alquilo C2-C5 lineal o ramificado; y

60 R<sub>7</sub> es CF<sub>3</sub>.

25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 24, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo.

65 26. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 10, 11, 13 a 24, un isómero óptico, un

isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que si R<sub>1</sub> es metilo o etilo, entonces el átomo al que R<sub>1</sub> está unido está en la configuración (R).

27. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en;

3-((2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 10 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 3-((2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 15 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 20 3-((2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Ciclopentilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 25 3-((2-Butil-5-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-sec-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Isopropiloxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 30 3-[2-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-  
 acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(fluoro-fenoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-3-vinil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 35 N-(3-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-4-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida.  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 40 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-  
 acrilamida,  
 3-((2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 45 3-((2-Ciclopentilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 3-((2-Ciclopropilmetoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 50 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-sec-Butoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 55 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-  
 acrilamida,  
 N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-etoxicarbonil-piperid-1-il)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-  
 acrilamida,  
 3-((2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 60 N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-metil-butoxi)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-tien-3-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(3-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamina-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 65 3-((2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-sec-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-ciano-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,



N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-pentil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 5 3-((2-Isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 10 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 15 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 20 3-((2-Isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropil-5-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-sec-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 25 (R)-3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-piperid-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (S)-3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 (R)-3-(2-sec-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-1-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 30 (R)-3-(2-sec-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-3-(2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 3-((2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-1-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 N-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 35 3-((2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-(2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 40 N-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Cono-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 45 3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 3-((2-butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico,  
 [1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-amida del ácido 3-((2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propinoico,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-fenetil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(4-Etenosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 50 3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido (Z)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-  
 enoico,  
 3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido (E)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-  
 enoico,  
 [1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-amida del ácido (Z)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-  
 enoico,  
 55 [1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)etil]-amida del ácido (E)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-  
 enoico, y  
 N-(3-Etenil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-morfolin-1-il-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o  
 60 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que el compuesto se selecciona entre el grupo que  
 consiste en;

3-((2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Etinil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 65 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-acrilamida,  
 3-((2-Dietilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,



(R)-N-[1-(3-Fluoro-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(4-Metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-3-(2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 5 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Etil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 3-((2-Isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)etil]-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 10 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-3-(2-Butilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 (R)-3-(2-sec-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-1-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isopropil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 15 (R)-3-(2-sec-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-etilamino-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida  
 (R)-N-[1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-3-(2-isobutil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 (R)-3-(2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-acrilamida,  
 3-((2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-1-(4-metanosulfonilamino-3-metil-bencil)-acrilamida,  
 N-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 20 3-((2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etenil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 3-((2-Etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-N-(3-etenil-5-fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-acrilamida,  
 N-(3-Cloro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-propilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 25 N-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilamino-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 N-(3-Fluoro-4-metanosulfonilamino-5-metil-bencil)-3-(2-etilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,  
 [1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino)-fenil]-etil]-amida del ácido 3-((2-Butil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-  
 propinoico, y  
 [1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]amida del ácido (E)-3-(2-propil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-hex-2-  
 30 enoico.

29. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar una afección asociada con la estimulación patológica y/o la expresión aberrante de receptores vaniloideos, en donde dicha composición comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

31. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 29 o 30, para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en dolor, enfermedad inflamatoria de las articulaciones, neuropatías, neuropatía relacionada con el VIH, lesión nerviosa, neurodegeneración, ictus, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, incluyendo incontinencia urinaria, cistitis, úlcera duodenal estomacal, síndrome del intestino irritable (SII) y enfermedad intestinal inflamatoria (EII), incontinencia fecal, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tos, enfermedad cutánea neurótica/alérgica/inflamatoria, soriasis, prurito, prurigo, irritación de la piel, de los ojos o de membranas de la mucosa, hiperacusia, acúfenos, hipersensibilidad vestibular, vértigo episódico, cardiopatías tales como, isquemia miocárdica, trastornos relacionados con el crecimiento del pelo tales como efluvio, alopecia, rinitis y pancreatitis.

32. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, en la que el dolor es o está asociado con una afección seleccionada del grupo que consiste en artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, dolor neuropático diabético, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor musculoesquelético no inflamatorio (incluyendo fibromialgia, síndrome del dolor miofascial y lumbalgia), migraña y otros tipos de cefaleas.

33. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32 **caracterizada por que** está adaptada para administración oral.

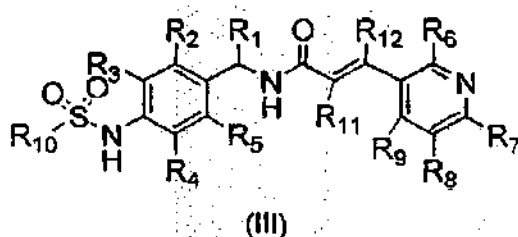
34. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una afección que está asociada con la expresión aberrante y/o la activación aberrante de un receptor vaniloide.

35. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una afección que se selecciona del grupo que consiste en:

dolor, enfermedad inflamatoria de las articulaciones, neuropatías, neuropatía relacionada con el VIH, lesión nerviosa, neurodegeneración, ictus, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, incluyendo incontinencia urinaria, cistitis, úlcera duodenal estomacal, síndrome del intestino irritable (SII) y enfermedad intestinal inflamatoria (EII), incontinencia fecal, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tos, enfermedad cutánea neurótica/alérgica/inflamatoria, soriasis, prurito, prurigo, irritación de la piel, de los ojo y de membranas de la mucosa, hiperacusia, acúfenos, hipersensibilidad vestibular, vértigo episódico, cardiopatías tales como isquemia miocárdica, trastornos relacionados con el crecimiento del pelo tales como efluvio, alopecia, rinitis y pancreatitis.

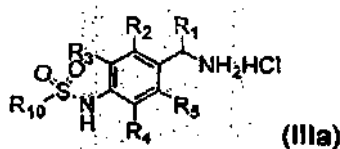
5  
10 36. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en el que la afección es dolor, que es o que está asociado con una afección seleccionada del grupo que consiste en artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, dolor neuropático diabético, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor musculoesquelético no inflamatorio (incluyendo fibromialgia, síndrome de dolor miofascial y lumbalgia), migraña y otros tipos de cefaleas.

15 37. Un procedimiento para preparar un compuesto representado por la fórmula (III)

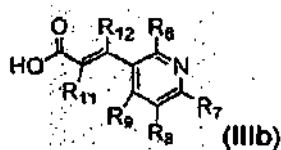


que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IIIa);

20



con un compuesto representado por la fórmula (IIIb);



25

en las que,

30 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

35 38. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 37, en el que la reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado entre el grupo que consiste en DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida), EDCI clorhidrato de {1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI)}, y cloruro de DMTMM {4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio}.