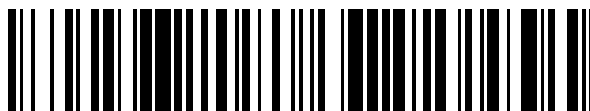


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 655**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	C07D 491/107	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61K 31/4418	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/4433	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2012 E 12706049 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2681194**

54 Título: **3-Amino-piridinas como agonistas de GPBAR1**

30 Prioridad:

03.03.2011 EP 11156711

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

23.06.2015

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BISSANTZ, CATERINA;
DEHMLow, HENRIETTA;
ERICKSON, SHAWN DAVID;
KARNACHI, PRABHA SABA;
KIM, KYUNGJIN;
MARTIN, RAINER, E.;
MATTEI, PATRIZIO;
OBST SANDER, ULRIKE;
PIETRANICO-COLE, SHERRIE LYNN;
RICHTER, HANS y
ULLMER, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 538 655 T3

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

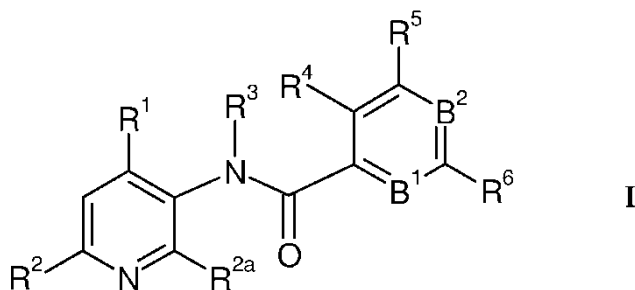
DESCRIPCIÓN

3-Amino-piridinas como agonistas de GPBAR1

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a 3-amino piridinas que tienen actividad farmacéutica, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso potencial como medicamentos.

10 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



15 en la que B¹, B² y R¹ a R⁶ son como se describen a continuación, o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos son moduladores o ligandos del receptor de GPBAR1. Más particularmente, los compuestos son agonistas potentes de GPBAR1 y pueden por lo tanto ser útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades metabólicas e inflamatorias, en particular diabetes de tipo II.

20 La diabetes mellitus es una amenaza permanentemente creciente para la salud humana. Por ejemplo, en los Estados Unidos, estimaciones actuales mantienen que aproximadamente 16 millones de personas sufren de diabetes mellitus. La diabetes de tipo II, también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente representa aproximadamente el 90-95 % de los casos de diabetes, matando aproximadamente a 193.000 residentes de Estados Unidos cada año.

25 La diabetes de tipo II es la séptima causa de todas las muertes. En las sociedades occidentales, la diabetes de tipo II afecta actualmente al 6 % de la población adulta, esperándose que la frecuencia mundial crezca un 6 % anual. Aunque hay ciertos rasgos heredables que pueden predisponer a los individuos particulares a desarrollar la diabetes de tipo II, la fuerza impulsora detrás del aumento actual en la incidencia de la enfermedad es el aumento del estilo de vida sedentario, dieta y obesidad que ahora prevalece en los países desarrollados. Aproximadamente el 80 % de diabéticos con diabetes de tipo II tienen considerablemente sobrepeso. También, un número creciente de gente joven está desarrollando la enfermedad. La diabetes de tipo II es ahora internacionalmente reconocida como una de las mayores amenazas para la salud humana en el siglo XXI.

35 La diabetes de tipo II se manifiesta como la incapacidad para regular adecuadamente los niveles de glucosa en la sangre y puede caracterizarse por un defecto en la secreción de insulina o por la resistencia a la insulina. Concretamente, los que sufren de diabetes de tipo II tienen muy poca insulina o no pueden usar eficazmente su insulina. La resistencia a la insulina se refiere a la incapacidad de los tejidos corporales para responder adecuadamente a la insulina endógena. La resistencia a la insulina se desarrolla debido a múltiples factores, que incluyen la genética, la obesidad, el aumento de la edad y que tienen el azúcar en sangre alto durante largos periodos

40 de tiempo. La diabetes de tipo II, Algunas veces denominada aparición en la edad madura, puede desarrollarse a cualquier edad, pero más comúnmente aparece durante la edad adulta. Sin embargo, la incidencia de la diabetes de tipo II en los niños va en aumento. En diabéticos, los niveles de glucosa se acumulan en la sangre y en la orina causando exceso de orina, sed, hambre y problemas con el metabolismo de grasas y proteínas. Si no se trata, la diabetes mellitus puede causar complicaciones potencialmente mortales, que incluyen ceguera, insuficiencias renales y enfermedades del corazón.

45 La diabetes de tipo II se trata actualmente a varios niveles. Un primer nivel de terapia es a través de dieta y/o ejercicio, solo o en combinación con agentes terapéuticos. Tales agentes, pueden incluir insulina o fármacos que disminuyen los niveles de glucosa en la sangre. Aproximadamente el 49 % de los individuos con diabetes de tipo II requiere medicamentos orales, aproximadamente el 40 % requiere inyecciones de insulina o una combinación de insulina y medicamentos orales y el 10 % solamente usa dieta y ejercicio.

55 Las terapias actuales incluyen: secretagogos de insulina, tales como, sulfonilureas, que aumenta la producción de insulina de células β pancreáticas; efectores reductores de glucosa, tales como, metformina que reduce la producción de glucosa por parte del hígado; activadores del receptor y activados por proliferadores de peroxisoma (PPARγ), tales como, los tiazolidinedionas, que mejoran la acción de la insulina; e inhibidores α-glucosidasa que interfieren con la

producción de glucosa en el intestino. Hay, sin embargo, deficiencias asociadas con los tratamientos actualmente disponibles. Por ejemplo, las inyecciones de insulina y las sulfonilureas y pueden asociarse con episodios hipoglucémicos y ganancia de peso. Además, los pacientes a menudo pierden la capacidad de respuesta a las sulfonilureas en el tiempo. Los inhibidores de metformina y α -glucosidasa a menudo conducen a problemas gastrointestinales y los agonistas de PPAR γ tienden a causar aumento de la ganancia de peso y edema.

Los ácidos biliares (AB) son moléculas anfipáticas que se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y se almacenan en la vesícula biliar hasta la secreción al duodeno e intestino para jugar un importante papel en la solubilización y absorción de grasa de la dieta y vitaminas liposolubles. Aproximadamente el 99 % de los AB se absorben de nuevo por difusión pasiva y transporte activo en el ileon terminal y se transportan de nuevo al hígado por la vena porta (circulación enterohepática). En el hígado, los AB disminuyen su propia biosíntesis a partir de colesterol mediante la activación del receptor alfa farnesoide X (FXR α) y del compañero heterodimérico pequeño (SHP), que conduce a la represión transcripcional del colesterol 7 α -hidroxilasa, la etapa limitante de la velocidad de la biosíntesis de AB del colesterol.

El GPBAR1, en la bibliografía denominado TGR5, M-BAR o BG37, se identificó recientemente como un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) sensible a los AB (Kawamata et al., J. Biol. Chem. 2003, 278, 9435-9440; Maruyama et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, 298, 714-719). El GPBAR1 es un GPCR acoplado a G(alfa)s y la estimulación por unión a ligando causa la activación de la adenil ciclasa que da lugar a la elevación del AMPc intracelular y la posterior activación de de las rutas de señalización aguas abajo. Las acciones humanas de los receptores humanos comparten un 86, un 90, un 82 y un 83 % de identidad de aminoácidos con el receptor bovino, de conejo, de rata y de ratón, respectivamente. GPBAR1 se expresa abundantemente en el tracto intestinal, en monocitos y macrófagos, en el pulmón, en el bazo, en la placenta, en el riñón y en el estómago (Kawamata et al., J. Biol. Chem. 2003, 278, 9435-9440). La internalización del receptor inducida por los AB, la producción de AMPc intracelular y la activación de las cinasas reguladas por señales extracelulares en células HEK293 y CHO que expresan GPBAR1.

Se descubrió que GPBAR1 se expresaba abundantemente en monocitos/macrófagos de seres humanos y de conejos (Kawamata et al., J. Biol. Chem. 2003, 278, 9435-9440), y el tratamiento con AB suprimió la producción de citocinas inducida por LPS en macrófagos alveolares de conejo y en células THP-1 humanas que expresan GPBAR1. Estos datos sugieren que los ácidos biliares pueden suprimir la función de los macrófagos por medio de la activación de GPBAR1. GPBAR1 se descubrió en las membranas plasmáticas de las células de Kupffer del hígado funcional, mediando la inhibición de la expresión de citocinas inducidas por LPS (Keitel, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008, 372, 78-84), y en las células endoteliales sinusoidales, donde las sales biliares condujeron a un aumento del AMPc intracelular y a la activación y la expresión potenciada de la sintasa de óxido nítrico (NO) (Keitel, Hepatology 2007, 45, 695-704). Además, se detectó GPBAR1 en colangiocitos de hígado de rata (Keitel, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008, 372, 78-84). Los ácidos biliares hidrófobos, tales como el ácido taurolitocólico, aumentan el AMPc en los colangiocitos, lo que sugiere que GPBAR1 puede modular la secreción en los conductos y el flujo biliar. De hecho, la tinción de GPBAR1 se co-localizó con el regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística de canal de cloro regulado por adenosina monofosfato cíclica (CFTR) y el transportador apical de captación de sales biliares dependiente de sodio (ASBT). Se mostró un acoplamiento funcional de GPBAR1 a la secreción de cloro y al flujo biliar usando agonistas de GPBAR1 (Keitel et al., Hepatology 2009, 50, 861-870; Pellicciari et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 7958-7961). En resumen, los agonistas de GPBAR1 pueden desencadenar un mecanismo protector así como medicinal en hígados colestáticos.

GPBAR1 se expresa en líneas celulares enterocrinas intestinales de origen humano (NCI-H716) y murino (STC-1, GLUTag) (Maruyama et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, 298, 714-719). La estimulación de GPBAR1 mediante AB estimuló la producción de AMPc en las células NCL-H716. Los aumentos del AMPc intracelular sugerían que los AB pueden inducir la secreción del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). De hecho, la activación de GPBAR1 mediante AB promovió la secreción de GLP-1 en células STC-1 (Katsuma et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005, 329, 386-390). Se ha demostrado la especificidad para el receptor mediante experimentos de interferencia de ARN que revelaron que la expresión reducida de GPBAR1 dio como resultado la secreción disminuida de GLP-1. Existen pruebas convincentes de que la liberación de GLP-1 y PYY mediada por GPBAR-1 a partir de las células L intestinales se extiende *in vivo*. En el colon de rata aislado perfundido vascularmente se ha mostrado que los AB desencadenan la secreción de GLP-1 (Plaisancie et al., J. Endocrin. 1995, 145, 521-526). Usando una combinación de estudios farmacológicos y genéticos de ganancia y pérdida de función *in vivo*, se mostró que la señalización de GPBAR1 induce la liberación de GLP-1, dando lugar a una función hepática y pancerática mejorada y a una tolerancia a la glucosa potenciada en ratones obesos (Thomas et al., Cell Metabolism, 2009, 10, 167-177). En seres humanos, la administración intracolónica de deoxicolato mostró aumentos notables de los niveles plasmáticos de GLP-1 y del PYY co-secretado (Adrian et al., Gut 1993, 34, 1219-1224).

GLP-1 es un péptido que se secreta a partir de células L enterocrinas y se ha demostrado que estimula la liberación de insulina de un modo dependiente de la glucosa en seres humanos (Kreyman et al., Lancet 1987, 2, 1300-1304) y los estudios en animales de experimentación demostraron que esta hormona incretina es necesaria para homeostasis normal de la glucosa. Además, GLP-1 puede ejercer varios efectos beneficiosos en la diabetes y la obesidad, incluyendo 1) la eliminación de glucosa aumentada, 2) la suspensión de la producción de glucosa, 3) reducción del vaciado gástrico, 4) reducción de la ingesta de alimento y 5) pérdida de peso. Más recientemente, la mayor parte de la investigación se ha centrado en el uso de GLP-1 en el tratamiento de afecciones y trastornos tales como la diabetes

mellitus, el estrés, la obesidad, el control del apetito y la saciedad, la enfermedad de Alzheimer, la inflamación y enfermedades del sistema nervioso central (véase, por ejemplo, Bojanowska et al., *Med. Sci. Monit.* 2005, 8, RA271-8; Perry et al., *Current Alzheimer Res.* 2005, 3, 377-385; y Meier et al., *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005, 2, 91-117). Sin embargo, el uso de un péptido en el tratamiento clínico es limitado debido a la administración dificultosa, y la estabilidad in vivo. Por lo tanto, una molécula que bien imita directamente los efectos de GLP-1, o aumenta la secreción de GLP-1, puede ser útil para el tratamiento de una serie de afecciones o trastornos descritos anteriormente, principalmente, la diabetes mellitus.

PYY se co-secreta junto con GLP-1 a partir de las células L después de una comida. Un producto de la escisión de una dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) de PYY es PYY[3-36] (Eberlein et al., *Peptides* 1989, 10, 797-803; Grandt et al., *Regul. Pept.* 1994, 51, 151-159). Este fragmento constituye aproximadamente el 40 % de la reactividad inmunitaria similar a la del PYY en extractos intestinales humanos y caninos y aproximadamente el 36 % de la inmunorreactividad del PYY total en plasma en un estado de ayuno hasta ligeramente por encima del 50 % después de una comida. PYY[3-36] es, según se ha informado, un ligando selectivo en los receptores Y2 y Y5. Se ha informado que la administración periférica de PYY reduce la secreción de ácidos gástricos, la motilidad gástrica, la secreción exocrina del páncreas (Yoshinaga et al., *Am. J. Transplant.*, 1992, 263, G695-701), la contracción de la vesícula biliar y la motilidad intestinal (Savage et al., *Gut* 1987, 28, 166-170). Se ha demostrado que la inyección intra-arqueada (IA) o intraperitoneal (IP) de PYY3-36 redujo la alimentación en ratas y, como tratamiento crónico, redujo el aumento de peso corporal. La infusión intravenosa (VI) (0,8 pmol/kg/min) durante 90 min de PYY3-36 redujo la ingesta de alimento en sujetos humanos obesos y normales en un 33 % a lo largo de 24 horas. Estos hallazgos sugieren que el sistema PYY puede ser una diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad (Bloom et. al., *Nature* 2002, 418, 650-654).

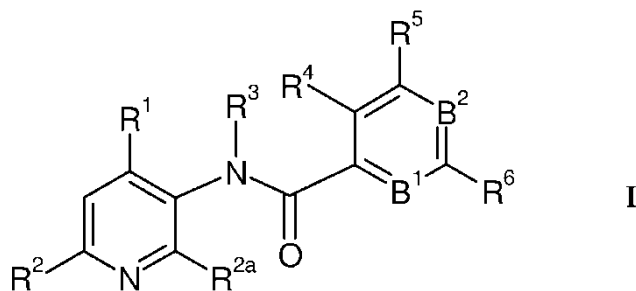
Además, la activación de GPBAR1 podría ser beneficiosa para el tratamiento de la obesidad y del síndrome metabólico. Los ratones alimentados con una dieta rica en grasas (DRG) que contetina el 0,5 % de ácido cólico ganaron menos peso que los ratones de control solamente con DRG, independientemente de la ingesta de alimento (Watanabe et al., *Nature* 2006, 439, 484-489). Estos efectos fueron independientes de FXR-alfa y probablemente son el resultado de la unión de los AB a GPBAR1. El mecanismo propuesto mediado por GPBAR1 conduce a la inducción posterior de la enzima activadora de la hormona tiroidea dependiente de AMPc 2 (D2) que convierte la T3 inactiva a la forma T4 activa, dando como resultado la estimulación del receptor de la hormona tiroidea y promoviendo el gasto energético. Los ratones que carecen del gen D2 fueron resistentes a la pérdida de peso inducida por ácido cólico. En roedores y seres humanos, los tejidos termogénicamente más importantes (la grasa parda y el músculo esquetético) están dirigidos específicamente por este mecanismo debido a que estos co-expresan D2 y GPBAR1. La ruta de señalización de AB-GPBAR1-AMPc-D2 es, por lo tanto, un mecanismo crucial para el ajuste fino de la homeostasis que puede estar dirigido a mejorar el control metabólico.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar agonistas selectivos que actúen directamente como agonistas de GPBAR1. Dichos agonistas son útiles como sustancias terapéuticamente activas, particularmente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian con la activación de GPBAR1.

Los nuevos compuestos de la presente invención son superiores a los compuestos que se conocen en la técnica, ya que estos son moléculas pequeñas y se unen y activan selectivamente a GPBAR1 de un modo muy eficaz. Se espera que estos tengan un potencial terapéutico potenciado en comparación con los compuestos ya conocidos en la técnica y que puedan usarse para el tratamiento de la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la dislipidemia y una gran variedad de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas.

SUMARIO DE LA INVENCÓN

La presente invención se refiere a 3-aminopiridinas de la fórmula



en la que

B¹ es CR⁷ o N;

B² es CR⁸ o N;

- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi, cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, ciano, ciano-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxycarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇, fenil-alcoxi C₁₋₇, heterociclioxi y heterocicli-alcoxi C₁₋₇, en el que heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxycarbonilo C₁₋₇, heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi, cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, heterociclioxi y heterocicli-alcoxi C₁₋₇, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxycarbonilo C₁₋₇, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, y piperidinilo, estando dicho piperidinilo sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₇;
- R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, ciano, alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₇, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquil C₁₋₇-(alquilo C₁₋₇)amino, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-(alquilo C₁₋₇)amino y heteroarilo;
- R^{2a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y halógeno;
- R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquilcarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇, aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, alquilaminocarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, di-alquilaminocarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquilsulfonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, heterociclilo sin sustituir o heterociclilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo, hidroxilo y alquilo C₁₋₇, heterocicli-alquilo C₁₋₇, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo y alquilo C₁₋₇, heteroaril-alquilo C₁₋₇, en el que el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo y alquilo C₁₋₇ y fenil-alcoxycarbonilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;
- R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇;
- R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente cada uno del otro entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, alquilsulfanilo C₁₋₇, hidroxil-alquilsulfanilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇, alquilsulfonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilsulfonilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilsulfonilo C₁₋₇, carboxil-alquilsulfanilo C₁₋₇, carboxil-alquilsulfonilo C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquilsulfonilo C₁₋₇, alcoxycarbonilamino C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilsulfanilo C₁₋₇, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilsulfonilo C₁₋₇, heterocicliisulfanilo, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxycarbonilo C₁₋₇, oxo, alquilsulfonilo o aminosulfonilo C₁₋₇, heterocicliisulfonilo, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxycarbonilo C₁₋₇, oxo, alquilsulfonilo o aminosulfonilo C₁₋₇, heterocicli-alquilsulfanilo C₁₋₇, heterocicli-alquilsulfonilo C₁₋₇, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₇, di-aminosulfonilo (alquilo C₁₋₇), alquilsulfonilamino C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇, alquilsulfonilamino C₁₋₇-alquilsulfonilo C₁₋₇, aminosulfonilamino-alquilsulfanilo C₁₋₇, aminosulfonilamino-alquilsulfonilo C₁₋₇, amino-alquilsulfanilo C₁₋₇, amino-alquilsulfonilo C₁₋₇, aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, aminocarbonil-alquilsulfonilo C₁₋₇ amino, alquilamino C₁₋₇, di-(alquilo C₁₋₇)-amino, hidroxil-alquilamino C₁₋₇, nitro, heterociclilo sin sustituir o heterociclilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C₁₋₇ y alcoxycarbonilo C₁₋₇;
- R⁷ es hidrógeno o halógeno; y
- R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también se refiere a procesos para la fabricación de compuestos de fórmula I.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/ o auxiliar.

5 Un aspecto adicional de la invención es el uso de compuestos de fórmula I como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento de enfermedades, las cuales están asociadas con la modulación de la actividad de GPBAR1. La invención por tanto, potencialmente se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad asociada con la modulación de la actividad de GPBAR1, tal como, por ejemplo, la diabetes, particularmente diabetes de tipo II o diabetes gestacional.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y el de los diversos términos usados para describir la invención.

15 El "término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo flúor, cloro y bromo de particular interés. Más particularmente, halógeno se refiere a flúor y cloro.

20 El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, de cadena ramificada o lineal de uno a veinte átomos de carbono, particularmente de uno a dieciséis átomos de carbono, más particularmente de uno a diez átomos de carbono. La expresión "alquilo C₁₋₁₀" se refiere a un radical de hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, de cadena ramificada o lineal de uno a diez átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo y similares. Los grupos alquilo inferior como se describen a continuación, también son los grupos alquilo preferidos.

25 La expresión "alquilo inferior " o "alquilo C₁₋₇", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₇ de cadena lineal y ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos y los heptilos isoméricos, en particular metilo y etilo.

30 La expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₇" representa un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tales como, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, más particularmente ciclopropilo.

35 La expresión "cicloalquilalquilo inferior" o "cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo cicloalquilo. Entre los grupos cicloalquilo inferior de particular interés se encuentra ciclopropilmetilo.

40 La expresión "cicloalquiloxi" o "cicloalquiloxi C₃₋₇" se refiere al grupo R^c-O-, en el que R^c es cicloalquilo y el término "cicloalquilo" tiene el significado dado previamente. Ejemplos de grupos cicloalquiloxi inferiores son ciclopropiloxi o ciclobutiloxi.

45 La expresión "alcoxi inferior" o "alcoxi C₁₋₇" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" tiene el significado dado previamente. Ejemplos de grupos alcoxi inferior son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi, en particular metoxi.

50 La expresión " cicloalquilalcoxi inferior" o "cicloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₇" se refiere a grupos alcoxi inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo cicloalquilo. Entre los grupos cicloalquilalquilo inferior de particular interés se encuentra ciclopropilmetilo.

55 La expresión "alcoxialquilo inferior" o "alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo alcoxi inferior. Entre los grupos alcoxialquilo inferior de particular interés están metoximetilo y 2-metoxietilo.

60 La expresión "alcoxialcoxi inferior" o "alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇" se refiere a grupos alcoxi inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está reemplazado por un grupo alcoxi inferior adicional. Entre los grupos alcoxialcoxi inferior de particular interés están 2-metoxietoxi y 3-metoxipropoxi.

El término hidroxilo se refiere al grupo -OH.

La expresión "hidroxialquilo inferior" o "hidroxi-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo hidroxilo. Entre los grupos hidroxialquilo inferior de particular interés están hidrometilo o hidroxietilo.

- 5 "Hidroxialcoxi inferior" o "hidroxi-alcoxi C₁₋₇" se refiere a grupos alcoxi inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está reemplazado por un grupo hidroxilo. Entre los grupos hidroxialquilo de particular interés están hidroxietoxi o hidroxipropoxi.

- 10 La expresión "halogenoalquilo inferior" o "halógeno-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un átomo halógeno, particularmente flúor o cloro, más particularmente flúor. Entre los grupos halogenados inferiores están trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente interesantes trifluorometilo o difluorometilo.

- 15 La expresión "halogenoalcoxi inferior" o "halógeno-alcoxi C₁₋₇" se refiere a grupos alcoxi inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está reemplazado por un átomo de halógeno, particularmente flúor o cloro, más particularmente flúor. Entre los grupos halogenoalcoxi inferior de particular interés están trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, más particularmente trifluorometoxi.

- 20 El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

- 25 La expresión "cianoalquilo inferior" o "ciano-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo ciano. Un grupo cianoalquilo de particular interés es cianometilo. La expresión "cianoalcoxi inferior" o "ciano-alcoxi C₁₋₇" se refiere a un grupo alcoxi inferior como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está reemplazado por un grupo ciano.

El término "carboxilo" se refiere al grupo -COOH.

- 30 La expresión "carboxialquilo inferior" o "carboxil-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo carboxilo. Entre los grupos carboxialquilo inferior de particular interés están carboxilmetilo (-CH₂-COOH) y carboxiletilo (-CH₂-CH₂-COOH).

- 35 "Carboxialcoxi inferior" o "carboxil-alcoxi C₁₋₇" se refiere a un grupo alcoxi inferior como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está reemplazado por un grupo carboxilo. Entre los grupos carboxialcoxi inferior de particular interés están carboxilmetoxi (-O-CH₂-COOH) y carboxiletoxi (-O-CH₂-CH₂-COOH).

- 40 La expresión "alcoxicarbonilo inferior" o "alcoxicarbonilo C₁₋₇" se refiere al grupo -COOR, en el que R es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" tiene el significado dado previamente. Grupos alcoxicarbonilo inferior de particular interés son metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

- 45 La expresión "alcoxicarbonilalquilo inferior" o "alcoxicarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇" se refiere a un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por alcoxicarbonilo C₁₋₇. Un grupo alcoxicarbonilalquilo inferior de particular interés es -CH₂-COOCH₃.

- 50 La expresión "alcoxicarbonilalcoxi inferior" o "alcoxicarbonil C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇" se refiere a un grupo alcoxi inferior como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi está reemplazado por alcoxicarbonilo C₁₋₇. Un ejemplo de un grupo alcoxicarbonilalcoxi inferior es -O-CH₂-COOCH₃.

La expresión "alquilsulfanilo inferior" o "alquilsulfanilo C₁₋₇" se refiere al grupo -S-R, en el que R es un grupo alquilo inferior. Un grupo alquilsulfanilo inferior de es metilsulfanilo.

- 55 La expresión "hidroxialquilsulfanilo inferior" o "hidroxi-alquilsulfanilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilsulfanilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfanilo por un grupo hidroxilo. Entre los grupos hidroxialquilsulfanilo de particular interés están los hidroxietilsulfanilo.

- 60 La expresión "alcoxialquilsulfanilo inferior" o "alcoxi C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilsulfanilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfanilo inferior está reemplazado por un grupo alcoxi. Entre los grupos alcoxialquilsulfanilo inferior de particular interés están los metoxietilsulfanilo.

- 65 La expresión "carboxialquilsulfanilo" o "carboxil-alquilsulfanilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilsulfanilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfanilo inferior está

reemplazado por un grupo carboxilo. Entre los grupos carboxil-alquilsulfanilo inferior de particular interés están $-S-(CH_2)_3-COOH$ o $-S-(CH_2)_4-COOH$.

5 La expresión "alcoxicarbonilalquilsulfanilo inferior" o "alcoxicarbonil C_{1-7} -alquilsulfanilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfanilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfanilo inferior está reemplazado por un grupo alcoxicarbonilo inferior. Entre los grupos alcoxicarbonil-alquilsulfanilo inferior de particular interés está el $-S-(CH_2)_2-COOCH_3$.

10 La expresión "alcoxicarbonilaminoalquilsulfanilo inferior" o "alcoxicarbonilamino C_{1-7} -alquilsulfanilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfanilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfanilo inferior está reemplazado por un grupo alcoxicarbonilamino inferior. Entre los grupos alcoxicarbonilamino-alquilsulfanilo inferior de particular interés está el grupo $-S-(CH_2)_2-NH-COOC(CH_3)_3$.

15 La expresión "carboxilalquil-aminocarbonil-alquilsulfanilo inferior" o "carboxil-alquilaminocarbonil C_{1-7} - C_{1-7} -alquilsulfanilo" se refiere a grupos alquilsulfanilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfanilo inferior está reemplazado por un grupo carboxilalquil-aminocarbonilo inferior. Entre los grupos carboxilalquil-aminocarbonil-alquilsulfanilo inferior de particular interés está el grupo $-S-(CH_2)_4-CO-NH-CH_2-COOH$.

20 El término "aminosulfanilo" se refiere al grupo $-S-NH_2$.

25 La expresión "aminoalquilsulfanilo inferior" o "amino-alquilsulfanilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfanilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfanilo inferior está reemplazado por un grupo amino. Entre los grupos aminoalquilsulfanilo inferior de particular interés está $-S-(CH_2)_2-NH_2$.

30 La expresión "alquilsulfonilamino-alquilsulfanilo inferior" o "alquil C_{1-7} -sulfonilamino-alquilsulfanilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfanilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfanilo inferior está reemplazado por un grupo alquilsulfonilamino inferior. Entre los grupos alquilsulfonilamino-alquilsulfanilo inferior de particular interés está el grupo $-S-(CH_2)_2-NH-SO_2-CH_3$.

35 La expresión "aminosulfonilamino-alquilsulfanilo inferior" o "aminosulfonilamino-alquilsulfanilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfanilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfanilo inferior está reemplazado por un grupo aminosulfonilamino. Entre los grupos aminosulfonilamino-alquilsulfanilo inferior de particular interés está el grupo grupos $-S-(CH_2)_2-NH-SO_2-NH_2$.

40 La expresión "heterociclalquilsulfanilo" o "heterocicil-alquilsulfanilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfanilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfanilo inferior está reemplazado por un grupo heterocicilo como se ha definido anteriormente. Entre los grupos heterociclalquilsulfanilo inferior de particular interés está azetidil-etilsulfanilo.

La expresión "alquilsulfonilo inferior" o "alquilsulfonilo C_{1-7} " se refiere al grupo $-S(O)_2-R$, en el que R es un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente. Un grupo alquilsulfonilo inferior de particular interés es metilsulfonilo.

45 La expresión "alquilsulfonilalquilo inferior" o "alquilsulfonil C_{1-7} -alquilo C_{1-7} " se refiere a un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por alquilsulfonilo C_{1-7} . Un grupo preferido alquilsulfonilalquilo inferior es $-(CH_2)_2-S(O)_2-CH_3$.

50 La expresión "hidroxialquilsulfonilo inferior" o "hidroxi-alquilsulfonilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfonilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfonilo inferior está reemplazado por un grupo hidroxilo. Entre los grupos hidroxialquilsulfonilo inferior de particular interés están hidroxietilsulfonilo.

55 La expresión "alcoxilalquilsulfonilo inferior" o "alcoxi C_{1-7} -alquilsulfonilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfonilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfonilo inferior está reemplazado por un grupo alcoxi. Entre los grupos de alcoxilalquilsulfonilo inferior de particular interés está metoxietilsulfonilo.

60 La expresión "carboxilalquilsulfonilo" o "carboxil-alquilsulfonilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfonilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfonilo inferior está reemplazado por un grupo carboxilo. Entre los grupos carboxil-alquilsulfonilo inferior de particular interés están $-S(O)_2-(CH_2)_3-COOH$ o $-S(O)_2-(CH_2)_4-COOH$.

65 La expresión "alcoxicarbonilalquilsulfonilo inferior" o "alcoxicarbonil C_{1-7} -alquilsulfonilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfonilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del

grupo alquilsulfonilo inferior está reemplazado por un grupo alcoxicarbonilo inferior. Entre los grupos alcoxicarbonil-alquilsulfonilo inferior de particular interés está $-S(O)_2-(CH_2)_2-COOCH_3$.

5 La expresión "aminocarbonil-alquilsulfonilo inferior" o "aminocarbonil-alquilsulfonilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfonilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfonilo inferior está reemplazado por un grupo aminocarbonilo. Entre los grupos aminocarbonil-alquilsulfonilo inferior de particular interés está el grupo $-S(O)_2-(CH_2)_4-CO-NH_2$.

10 La expresión "alquilsulfonilamino-alquilsulfonilo inferior" o "alquil C_{1-7} -sulfonilamino-alquilsulfonilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfonilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfonilo inferior está reemplazado por un grupo alquilsulfonilamino inferior. Entre los grupos alquilsulfonilamino-alquilsulfonilo inferior de particular interés está el grupo $-SO_2-(CH_2)_2-NH-SO_2-CH_3$.

15 La expresión "aminosulfonilamino-alquilsulfonilo inferior" o "aminosulfonilamino-alquilsulfonilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfonilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfonilo inferior está reemplazado por un grupo aminosulfonilamino. Entre los grupos aminosulfonilamino-alquilsulfonilo inferior de particular interés está el grupo $-SO_2-(CH_2)_2-NH-SO_2-NH_2$.

20 La expresión "heterociclilalquilsulfonilo inferior" o "heterocicilil-alquilsulfonilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfonilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfonilo inferior está reemplazado por un grupo heterocicililo como se ha definido anteriormente. Entre los grupos heterociclilalquilsulfonilo inferior de particular interés está azetidil-etilsulfonilo.

25 La expresión "carboxilalquil-aminocarbonil-alquilsulfonilo inferior" o "carboxil-alquilaminocarbonil C_{1-7} - C_{1-7} -alquilsulfonilo" se refiere a grupos alquilsulfonilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfonilo inferior está reemplazado por un grupo carboxilalquil-aminocarbonilo inferior. Entre los grupos carboxilalquil-aminocarbonil-alquilsulfonilo inferior de particular interés está el grupo $-S(O)_2-(CH_2)_4-CO-NH-CH_2-COOH$.

30 El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo $-S(O)_2-NH_2$.

La expresión "alquilaminosulfonilo inferior" o "alquilaminosulfonilo C_{1-7} " define el grupo $-S(O)_2-NH-R$, en el que R es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" tiene el significado dado previamente. Un ejemplo de un grupo alquilaminosulfonilo inferior es metilaminosulfonilo.

35 La expresión "di-alquilaminosulfonilo inferior" o "di-alquilaminosulfonilo C_{1-7} " define el grupo $-S(O)_2-NRR'$, en los que R y R' son grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo di-alquilaminosulfonilo inferior es dimetilaminosulfonilo.

40 La expresión "aminoalquilsulfonilo" o "amino-alquilsulfonilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilsulfonilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilsulfonilo inferior está reemplazado por un grupo amino. Entre los grupos aminoalquilsulfonilo inferior de particular interés está $-S(O)_2-(CH_2)_2-NH_2$.

45 "Amino" se refiere al grupo $-NH_2$. La expresión "alquilamino C_{1-7} " se refiere a un grupo $-NHR$, en el que R es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" tiene el significado dado previamente. La expresión "di-alquilamino C_{1-7} " se refiere a un grupo $-NRR'$, en los que R y R' son grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente.

50 La expresión "alcoxi C_{1-7} -alquil C_{1-7} -alquilamino C_{1-7} " se refiere a un grupo $-NRR''$, en el que R es un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente y R'' es un grupo alcoxialquilo inferior como se ha definido en el presente documento.

55 La expresión "hidroxialquil C_{1-7} -alquilamino C_{1-7} " se refiere a un grupo $-NRR''$, en el que R es un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente y R'' es un grupo hidroxialquilo inferior como se ha definido en el presente documento.

La expresión "alquilcarbonilo inferior" o " C_{1-7} -alquilcarbonilo" define el grupo $-CO-R$, en el que R es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" tiene el significado dado previamente. Un grupo alquilcarbonilo inferior de particular interés es acetilo.

60 La expresión "alquilcarbonilalquilo inferior" o "alquilcarbonil C_{1-7} -alquilo C_{1-7} " se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo alquilcarbonilo inferior.

65 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-CO-NH_2$.

La expresión "aminocarbonilalquilo inferior" o "aminocarbonil-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente, en los que uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por aminocarbonilo. Un grupo aminocarbonilalquilo inferior de particular interés es -CH₂-CONH₂.

- 5 La expresión "alquilaminocarbonilo inferior" o "alquil C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere a un grupo -CONH-R¹⁴, en el que R¹⁴ es alquilo inferior como se ha definido anteriormente en el presente documento.

10 La expresión "alquilaminocarbonilalquilo inferior" o "alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇" se refiere a un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por alquilaminocarbonilo inferior. Un grupo alquilaminocarbonilalquilo inferior típico tiene por ejemplo la fórmula -CH₂-CONHR, en la que R es alquilo inferior. La expresión "di-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilo C₁₋₇" se refiere a un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo di-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo de la fórmula-CO-NRR', en la que R y R' son grupos alquilo inferior.

15 La expresión "di-alquil C₁₋₇-aminocarbonilo" se refiere a un grupo -CONR¹⁴R¹⁵, en el que R¹⁴ y R¹⁵ son alquilo inferior como se han definido anteriormente en el presente documento.

20 El término "feniloxi" se refiere al grupo -O-Ph, en el que Ph es fenilo.

La expresión "fenilalquilo inferior" o "fenil-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente, en los que uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo es bencilo.

- 25 La expresión "fenilalcoxi inferior" o "fenil-alcoxi C₁₋₇" se refiere a un grupo alcoxi inferior como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está reemplazado por un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo de un grupo "fenil-alcoxi C₁₋₇" es benciloxi.

30 La expresión "fenilalcoxi-carbonilamino inferior" o "fenil-alcoxi C₁₋₇-carbonilamino" se refiere a un grupo -NH-CO-OR^V, en el que R^V es un grupo fenilalquilo inferior como se ha definido anteriormente. La expresión "fenilalcoxi-carbonilaminoalquilo inferior" o "fenil-alcoxi C₁₋₇-carbonilamino-alquilo C₁₋₇" se refiere a un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por el grupo -NH-CO-OR^V.

35 El término "heterociclilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado, de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que puede comprender uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Ejemplos de anillos de heterociclilo incluyen, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, di-hidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo y 1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolinilo. El término "heterociclilo" se refiere adicionalmente a grupos bicíclicos que comprenden dos anillos de 3 a 7 miembros, en los que uno o ambos anillos pueden contener uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre y uno de los átomos de carbono es un miembros de ambos anillos (un grupo "espiro"). Un ejemplo para un grupo heterociclilo bicíclico tal es 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptilo.

- 45 El término "heterociclioxi" se refiere al grupo -O-Het, en el que Het es un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente.

50 La expresión "heterocicliialquilo inferior" o "heterocicliil-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente.

55 La expresión "heterocicliialcoxi inferior" o "heterocicliil-alcoxi C₁₋₇" se refiere a un grupo alcoxi inferior como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está reemplazado por un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente.

El término "heterocicliilsulfanilo" se refiere al grupo -S-Het, en el que Het es un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente. Grupos heterocicliilsulfanilo inferior de particular interés son oxetan-3-il-sulfanilo o azetidil-sulfanilo.

60 El término "heterocicliilsulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂-Het, en el que Het es un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente. Grupos heterocicliilsulfonilo inferior de particular interés son oxetan-3-il-sulfonilo, azetidil-sulfonilo o morfolinil-sulfonilo.

65 El término "heteroarilo" en general, se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, tales como, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, furilo, tiazolilo y tienilo. El término "heteroarilo" se refiere adicionalmente a grupos aromáticos bicíclicos que comprenden dos anillos de 5 o 6

miembros, en los que uno o ambos anillos pueden contener uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, tales como, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo y indazolilo. Más particularmente, heteroarilo es piridilo o pirrolilo.

5 La expresión "heteroarilalquilo inferior" o "heteroaril-alquilo C₁₋₇" se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente, en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente.

10 El término "nitro" se refiere al grupo -NO₂.

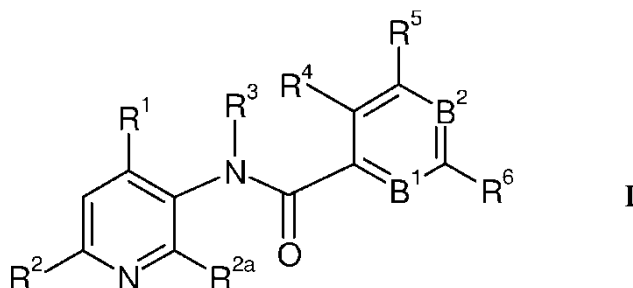
El término "oxo" significa que un átomo de C del anillo de heterociclilo o heteroarilo está sustituido por =O, por tanto, significa que el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede contener uno o más grupos carbonilo (-CO-).

15 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales son por ejemplo, sales de adición de ácidos de compuestos de fórmula I con ácidos minerales compatibles fisiológicamente, tales como, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido succínico o ácido salicílico. Además, las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de una base inorgánica incluyen, pero sin limitación, las sales sódicas, potásicas, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que aparecen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónica básicas, tales como, resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina y similares. El compuesto de fórmula I también puede presentarse en la forma de zwitteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I de particular interés son las sales clorhidrato.

20 Los compuestos de fórmula I también pueden solvatar, *por ejemplo*, hidratarse. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar *por ejemplo*, como una consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" también incluye solvatos fisiológicamente aceptables.

25 "Isómeros" son compuestos que tienen formular moleculares idénticas pero que difieren en la naturaleza o en la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares unos de otros se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros", o algunas veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral".

30 En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



en la que

50 B¹ es CR⁷ o N;

B² es CR⁸ o N;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

55 fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquilo, cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, ciano, ciano-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,

- alcoxicarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇,
 5 alcoxicarbonil C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇, fenil-alcoxi C₁₋₇,
 heterocicliloxi y heterociclil-alcoxi C₁₋₇, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con
 alcoxicarbonilo C₁₋₇,
 heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre
 el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇,
 halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi, cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, heterocicliloxi y heterociclil-alcoxi C₁₋₇, en el que el
 heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxicarbonilo C₁₋₇,
 10 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, y
 piperidinilo, estando dicho piperidinilo sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₇ ;
- R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇,
 halógeno-alcoxi C₁₋₇, ciano, alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇, aminocarbonilo,
 15 alquilaminocarbonilo C₁₋₇, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquil C₁₋₇-(alquilo C₁₋₇)amino, alcoxi C₁₋₇-
 alquil C₁₋₇-(alquilo C₁₋₇)amino y heteroarilo;
- R^{2a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y halógeno;
- R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-
 20 alquilo C₁₋₇, C₁₋₇-alquilcarbonil-C₁₋₇-alquil, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxicarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, ciano-alquilo
 C₁₋₇, aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, alquilaminocarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, di-alquilaminocarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇,
 alquilsulfonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇,
 heterociclilo sin sustituir o heterociclilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo,
 hidroxil y alquilo C₁₋₇,
 25 heterociclil-alquilo C₁₋₇, en el que heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos
 seleccionados entre halógeno, oxo y alquilo C₁₋₇,
 heteroaril-alquilo C₁₋₇, en el que el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos
 seleccionados entre halógeno, oxo y alquilo C₁₋₇ y
 fenil-alcoxicarbonilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;
- 30 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇;
- R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente cada uno del otro entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇,
 cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, ciano,
 35 carboxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₇, alcoxicarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇,
 hidroxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, alquilsulfanilo C₁₋₇, hidroxil-alquilsulfanilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-
 alquilsulfanilo C₁₋₇, alquilsulfonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilsulfonilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilsulfonilo C₁₋₇, carboxil-
 alquilsulfanilo C₁₋₇, carboxil-alquilsulfonilo C₁₋₇, alcoxicarbonil C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇, alcoxicarbonil C₁₋₇-
 alquilsulfonilo C₁₋₇, alcoxicarbonilamino C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquil C₁₋₇-
 40 sulfanilo, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilsulfonilo C₁₋₇, heterociclilsulfanilo, en el que el heterociclilo
 está sin sustituir o sustituido con alcoxicarbonilo C₁₋₇, oxo, alquilsulfonilo C₁₋₇ o aminosulfonilo,
 heterociclilsulfonilo, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxicarbonilo C₁₋₇, oxo,
 alquilsulfonilo C₁₋₇ o aminosulfonilo, heterociclil-alquilsulfanilo C₁₋₇, heterociclil-alquilsulfonilo C₁₋₇,
 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₇, di-(alquilo C₁₋₇)-aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₇-
 alquilsulfanilo C₁₋₇, alquilsulfonilamino-alquilsulfonilo C₁₋₇-C₁₋₇, aminosulfonilamino-alquilsulfanilo C₁₋₇,
 45 aminosulfonilamino-alquilsulfonilo C₁₋₇, amino-alquilsulfanilo C₁₋₇, amino-alquilsulfonilo C₁₋₇, aminocarbonil-
 alquilo C₁₋₇, aminocarbonil-alquilsulfonilo C₁₋₇ amino, alquilamino C₁₋₇, di-(alquilo C₁₋₇)-amino, hidroxil-
 alquilamino C₁₋₇, nitro, heterociclilo sin sustituir o heterociclilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados
 entre halógeno, oxo, alquilo C₁₋₇ y alcoxicarbonilo C₁₋₇;
- 50 R⁷ es hidrógeno o halógeno; y
- R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi
 C₁₋₇;
- 55 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Un grupo de compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención son aquellos, en los que R¹ es fenilo, estando dicho
 fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇,
 cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi,
 60 cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, ciano, ciano-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxicarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇,
 hidroxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxicarbonil C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇,
 di-alquilamino C₁₋₇, fenil-alcoxi C₁₋₇, heterocicliloxi y heterociclil-alcoxi C₁₋₇, en el que el heterociclilo está sin sustituir o
 sustituido con alcoxicarbonilo C₁₋₇.
- 65 En particular, R¹ es fenilo, estando dicho fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que
 consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇,

5 cicloalquiloxi, cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, ciano, ciano-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxicarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxicarbonil C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇, fenil-alcoxi C₁₋₇, heterociciloxi y heterocicilil-alcoxi C₁₋₇, en el que el heterocicilo está sin sustituir o sustituido con alcoxicarbonilo C₁₋₇, más particularmente estando sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, ciano, ciano-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxicarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxicarbonil C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇ y fenil-alcoxi C₁₋₇.

10 Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I como se ha mostrado anteriormente, en el que R¹ es fenilo, estando dicho fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, halógeno y alcoxi C₁₋₇.

15 Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, 2-metil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-isopropoxi-fenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-aminofenilo, 2-ciano-fenilo, 2-ciclopropiloxi-fenilo, 2-ciclobutiloxi-fenilo, 2-benciloxi-fenilo, 2-oxetan-3-il-fenilo, 2-oxetan-3-ilmetoxi-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-6-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 20 5-fluoro-2-metil-fenilo, 3-fluoro-2-metoxi-fenilo, 3-fluoro-2-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-benciloxi-4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-hidroxil-fenilo, 2-cianometoxi-4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-fenilo, 2-(ciano-metil-metoxi)-4-fluoro-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-3-fluoro-fenilo, 2-metil-5-metoxicarbonil-fenilo, 2-metil-5-carboxil-fenilo, 2-metoxicarbonilmetoxi-4-fluoro-fenilo, 5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 3,5-difluoro-2-metoxi-fenilo, 25 2,6-difluoro-3-metoxifenilo, 3,4-difluoro-2-metoxi-fenilo y 4,5-difluoro-2-metoxi-fenil.

Además, la invención se refiere a compuestos de fórmula I como se ha mostrado anteriormente, en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi, cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, heterociciloxi y heterocicilil-alcoxi C₁₋₇, en el que el heterocicilo está sin sustituir o sustituido con alcoxicarbonilo C₁₋₇, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, y piperidinilo, estando dicho piperidinilo sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₇.

35 En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I como se ha mostrado anteriormente, en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo, estando dicho heteroarilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, y piperidinilo, estando dicho piperidinilo sustituido uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₇.

45 Más particularmente, son compuestos de la presente invención aquellos, en los que R¹ es piridilo, estando dicho piridilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi, cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, heterociciloxi y heterocicilil-alcoxi C₁₋₇, en el que el heterocicilo está sin sustituir o sustituido con alcoxicarbonilo C₁₋₇. Más particularmente, R¹ es piridilo, estando sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquil-alcoxi C₁₋₇. Incluso más particularmente, R¹ es piridilo sustituido con alcoxi C₁₋₇.

50 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I como se ha mostrado anteriormente, en los que R¹ es piridazinilo, estando dicho piridazinilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquil-alcoxi C₁₋₇. Más particularmente, R¹ es piridazinilo, estando sustituido con uno o dos grupos alcoxi C₁₋₇.

55 La invención adicionalmente se refiere a compuestos de fórmula I, en los que R¹ es 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo o piperidinilo, estando dicho piperidinilo sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₇.

60 Además, son compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención aquellos, en los que R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, ciano, alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₇, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquil C₁₋₇-(alquilo C₁₋₇)amino, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-(alquilo C₁₋₇)amino, y heteroarilo. Más particularmente, R² es hidrógeno o halógeno e incluso más particularmente, R² es hidrógeno. Más particularmente, heteroarilo es pirrolilo.

65

Además, son compuestos de fórmula I aquellos, en los que R^{2a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y halógeno. Más particularmente, R^{2a} es hidrógeno o halógeno, y más particularmente, R^{2a} es hidrógeno.

Además, son compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención aquellos, en los que R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , hidroxil-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , alquilcarbonil C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , carboxil-alquilo C_{1-7} , alcoxycarbonil C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , ciano-alquilo C_{1-7} , aminocarbonil-alquilo C_{1-7} , alquilaminocarbonil C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , di-alquilaminocarbonil C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , alquilsulfonil C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-7} , heterociclilo sin sustituir o heterociclilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo, hidroxil y alquilo C_{1-7} , heterocicliil-alquilo C_{1-7} , en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo y alquilo C_{1-7} , heteroaril-alquilo C_{1-7} , en el que el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo y alquilo C_{1-7} y fenil-alcoxycarbonilamino C_{1-7} -alquilo C_{1-7} .

Más particularmente, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , halógeno-alquilo C_{1-7} , aminocarbonil-alquilo C_{1-7} y alquilsulfonil C_{1-7} -alquilo C_{1-7} . En particular, R^3 es metilo e incluso más particularmente, R^3 se selecciona entre halógeno-alquilo C_{1-7} , aminocarbonil-alquilo C_{1-7} y alquilsulfonil C_{1-7} -alquilo C_{1-7} .

La presente invención se refiere adicionalmente a compuestos de fórmula I, en los que R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} . En particular, R^4 es hidrógeno o halógeno y más particularmente, R^4 es hidrógeno.

Además, son compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención son además aquellos, en los que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente uno del otro entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo C_{1-7} , alcoxycarbonil C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , hidroxil-alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , alquilsulfanilo C_{1-7} , hidroxil-alquilsulfanilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilsulfanilo C_{1-7} , alquilsulfonilo C_{1-7} , hidroxil-alquilsulfonilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilsulfonilo C_{1-7} , carboxil-alquilsulfanilo C_{1-7} , carboxil-alquilsulfonilo C_{1-7} , alcoxycarbonil C_{1-7} -alquilsulfanilo C_{1-7} , alcoxycarbonil C_{1-7} -alquilsulfonilo C_{1-7} , alcoxycarbonilamino C_{1-7} -alquilsulfanilo C_{1-7} , carboxil-alquil C_{1-7} -aminocarbonil-alquilsulfanilo C_{1-7} , carboxil-alquil C_{1-7} -aminocarbonil-alquilsulfonilo C_{1-7} , heterocicliisulfanilo, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxycarbonilo C_{1-7} , oxo, alquilsulfonilo C_{1-7} o aminosulfonilo, heterocicliisulfonilo, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxycarbonilo C_{1-7} , oxo, alquilsulfonilo C_{1-7} o aminosulfonilo, heterocicliil-alquilsulfanilo C_{1-7} , heterocicliil-alquilsulfonilo C_{1-7} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-7} , di-(alquilo C_{1-7})-aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C_{1-7} -alquilsulfanilo C_{1-7} , alquilsulfonilamino C_{1-7} -alquilsulfonilo C_{1-7} , aminosulfonilamino-alquilsulfanilo C_{1-7} , amino-sulfonilamino-alquilsulfonilo C_{1-7} , amino-alquilsulfanilo C_{1-7} , amino-alquilsulfonilo C_{1-7} , aminocarbonil-alquilo C_{1-7} , aminocarbonil-alquilsulfonilo C_{1-7} , amino, alquilamino C_{1-7} , di-(alquilo C_{1-7})-amino, hidroxil-alquilamino C_{1-7} , nitro, heterociclilo sin sustituir y heterociclilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-7} y alcoxycarbonilo C_{1-7} .

En particular, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente uno del otro entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo C_{1-7} , alquilsulfanilo C_{1-7} , hidroxil-alquilsulfanilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilsulfanilo C_{1-7} , alquilsulfonilo C_{1-7} , hidroxil-alquilsulfonilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilsulfonilo C_{1-7} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-7} , di-(alquilo C_{1-7})-aminosulfonilo, amino, nitro, heterociclilo sin sustituir o heterociclilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo y alquilo C_{1-7} .

Más particularmente, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente uno del otro entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , halógeno-alcoxi C_{1-7} , hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , ciano, alcoxycarbonilo C_{1-7} , alquilsulfonilo C_{1-7} , di-(alquilo C_{1-7})-aminosulfonilo, amino, nitro, heterociclilo seleccionado entre morfolinilo o 2-oxo-pirrolidinilo, y heterocicliisulfonilo, en el que el heterociclilo es oxetanilo o morfolinilo. Incluso más particularmente, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente uno del otro entre el grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} y alquilsulfonilo C_{1-7} .

Además, son compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención aquellos, en los que B^1 es CR^7 y B^2 es CR^8 y en los que R^7 es hidrógeno o halógeno y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} .

También son compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención aquellos, en los que B^1 es N y B^2 es CR^8 y en los que R^7 es hidrógeno o halógeno y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} .

Además, también son compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención aquellos, en los que B^1 es CR^7 y B^2 es N y en los que R^7 es hidrógeno o halógeno y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} .

En particular, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o halógeno, más particularmente R^7 y R^8 son hidrógeno.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que

- 5 B¹ es CR⁷ o N;
- B² es CR⁸ o N;
- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en
 10 fenilo, estando dicho fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, ciano, ciano-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxycarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇ y fenil-alcoxi C₁₋₇,
 15 heteroarilo, estando dicho heteroarilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquil-alcoxi C₁₋₇,
 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, y piperidinilo, estando dicho piperidinilo sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₇;
- 20 R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, ciano, alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇, aminocarbonilo, C₁₋₇-alquilaminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquil C₁₋₇-(alquilo C₁₋₇)amino, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-(alquilo C₁₋₇)amino y heteroarilo;
- R^{2a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y halógeno;
- 25 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquilcarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇, aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, alquilaminocarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, di-alquilaminocarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquilsulfonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, heterociclilo sin sustituir o heterociclilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo, hidroxilo y alquilo C₁₋₇,
 30 heterociclil-alquilo C₁₋₇, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo y alquilo C₁₋₇, heteroaril-alquilo C₁₋₇ y fenil-alcoxycarbonilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;
- 35 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇;
- R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente uno del otro entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁₋₇, alquilsulfonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilsulfonilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-sulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₇, di-(alquilo C₁₋₇)-aminosulfonilo, amino, alquilamino C₁₋₇, di-(alquilo C₁₋₇)-amino, nitro, heterociclilo sin sustituir o heterociclilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo y alquilo C₁₋₇;
- 45 R⁷ es hidrógeno o halógeno; y
- R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 Compuestos particulares de fórmula I son los siguientes:

- N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
 N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
 55 3-cloro-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
 2-fluoro-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 4-fluoro-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
 3-fluoro-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 2-fluoro-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
 60 3,5-dicloro-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
 3,5-difluoro-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
 3,4-dicloro-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
 3-cloro-4-fluoro-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
 N-(6-cloro-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-N-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
 65 3,5-dicloro-N-(6-cloro-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-N-metil-benzamida,
 N-(6-metoxi-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-N-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,

N-metil-*N*-(6-metilamino-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(6-amino-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-*o*-tolil-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
5 *N*-[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-*o*-tolil-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(6-ciano-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,4']bipiridinil-3'-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
sal clorhidrato de 3,5-dicloro-*N*-metil-*N*-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,4']bipiridinil-3'-il)-benzamida,
10 *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-oxazol-2-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
3,5-dicloro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
15 *N*-[4-(4-metoxi-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-*N*-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-benzamida,
N-[4-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
20 *N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(2-metil-[3,4']bipiridinil-3'-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(3'-metil-[4,4']bipiridinil-3-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-isopropoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-ciano-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
25 *N*-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
30 *N*-[4-(2-fluoro-5-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-bencloxi-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(5-fluoro-2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(5-cloro-2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(2-isopropoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(2-metoxi-6-metil-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
35 *N*-[4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
éster metílico del ácido (2-{3-[(3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il}-5-fluoro-fenoxi)-acético,
N-(3'-cloro-2'-metoxi-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cianometoxi-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-[4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
40 *N*-[4-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(2-cloro-5-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(2'-cloro-3'-fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(3-metil-[2,4']bipiridinil-3'-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
45 *N*-[4-(3,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2,5-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
50 *N*-[4-(2,6-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(3-fluoro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
55 *N*-(3'-metoxi-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(3'-fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(6-cloro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(3,6'-dicloro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
60 3-bromo-*N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
éster metílico del ácido *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-isoftalámico,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-hidroximetil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
65 *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-hidroxi-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
4-bromo-*N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-trifluorometil-benzamida,

N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metoxi-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 éster metílico del ácido 3-{3-[(3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il}-4-metil-benzoico,
 ácido 3-{3-[(3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il}-4-metil-benzoico,
 5 *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-(6,5'-dicloro-2'-fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 éster metílico del ácido {(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético,
 10 *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metoxi-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida,
 4-*N*-dimetil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
 4-metoxi-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
N-[4-[2-(2-hidroxi-etil)-fenil]-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 3-fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida,
 15 4-cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
 3,5-*N*-trimetil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
 3-cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida,
N-(6-metoxi-[2,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-(6-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 20 3-cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometoxi-benzamida,
N-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,4-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metilcarbamoilmetil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 3-cloro-5-fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
 3,4,5-trifluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
 25 *N*-[4-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-[3,4']bipiridinil-3'-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-(2-ciclopropilmetoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 3-*N*-dimetil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 30 *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-fluoro-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-[6-(1*H*-pirrol-2-il)-4-*o*-tolil-piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 35 3- metanosulfonil-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2-difluoro-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-dimetilcarbamoilmetil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 2-cloro-6-*N*-dimetil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-isonicotinamida,
 40 2,6-dicloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-isonicotinamida,
 metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4,6-dimetil-piridin-2-carboxílico,
 metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-cloro-6-metil-piridin-2-carboxílico,
 metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4,6- dicloro-piridin-2-carboxílico,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 45 éster bencílico del ácido (2-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino]-etil)-carbámico,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-isopropil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(6-metil-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 3-dimetilsulfamoil-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-fluoro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 50 *N*-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-fluoro-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-fluoro-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-dimetilsulfamoil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-fluoro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 55 *N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 60 *N*-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-dimetilsulfamoil-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-fluoro-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-metanosulfonil-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-dimetilsulfamoil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 65 *N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,

N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 3-ciano-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 5 *N*-[4-*o*-tolil-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-metil-3-morfolin-4-il-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
N-(2,2-difluoro-etil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-(2,2-difluoro-etil)-*N*-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 10 *N*-(2,2-difluoro-etil)-*N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-(2,2-difluoro-etil)-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-(2,2-difluoro-etil)-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 15 *N*-(2-metanosulfonil-etil)-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-cianometil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-(2-metanosulfonil-etil)-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 20 3-amino-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
N-(2-ciano-etil)-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2,3-dimetoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 25 *N*-[4-(2-etil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 2-cloro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-6-trifluorometil-isonicotinamida,
 3-dimetilsulfamoil-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 2-cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-6-trifluorometil-isonicotinamida,
 éster metílico del ácido
 [[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético,
 éster metílico del ácido
 30 {{2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonilo)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético,
N-(2-amino-2-oxoetil)-*N*-(4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamida,
N-[4-(2-cianometil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 2-(*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamido)acetato de metilo ,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 2-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-*N*-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-5-(trifluorometil)benzamido)acetato de metilo,
 35 *N*-carbamoilmetil-3-dimetilsulfamoil-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 éster metílico del ácido [(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amino]-acético,
N-carbamoilmetil-3-metanosulfonil-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 2-(*N*-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamido)acetato de metilo,
 40 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-*N*-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamida,
N-metil-3-nitro-*N*-(4-*o*-tolilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida,
N-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-*N*-(4-*o*-tolil-piridm-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 éster metílico del ácido
 [[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético,
 45 *N*-carbamoilmetil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida,
 éster metílico del ácido {(3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
 metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4,6-*bis*-trifluorometil-piridin-2-carboxílico,
N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridm-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
 50 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-*N*-(4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida,
 2-metanosulfonil-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridm-3-il)-6-trifluorometil-isonicotinamida,
 2-(*N*-(4-(2-fluoro-6-metoxifenil)piridm-3-il)-2,6-*bis*(trifluorometil)isonicotinamido)acetato de metilo,
 2-(*N*-(4-(2-fluorofenil)piridin-3-il)-2,6-*bis*(trifluorometil)isonicotinamido)acetato de metilo,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridm-3-il]-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
 55 2-cloro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridm-3-il]-6-metoxi-*N*-metil-isonicotinamida,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
N-oxetan-3-il-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridm-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 60 *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-oxo-butil)-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2-oxo-butil)-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-metoxi-*N*-metil-6-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 65 *N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-*N*-[4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-benzamida,
N-[4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,

N-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-[4-(4-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, y
N-[2-cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridm-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,

5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención adicionalmente se refiere a

10 éster metílico del ácido [[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil]-amino]-acético,
N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
N-(2,2-difluoro-etil)-*N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridm-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metoxi-etanosulfonil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
15 *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida,
N-(6-etil-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-metanosulfonil-*N*-metil-6-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(2-amino-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
20 éster metílico del ácido
3-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-propiónico,
éster metílico del ácido
3-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-propiónico,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-hidroxi-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
25 3-cloro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometoxi-benzamida,
N-cianometil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2-metoxi-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida,
30 *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-[$\text{\textcircled{a}}$ -1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-5-trifluorometil-benzamid
a,
7V-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-5-trifluorometil-benzami
da,
éster *terc*-butílico del ácido
35 [2-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-etil]-carbámico,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-oxetan-3-il-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metoxi-etoxi)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
3-(2-amino-etilsulfanil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
3-cloro-5-ciclopropil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-benzamida,
40 ácido 4-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-butírico,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-hidroxi-etoxi)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
3-(2-amino-etanosulfonil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-ciclopropoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
ácido 5-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-pentanóico,
45 *N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida,
éster *terc*-butílico del ácido
3-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenil)-azetidín-1-carboxílico,
3-bromo-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometoxi-benzamida,
ácido 4-(3[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-butírico,
50 ácido 5-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-pentanóico,
3-(azetidín-1-sulfonil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-(oxetan-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometoxi-benzamida,
55 *N*-[6-cloro-4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
3-(4-carbamoil-butan-1-sulfonil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-(oxetan-3-sulfonil)-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-(morfolín-4-sulfonil)-5-trifluorometil-benzamida,
3-cloro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-metanosulfonil-*N*-metil-benzamida,
60 *N*-[4-(2-benciloxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
3-(2-azetidín-1-il-etilsulfanil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
3-ciclopropil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-metanosulfonil-*N*-metil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il]-*N*-metil-3-{ [2-(sulfamoilamino)etil]sulfanil}-5-(trifluorometil)benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metanosulfonilamino-etilsulfanil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
65 3-metanosulfonil-*N*-[4-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,

- 3-(2-azetidín-1-il-etanosulfonil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, éster etílico del ácido 3-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenil)-propiónico, N-[4-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, éster *tert*-butílico del ácido
- 5 3-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-azetidín-1-carboxílico, N-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il]-N-metil-3-[[2-(sulfamoilamino)etil]sulfonil]-5-(trifluorometil)benzamida, N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metanosulfonilamino-etanosulfonil)-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, 3-(2-hidroxí-etilamino)-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida, 3-metanosulfonil-N-metil-N-[4-[2-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida,
- 10 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida, 3-metanosulfonil-N-metil-N-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida, 3-(azetidín-3-ilsulfanil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(2-ciclobutoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
- 15 N-[4-(2,6-difluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, 3-metanosulfonil-N-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-[3,4']bipiridinil-3'-il]-5-trifluorometil-benzamida, 3-(azetidín-3-sulfonil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, 3-(2-carbamoil-etil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(1-metanosulfonil-azetidín-3-sulfonil)-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
- 20 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(5-metil-oxazol-2-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(2,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(2,6-difluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-cianometil-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
- 25 N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(2-metanosulfonil-etil)-5-trifluorometil-benzamida, éster metílico del ácido [[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético, N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-[(S)-1-(tetrahidro-piran-2-il)metil]-5-trifluorometil-benzamida,
- 30 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-[(S)-1-(tetrahidro-piran-2-il)metil]-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3-(1-sulfamoil-azetidín-3-sulfonil)-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(4-metil-oxazol-2-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-oxazol-2-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
- 35 N-carbamoilmetil-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida, N-carbamoilmetil-N-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida, 3-metanosulfonil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-N-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-[(S)-1-(tetrahidro-piran-3-il)metil]-5-trifluorometil-benzamida,
- 40 N-[4-(2-cloro-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida, 3-cloro-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-5-metanosulfonil-N-metil-benzamida, N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metil-3-(morfolin-4-sulfonil)-5-trifluorometil-benzamida, 3-bromo-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, 3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-sulfonil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
- 45 N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptan-6-sulfonil)-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(2-metanosulfonil-etil)-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida, 3-metanosulfonil-N-(2-metanosulfonil-etil)-N-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida,
- 50 éster metílico del ácido [[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético, N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metil-3-(oxetan-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzamida, N-cianometil-3-metanosulfonil-N-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida, ácido 5-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-pentanóico,
- 55 N-(2-cloro-[3,4']bipiridinil-3'-il)-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metil-3-(oxetan-3-sulfonil)-5-trifluorometil-benzamida, ácido [5-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-pentanoil amino-acético,
- 60 ácido 5-(3-[[4-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-pentanoil amino]-acético, 3-metanosulfonil-N-metil-N-[6-metil-4-[2-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida,
- 65 N-carbamoilmetil-3-metanosulfonil-N-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida,

éster *terc*-butílico del ácido

3-{3'-[(3-metanosulfonyl-5-trifluoromethyl-benzoyl)-methyl-amino]-[3,4']bipyridinyl-2-iloxy}-azetidin-1-carboxylic acid,
3-metanosulfonyl-*N*-methyl-*N*-(6-methyl-4-[2-(oxetan-3-ylmethoxy)-phenyl]-pyridin-3-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide,

5 3-metanosulfonyl-*N*-methyl-*N*-(4-phenyl-pyridin-3-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide,
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más particularmente, compuestos de fórmula I de la presente invención son los siguientes:

10 *N*-(6-cloro-4-*o*-tolil-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
N-(2-methoxy-[3,4']bipyridinyl-3'-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
15 *N*-(4-(4,5-difluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(3-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
3-bromo-*N*-(4-(2-cloro-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-5-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(2-cloro-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
20 4-bromo-*N*-(4-(2-cloro-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(5-cloro-2-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
éster metílico del ácido 3-{3'-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il}-4-metil-benzoico,
N-(4-(2-cloro-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
éster metílico del ácido {(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-phenyl)-pyridin-3-yl]-amino}-acético,
25 *N*-(6-methoxy-[2,4']bipyridinyl-3'-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(2-cloro-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-(2-fluoro-ethyl)-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(2-cloro-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-(2-metanosulfonyl-ethyl)-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
N-carbamoylmethyl-*N*-(4-(2-cloro-phenyl)-pyridin-3-yl)-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
N-methyl-*N*-(4-*o*-tolil-pyridin-3-yl)-2,6-bis-trifluoromethyl-isonicotinamide,
30 *N*-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-3-metanosulfonyl-*N*-methyl-5-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(4,5-difluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-3-metanosulfonyl-*N*-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-2,6-bis-trifluoromethyl-isonicotinamide,
N-(4-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,6-bis-trifluoromethyl-isonicotinamide,
N-(2,2-difluoro-ethyl)-*N*-(4-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl)-2,6-bis-trifluoromethyl-isonicotinamide,
35 *N*-(4-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-(2-metanosulfonyl-ethyl)-2,6-bis-trifluoromethyl-isonicotinamide,
N-(2-amino-2-oxoethyl)-*N*-(4-(4,5-difluoro-2-methoxyphenyl)pyridin-3-yl)-2,6-bis(trifluoromethyl)isonicotinamide,
N-carbamoylmethyl-*N*-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-2,6-bis-trifluoromethyl-isonicotinamide,
N-(2-amino-2-oxoethyl)-*N*-(2-methoxy-3,4'-bipyridin-3'-yl)-2,6-bis(trifluoromethyl)isonicotinamide,
N-carbamoylmethyl-*N*-(4-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl)-2,6-bis-trifluoromethyl-isonicotinamide,
40 *N*-carbamoylmethyl-*N*-(4-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-2,6-bis-trifluoromethyl-isonicotinamide,
N-(4-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-3-metanosulfonyl-*N*-methyl-5-trifluoromethyl-benzamide, y
N-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-2-methoxy-*N*-methyl-6-trifluoromethyl-isonicotinamide,
N-(2-cloro-4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-3-metanosulfonyl-*N*-methyl-5-trifluoromethyl-benzamide,
3-(2-amino-etanosulfonyl)-*N*-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-5-trifluoromethyl-benzamide,
45 ácido 4-(3'-[[4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-methyl-carbamoyl]-5-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-butírico,
ácido 5-(3'-[[4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-methyl-carbamoyl]-5-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-pentanóico,
N-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3-(oxetan-3-sulfonyl)-5-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3-(morpholin-4-sulfonyl)-5-trifluoromethyl-benzamide,
3-cloro-*N*-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-5-metanosulfonyl-*N*-methyl-benzamide,
50 3-metanosulfonyl-*N*-methyl-*N*-(4-[2-(oxetan-3-iloxy)-fenil]-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
N-carbamoylmethyl-*N*-(4-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-3-metanosulfonyl-5-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-6-methyl-pyridin-3-yl)-3-metanosulfonyl-*N*-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-benzamide,
y
3-metanosulfonyl-*N*-(2-metanosulfonyl-ethyl)-*N*-(4-(2-trifluorometoxi-phenyl)-pyridin-3-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide,

55 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más particularmente, compuestos de fórmula I de la presente invención son los siguientes:

60 *N*-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-3-metanosulfonyl-*N*-methyl-5-trifluoromethyl-benzamide,
N-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-*N*-methyl-2,6-bis-trifluoromethyl-isonicotinamide,
N-carbamoylmethyl-*N*-(4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-2,6-bis-trifluoromethyl-isonicotinamide,
65 *N*-carbamoylmethyl-*N*-(4-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-2,6-bis-trifluoromethyl-isonicotinamide,
N-(4-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl)-3-metanosulfonyl-*N*-methyl-5-trifluoromethyl-benzamide,

ácido 4-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-butírico,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

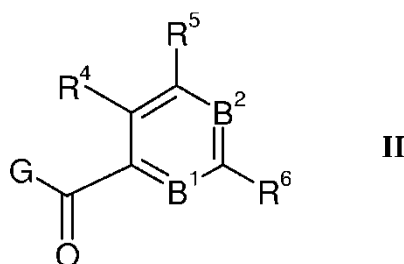
- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I también constituyen individualmente compuestos ventajosos de la presente invención.

10 Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoméricos o mezclas de racematos diastereoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse, por ejemplo, mediante resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o eluyente quiral). La invención abarca todas estas formas.

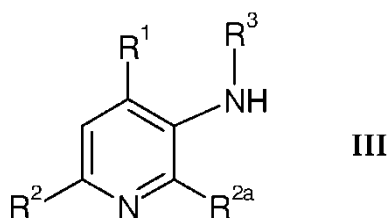
15 Se apreciará, que los compuestos de fórmula general I en esta invención pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto precursor *in vivo*. Derivados inestables fisiológica y metabólicamente aceptables, que son capaces de producir los compuestos precursores de fórmula general I *in vivo* están también dentro del alcance de esta invención.

20 Un aspecto adicional de la presente invención es el proceso para la fabricación de compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente, cuyo proceso comprende

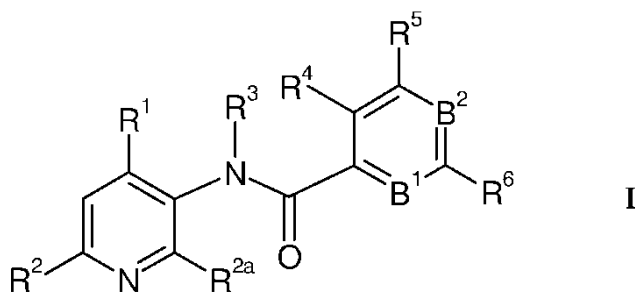
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



25 en la que G es -OH o -Cl, B¹, B² y R⁴ a R⁶ son como se han definido anteriormente, con una amina de la fórmula III

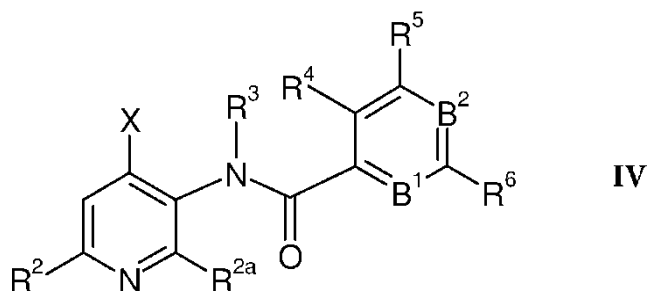


30 en la que R¹ a R³ son como se han definido anteriormente, en presencia de un reactivo de acoplamiento en condiciones básicas para obtener un compuesto de la fórmula I



35 en la que B¹, B² y R¹ a R⁶ son como se han definido anteriormente, y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable, o, alternativamente,

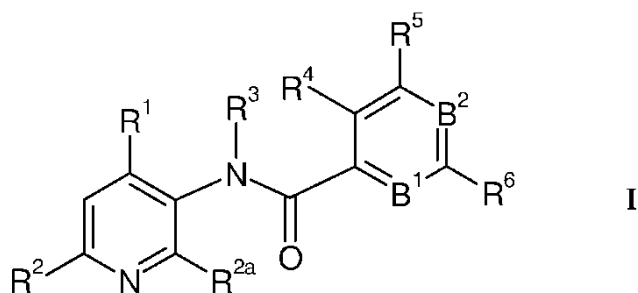
40 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



5 en la que B¹, B² y R² a R⁶ son como se han definido anteriormente y X se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, triflato y mesilato, con un ácido o éster borónico de la fórmula V

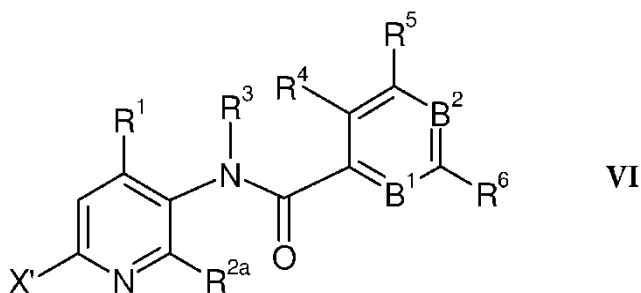


10 en la que R¹ es como se ha definido anteriormente y R' es hidrógeno o un pinacol o trimetilenglicol éster, en presencia de un catalizador de paladio y una base para obtener un compuesto de la fórmula I

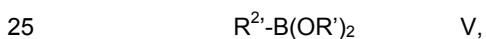


15 en la que B¹, B² y R¹ a R⁶ son como se han definido anteriormente, y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable, o, alternativamente,

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI

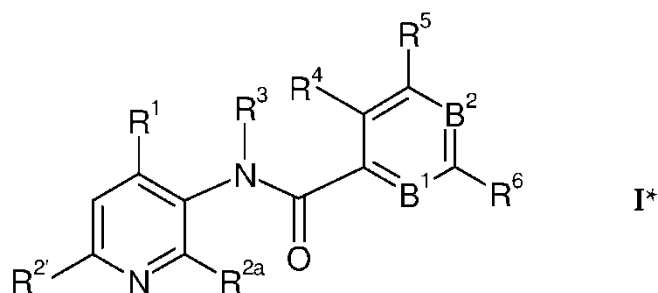


20 en la que B¹, B², R¹ y R³ a R⁶ son como se han definido anteriormente y X' se refiere a un átomo de halógeno, con un ácido o éster borónico de la fórmula V



25 en la que R^{2'} se selecciona entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y heteroarilo y R' es hidrógeno o un pinacol o trimetilenglicol éster, en presencia de un catalizador de paladio y una base para obtener un compuesto de la fórmula I*

30



en la que B¹, B², R¹ y R³ a R⁶ son como se han definido anteriormente y R², se selecciona entre alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y heteroarilo, y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

Son agentes de acoplamiento apropiados, por ejemplo, *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil-carbodiimida-clorhidrato (EDCI), O-(benzotriazol-1-il)-tetrafluoroborato de *N,N,N,N*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, yoduro de 2-bromo-1-metilpiridinio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP). "En condiciones básicas" se refiere a la presencia de una base, tal como, diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina o 4-(dimetilamino)-piridina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente.

Un catalizador de paladio se refiere a un catalizador adecuado para una reacción de acoplamiento de Suzuki, tal como, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina. El acoplamiento se realiza preferentemente en presencia de una base, tal como, carbonato sódico, hidrógenocarbonato de potasio, fluoruro de potasio, carbonato de potasio o trietilamina en un disolvente apropiado (*por ejemplo* dioxano, dimetoxietano, agua, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente.

La invención adicionalmente se refiere a compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente, obtenibles de acuerdo con un proceso como se ha definido anteriormente.

Con más detalle, compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por los métodos y procedimientos dados a continuación.

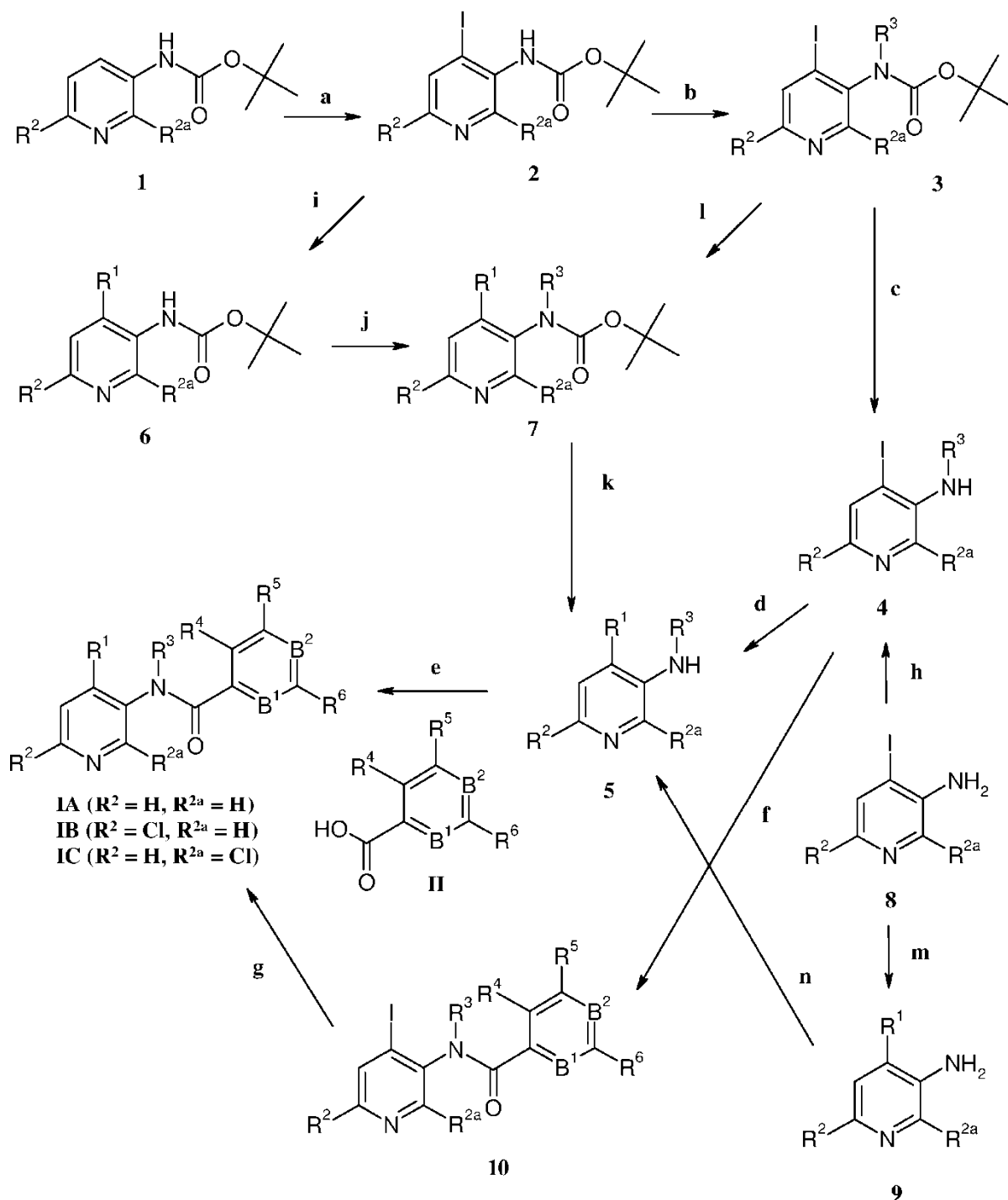
Si uno de los materiales de partida o compuestos de fórmula I contienen uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más de las etapas de reacción, pueden introducirse grupos protectores apropiados (como se describe *por ejemplo* en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4^a Ed., 2006, Wiley N.Y.) antes de la etapa crítica aplicando métodos bien conocidos en la técnica. Tales grupos de protección pueden retirarse en una etapa posterior de la síntesis usando métodos convencionales descritos en la bibliografía.

Un procedimiento típico para la preparación de compuestos de fórmula I se ilustra en Esquema 1.

Los compuestos de fórmula general IA (R² = R^{2a} = H), IB (R² = Cl, R^{2a} = H) e IC (R² = H, R^{2a} = Cl) pueden prepararse por ejemplo como se indica en el Esquema 1 haciendo reaccionar ésteres 1 (R² = R^{2a} = H, R² = H, R^{2a} = Cl, o R² = Cl, R^{2a} = H) *terc*-butílicos del ácido piridin-3-il-carbámico disponible en el mercado, con una base adecuada, tal como, *terc*-butillitio en un disolvente apropiado, tal como, tetrahidrofurano o éter dietílico, a temperaturas entre 0 °C y -75 °C y tratando las especies de litio generado con un agente de yodación, tal como, yodo para dar el intermedio 2 (etapa a). Alternativamente, los intermedios 2 en los que R² es cloro y R^{2a} es hidrógeno pueden prepararse por procedimientos bibliográficos (por ejemplo documento n° WO2008/127399 o J.-U. Peters et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 3405-3408). Los Intermedios 2 en los que R² es hidrógeno y R^{2a} es cloro están disponibles en el mercado. La alquilación de intermedios 2 con R³X, en los que X es un grupo saliente adecuado, tal como, cloro, bromo, yodo, OSO₂alquilo (*por ejemplo*, mesilato (metanosulfonato), OSO₂fluoroalquilo (*por ejemplo*, triflato (trifluorometanosulfonato) u OSO₂arilo (*por ejemplo*, tosilato (p-toluenosulfonato)), usando una base adecuada en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, hidruro sódico en DMF) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, produce intermedios 3 (etapa b).

La retirada del grupo protector Boc aplicando métodos conocidos por los expertos en la materia (*por ejemplo*, usando ácido trifluoroacético en diclorometano a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente) y como se ha descrito por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4^a Ed., 2006, Wiley N.Y.), proporciona intermedios 4 (etapa c).

Esquema 1



- 5 La reacción de los intermedios 4 con ácido borónicos (sustituídos) $R^1B(OH)_2$ o ésteres borónicos $R^1B(OR^1)_2$ (por ejemplo, pinacol o trimetilenglicol éster, tanto disponibles en el mercado o preparada usando procedimientos bibliográficos como los descritos en "Ácidos borónicos - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine" por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (por ejemplo, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un disolvente apropiado (por ejemplo, dioxano, dimetoxietano, agua, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos) y una base adecuada (por ejemplo, carbonato sódico, hidrógenocarbonato de potasio, fluoruro de potasio, carbonato de potasio o trietilamina) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente, produce intermedios 5 (etapa d).
- 10 Las reacciones de Suzuki de este tipo son ampliamente descritas en la bibliografía (por ejemplo, A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organomet. Chem.
- 15

1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar et al., Chem. Sus. Chem. 2010, 3, 502-522) y son bien conocidas por los expertos en la materia. Alternativamente, pueden usarse trifluoroboratos de arilo o heteroarilo R^1BF_3K en la reacción de acoplamiento cruzado aplicando un catalizador de paladio, tal como, *por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como, carbonato de cesio o fosfato de potasio en disolventes, tales como, tolueno, THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente.

Los intermedios 5 también pueden sintetizarse haciendo reaccionar los intermedios 4 con reactivos de aril o heteroaril estaño (sustituídos) R^1-SnR_3 ($R =$ *por ejemplo*, Me o n-Bu; tanto disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con procedimientos bibliográficos) en presencia de un catalizador adecuado (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bencilbis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano) en un disolvente apropiado, tal como, THF, dioxano, DMF (*N,N*-dimetilformamida) o HMPA (hexametilfosforamida) o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente, opcionalmente en presencia de cloruro de litio. Los acoplamientos de Stille de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524; V. Farina et al., J. Org. React. 1998, 50, 1-652; T. N. Mitchell, Synthesis 1992, 9, 803-815) y bien conocidos por los expertos en la materia.

Alternativamente, los intermedios 5 pueden sintetizarse de la reacción de los intermedios 4 con haluros de aril o heteroaril cinc (sustituídos) R^1-ZnX ($X =$ Cl, Br o I) (tanto disponibles en el mercado o sintetizados por métodos descritos en la bibliografía) usando níquel (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)níquel (0)) o un catalizador de paladio (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0)) en un disolvente apropiado, tal como, *por ejemplo*, THF o DMA en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente y punto de ebullición del disolvente. Los acoplamientos de Negishi de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, "Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction", Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47; E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648; G. Organ, Eur. J. Org. Chem. 2010, 4343-4354) y bien conocidos por los expertos en la materia.

La acilación de intermedios 5 con ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II (tanto disponibles en el mercado o accesibles por métodos conocidos en la técnica) proporciona las estructuras diana IA - IC (*etapa e*). Los acoplamientos amida de este tipo son extensamente descritas en la bibliografía (*por ejemplo*, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons , Nueva York, NY. 1999) y pueden lograrse por el uso de reactivos de acoplamiento, tales como, *por ejemplo*, *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o yoduro de 2-cloro- o 2-bromo-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama) en un disolvente adecuado, *por ejemplo*, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (*por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (base de Huenig) o 4-(dimetilamino)piridina). Alternativamente, los ácidos de aril o heteroarilcarboxílicos II pueden convertirse en sus cloruros de ácido por tratamiento con, *por ejemplo*, cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como, diclorometano y reacción del cloruro de ácido con intermedios 5 en un disolvente apropiado, tal como, diclorometano o DMF (*N,N*-dimetilformamida) y una base, *por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig), piridina, 4-(dimetilamino)piridina o bis(trimetilsilil)amida de litio, a un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente para proporcionar compuestos de la fórmula general IA - IC.

Los compuestos de la fórmula general IA - IC también pueden prepararse convirtiendo los intermedios 4 en los intermedios 10 (*etapa f*) por acilación con ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II (tanto disponibles en el mercado o accesibles por métodos conocidos en la técnica). Los acoplamientos de amida de este tipo son extensamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons , Nueva York, NY. 1999) y puede lograrse por el uso de reactivos de acoplamiento, tales como, *por ejemplo*, *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o yoduro de 2-cloro- o 2-bromo-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama) en un disolvente adecuado, *por ejemplo*, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (*por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig) o 4-(dimetilamino)piridina). Alternativamente, los ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II pueden convertirse en sus cloruros de ácido por tratamiento con, *por ejemplo*, cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como, diclorometano y reacción del cloruro de ácido con los intermedios 5 en un disolvente apropiado, tal como, diclorometano o DMF (*N,N*-dimetilformamida) y una base, *por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig), piridina, 4-(dimetilamino)piridina o

bis(trimetilsilil)amida de litio, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolvente para proporcionar los intermedios 10.

5 La reacción de los intermedios 10 con ácidos borónicos (sustituídos) $R^1B(OH)_2$ o ésteres borónicos $R^1B(OR^1)_2$ (*por ejemplo*, pinacol o trimetilenglicol éster, tanto disponibles en el mercado o preparados usando procedimientos bibliográficos como se describen por ejemplo en "Ácidos borónicos - Preparation and Applications in Organic Síntesis and Medicine" por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (*por ejemplo*, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]paladio (II) diclorometano, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, dioxano, dimetoxietano, agua, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos) y una base adecuada (*por ejemplo*, carbonato sódico, hidrógenocarbonato de potasio, fluoruro de potasio, carbonato de potasio o trietilamina) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente produce compuestos IA - IC (*etapa g*). Las reacciones de Suzuki de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422; Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar et al., Chem. Sus. Chem. 2010, 3, 502-522) y son bien conocidas por los expertos en la materia. Alternativamente, los trifluoroboratos de aril- o heteroarilo R^1BF_3K pueden usarse en la *reacción de acoplamiento cruzado* aplicando un catalizador de paladio, tal como, *por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio(II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]-paladio (II) diclorometano en presencia de una base adecuada, tal como, carbonato de cesio o fosfato de potasio en disolventes, tal como, tolueno, THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente.

Los compuestos IA - IC pueden sintetizarse haciendo reaccionar los intermedios 10 con reactivos de aril o heteroarilestaño (sustituídos) R^1-SnR_3 ($R =$ *por ejemplo*, Me o n-Bu; tanto disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con procedimientos bibliográficos) en presencia de un catalizador adecuado (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bencil-bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]paladio (II) diclorometano) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, THF, dioxano, DMF o HMPA o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente, opcionalmente en presencia de cloruro de litio. Los acoplamientos de Stille de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524; V. Farina et al., J. Org. React. 1998, 50, 1-652; T. N. Mitchell, Síntesis 1992, 9, 803-815) y bien conocidos por los expertos en la materia (*etapas*).

Alternativamente, los compuestos IA - IC pueden sintetizarse de la reacción de los intermedios 10 con haluros de aril o heteroarilcinc (sustituídos) R^1-ZnX ($X =$ Cl, Br o I) (tanto disponibles en el mercado o sintetizados por métodos descritos en la bibliografía) usando níquel (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)níquel (0)) o un catalizador de paladio (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0)) en un disolvente apropiado, tal como, *por ejemplo*, THF o DMA en un intervalo de temperatura entre temperatura ambiente y punto de ebullición del disolvente. Los acoplamientos de Negishi de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, "Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction", Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47; E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648; G. Organ, Eur. J. Org. Chem. 2010, 4343-4354) y bien conocidos por los expertos en la materia (*etapa g*).

45 Los intermedios 4 en los que R^2 es cloro, R^{2a} es hidrógeno y R^3 es metilo pueden prepararse a partir de 6-cloro-4-yodo-piridin-3-amina (8, $R^2 =$ Cl, $R^{2a} =$ H) (o preparados de acuerdo con el documento nº WO2006/018725) disponible en el mercado, *por ejemplo*, por reacción con ortoformiato de trimetilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido, tales como, ácido trifluoroacético a elevadas temperaturas y reduciendo las especies de iminio formadas *in situ* con un agente de reducción adecuado, tal como, *por ejemplo*, hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a temperaturas preferentemente entre 0 °C y temperatura ambiente (*etapa h*).

Los Intermedios 4 en los que R^3 es un sustituyente R^9CH- o $R^9R^{10}CH$ también puede sintetizarse a partir de 3-amino-4-yodopiridina (8, $R^2 = R^{2a} =$ H) disponible en el mercado, por ejemplo mediante alquilación reductiva (*etapa h*). Las alquilaciones reductivas (o algunas veces denominadas aminaciones reductoras) están extensamente descritas en la bibliografía y son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, la funcionalidad amina en el compuesto 8 puede hacerse reaccionar aldehídos R^9CHO o cetonas $R^9C(O)R^{10}$ (opcionalmente sustituidos) aplicando un sistema de reducción, tal como, *por ejemplo*, borohidruro sódico, triacetoxi-borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o dicloruro de di-n-butilestaño con trifenilsilano, en un disolvente apropiado, tal como, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano para proporcionar los intermedios 4 ($R^3 = R^9CH-$, y $R^9R^{10}CH$, respectivamente). Puede usarse ácido acético como catalizador para las reacciones con cetonas $R^9C(O)R^{10}$. Se usó del mismo modo tricloruro de indio con trietilsilano en metanol (*etapa h*). Los intermedios 4 con $R^2 = R^{2a} =$ H y $R^3 =$ Me también han sido descritos en la bibliografía: E. K. Yum, Bull. Korean Chem. Soc. 2002, 23, 535-536.

Los intermedios 5 son accesibles a partir de los intermedios 7 por retirada del grupo protector Boc aplicando métodos conocidos por los expertos en la materia (*por ejemplo*, usando ácido trifluoroacético en diclorometano a temperaturas

entre 0 °C y temperatura ambiente) y como se describe por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4ª Ed., 2006, Wiley N.Y. (etapa k).

Los intermedios 7 pueden sintetizarse por ejemplo a partir de intermedios 3 (etapa 1) por ejemplo por reacción con ácidos borónicos (sustituidos) $R^1B(OH)_2$ o ésteres borónicos $R^1B(OR')_2$ (*por ejemplo*, pinacol o trimetilenglicol éster, tanto disponibles en el mercado o preparados usando procedimientos bibliográficos como se describe por ejemplo en "Ácidos borónicos - Preparation and Applications in Organic Síntesis and Medicine" por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (*por ejemplo*, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, dioxano, dimetoxietano, agua, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos) y una base adecuada (*por ejemplo*, carbonato sódico, hidrógenocarbonato de potasio, fluoruro de potasio, carbonato de potasio o trietilamina) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente. Las reacciones de Suzuki de este tipo son ampliamente descritas en la bibliografía (*por ejemplo*, A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 1991,63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar et al., Chem. Sus. Chem. 2010, 3, 502-522) y son bien conocidas por los expertos en la materia. Alternativamente, trifluoroboratos de aril- o heteroarilo R^1BF_3K pueden usarse en la reacción de acoplamiento cruzado aplicando un catalizador de paladio, tal como, *por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) diclorometano en presencia de una base adecuada, tal como, carbonato de cesio o fosfato de potasio en disolventes, tales como, tolueno, THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente.

Los intermedios 7 también pueden sintetizarse haciendo reaccionar los intermedios 3 con reactivos de aril o heteroarilestaño (sustituidos) R^1SnR_3 ($R =$ *por ejemplo*, Me o n-Bu; tanto disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con procedimientos bibliográficos) en presencia de un catalizador adecuado (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bencilbis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, THF, dioxano, DMF o HMPA o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente, opcionalmente en presencia de cloruro de litio. Los acoplamientos de Stille de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524; V. Farina, J. Org. React. 1998, 50, 1-652; T. N. Mitchell, Síntesis 1992, 9, 803-815) y bien conocidos por los expertos en la materia (etapa 1).

Alternativamente, intermedios 7 pueden sintetizarse de la reacción de los intermedios 3 con haluros de aril o heteroarilcinc R^1ZnX (sustituidos) ($X =$ Cl, Br o I) (tanto disponibles en el mercado o sintetizados por los métodos descritos en la bibliografía) usando un níquel (*por ejemplo*, *tetraquis*(tri-fenilfosfina)níquel (0)) o un catalizador de paladio (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0)) en un disolvente apropiado, tal como, *por ejemplo*, THF o DMA en un intervalo de temperatura entre temperatura ambiente y punto de ebullición del disolvente. Los acoplamientos de Negishi de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, "Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction", Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47; E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48,9577-9648; G. Organ, Eur. J. Org. Chem. 2010, 4343) y bien conocidos por los expertos en la materia (etapa 1).

Los intermedios 7 también pueden sintetizarse a partir de los intermedios 6 mediante alquilación usando compuestos del tipo R^3X , en el que X es un grupo saliente adecuado, tal como, cloro, bromo, yodo, OSO_2 alquilo (*por ejemplo*, mesilato (metanosulfonato), OSO_2 fluoroalquilo (*por ejemplo*, triflato (trifluorometanosulfonato) u OSO_2 arilo (*por ejemplo*, tosilato (p-toluenosulfonato)), usando una base adecuada en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, hidruro sódico en DMF) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa i).

Los intermedios 6, a su vez, pueden sintetizarse a partir de los intermedios 2 por ejemplo por reacción con ácidos borónicos $R^1B(OH)_2$ o ésteres borónicos $R^1B(OR')_2$ (sustituidos) (*por ejemplo*, pinacol o trimetilenglicol éster, tanto disponibles en el mercado o preparados usando procedimientos bibliográficos como se describe por ejemplo en "Ácidos borónicos - Preparation and Applications in Organic Síntesis and Medicine" por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (*por ejemplo*, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, dioxano, dimetoxietano, agua, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos) y una base adecuada (*por ejemplo*, carbonato sódico, hidrógenocarbonato de potasio, fluoruro de potasio, carbonato de potasio o trietilamina) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente (etapa i). Las reacciones de Suzuki de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 1991,63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev. 1979, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar et al., Chem. Sus. Chem. 2010, 3, 502-522) y son bien conocidos por los expertos en la materia. Alternativamente, pueden usarse trifluoroboratos de aril o heteroarilo R^1BF_3K en la reacción de acoplamiento cruzado aplicando un catalizador de paladio, tal como, *por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]-paladio (II) diclorometano en presencia de una base adecuada, tal

como, carbonato de cesio o fosfato de potasio en disolventes, tales como, tolueno, THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente.

5 Los intermedios 6 también pueden sintetizarse por reacción de los intermedios 2 con reactivos de aril o heteroarilestaño (sustituídos) R^1-SnR_3 ($R =$ *por ejemplo*, Me o n-Bu; tanto disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con procedimientos bibliográficos) en presencia de un catalizador adecuado (*por ejemplo*, *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bencilbis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, THF, dioxano, DMF o HMPA o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente, opcionalmente en presencia de cloruro de litio. Los acoplamientos de Stille de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524; V. Farina, *J. Org. React.* 1998, 50, 1-652; T. N. Mitchell, *Síntesis* 1992, 9, 803-815) y bien conocidos por los expertos en la materia (etapa i).

15 Alternativamente, los intermedios 6 pueden sintetizarse de la reacción de los intermedios 2 con haluros de aril o heteroarilcinc (sustituídos) R^1-ZnX ($X = Cl, Br$ o I) (tanto disponibles en el mercado o sintetizados por métodos descritos en la bibliografía) usando un níquel (*por ejemplo*, *tetraquis*-(trifenilfosfina)níquel(0)) o un catalizador de paladio (*por ejemplo*, *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio (0)) en un disolvente apropiado, tal como, *por ejemplo*, THF o DMA en un intervalo de temperatura entre temperatura ambiente y punto de ebullición del disolvente. Los acoplamientos de Negishi de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, "Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction", Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47; E. Erdik, *Tetrahedron* 1992, 48, 9577-9648; G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 4343-4354) y bien conocidos por los expertos en la materia (etapa i).

25 Los intermedios 5 también son accesibles a partir de los intermedios 9 (etapa n) usando alquilaciones reductoras (o algunas veces denominadas aminaciones reductoras) que son extensamente descritas en la bibliografía y son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, los intermedios 5 en el que R^3 es un grupo metilo, pueden sintetizarse por reacción con ortoformiato de trimetilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido, tales como, ácido trifluoroacético a elevadas temperaturas y reduciendo *in situ* las especies imino formadas con un agente reductor adecuado, tal como, *por ejemplo*, hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a temperaturas preferentemente entre 0 °C y temperatura ambiente. Alternativamente, para los intermedios 5 en los que R^3 es un sustituyente $-CH_2-R^9$ o $-CHR^9R^{10}$, la funcionalidad amina en los compuestos 9 puede hacerse reaccionar con aldehídos R^9CHO o cetonas $R^9C(O)R^{10}$ (opcionalmente sustituidos) usando un sistema de reducción, tal como, *por ejemplo*, borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o dicloruro de di-n-butilestaño con trifenilsilano, en un disolvente apropiado, tal como, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano para proporcionar los intermedios 5 (etapa n). Puede usarse ácido acético como catalizador para las reacciones con cetonas. Se usó del mismo modo tricloruro de indio con trietilsilano en metanol.

40 Los intermedios 5 también pueden sintetizarse a partir de los intermedios 9 por protección de la funcionalidad amina en 9 con un grupo protector adecuado, tal como, *por ejemplo*, un grupo protector Boc usando los métodos descritos en la bibliografía y conocidos en la técnica, alquilación del carbamato de *terc*-butilo resultante con R^3X , en el que X es un grupo saliente adecuado, tal como, cloro, bromo, yodo, OSO_2 alquilo (*por ejemplo*, mesilato (metanosulfonato), OSO_2 fluoroalquilo (*por ejemplo*, triflato (trifluorometanosulfonato) u OSO_2 arilo (*por ejemplo*, tosilato (p-toluenosulfonato)) usando una base adecuada en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, hidruro sódico en DMF) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente y la retirada del grupo protector Boc por métodos conocidos por los expertos en la materia (*por ejemplo*, usando ácido trifluoroacético en diclorometano a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente) y como se describe por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4^a Ed., 2006, Wiley N.Y.).

50 Un número de intermedios 5 en los que R^2 es cloro, R^{2a} = hidrógeno y R^3 es un grupo metilo también se han descrito en la bibliografía (*por ejemplo*, documentos nº WO2006/013050 o WO2005/002577).

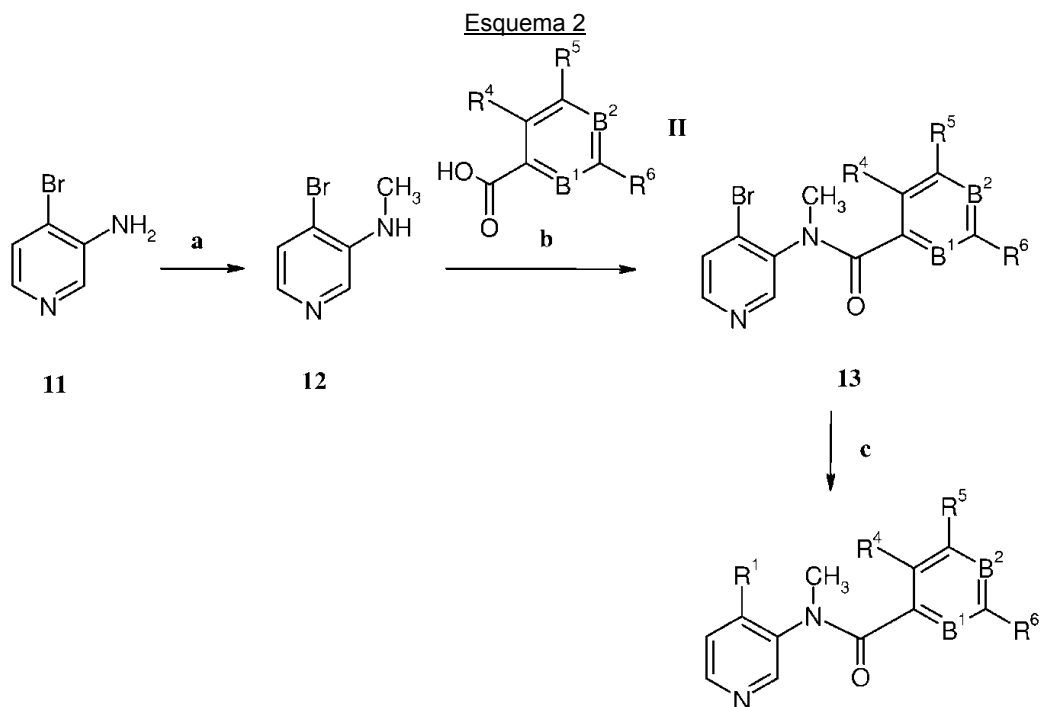
55 Los intermedios 9 pueden sintetizarse a partir de 3-amino-4-yodopiridinas 8 disponibles en el mercado ($R^2 = R^{2a} = H$ o $R^2 = Cl$, $R^{2a} = H$) por reacción con ácidos borónicos $R^1B(OH)_2$ o ésteres borónicos $R^1B(OR')_2$ (sustituídos) (*por ejemplo*, pinacol o trimetilenglicol éster, tanto disponibles en el mercado o preparados usando procedimientos bibliográficos como se describe por ejemplo en "Ácidos borónicos - Preparation and Applications in Organic Síntesis and Medicine" por Dennis G. Hall (ed.) 1^a Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (*por ejemplo*, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano, *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, dioxano, dimetoxietano, agua, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos) y una base adecuada (*por ejemplo*, carbonato sódico, hidrógenocarbonato de potasio, fluoruro de potasio, carbonato de potasio o trietilamina) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente (etapa m). Las reacciones de Suzuki de este tipo son ampliamente descritas en la bibliografía (*por ejemplo*, A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* 1991, 63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaura, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, *Organomet. Chem.* 1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar et al., *Chem. Sus. Chem.* 2010, 3, 502-522) y son bien conocidas por los expertos

en la materia. Alternativamente, trifluoroboratos de aril o heteroarilo R^1BF_3K pueden usarse en la reacción de acoplamiento cruzado aplicando un catalizador de paladio, tal como, *por ejemplo*, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) diclorometano en presencia de una base adecuada, tal como, carbonato de cesio o fosfato de potasio en disolventes, tales como, tolueno, THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente.

Alternativamente, los intermedios 9 pueden hacerse reaccionar con reactivos de aril o heteroarilestaño R^1SnR_3 (sustituídos) ($R =$ *por ejemplo*, Me o n-Bu; tanto disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con procedimientos bibliográficos) en presencia de un catalizador adecuado (*por ejemplo*, tetraquis-(trifenilfosfina) paladio (0), cloruro de bencilbis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, THF, dioxano, DMF o HMTP o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente, opcionalmente en presencia de cloruro de litio para proporcionar los intermedios 5 (etapa n). Los acoplamientos de Stille de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524; V. Farina, *J. Org. React.* 1998, 50, 1-652; T. N. Mitchell, *Síntesis* 1992, 9, 803-815) y bien conocidos por los expertos en la materia.

Los intermedios 5 también pueden sintetizarse de la reacción de los intermedios 9 con haluros de aril o heteroarilcinc R^1ZnX (sustituídos) ($X = Cl, Br$ o I) (tanto disponibles en el mercado o sintetizados por métodos descritos en la bibliografía) usando un níquel (*por ejemplo*, tetraquis(trifenilfosfina)níquel(0)) o catalizador de paladio (*por ejemplo*, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)) en un disolvente apropiado, tal como, *por ejemplo*, THF o DMA en un intervalo de temperatura entre temperatura ambiente y punto de ebullición del disolvente. Los acoplamientos de Negishi de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, "Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction", Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47; E. Erdik, *Tetrahedron* 1992, 48, 9577-9648; G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 4343-4354) y bien conocidos por los expertos en la materia (etapa n).

Los compuestos de la fórmula general IA' en la que $R^2 = R^{2a} = H$ y R^3 es un grupo metilo también pueden prepararse como se esboza en el Esquema 2. La 3-amino-4-bromopiridina 11 disponible en el mercado, se convierte en el intermedio 12 a través de alquilación reductora, *por ejemplo*, haciendo reaccionar 11 con ortoformiato de trimetilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido, tales como, ácido trifluoroacético a elevadas temperaturas y reduciendo *in situ* las especies imino formadas con un agente reductor adecuado tal como, *por ejemplo*, hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a temperaturas preferentemente entre 0 °C y temperatura ambiente (etapa a).



La acilación del intermedio 12 con ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II (tanto disponibles en el mercado o accesibles por métodos descritos en referencias o por métodos conocidos en la técnica) da los intermedios 13 (etapa b). Los

acoplamiento de amida de este tipo son extensamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y puede lograrse por el uso de reactivos de acoplamiento, tales como, *por ejemplo*, *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), tetrafluoroborato de 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), 0-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o yoduro de 2-cloro-2-bromo-1-metilpiridinio (Reactivo de Mukaiyama) en un disolvente adecuado, *por ejemplo*, *N,N*-dimetil-formamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (*por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig) o 4-(dimetilamino)piridina). Alternativamente, los ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II pueden convertirse en sus cloruros de ácido por tratamiento con, *por ejemplo*, cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como, diclorometano. La reacción del cloruro de ácido con aminas 12 en un disolvente apropiado, tal como, diclorometano o DMF (*N,N*-dimetilformamida) y una base, *por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig), piridina, 4-(dimetilamino)piridina o bis(trimetilsilil)amida de litio en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolvente produce los intermedios 13.

La reacción de los intermedios 13 con ácidos borónicos $R^1B(OH)_2$ o ésteres borónicos $R^1B(OR')_2$ (sustituidos) (*por ejemplo*, pinacol o trimetilenglicol éster, tanto disponibles en el mercado o preparados usando procedimientos bibliográficos como se describe por ejemplo en "Ácidos borónicos - Preparation and Applications in Organic Síntesis and Medicine" por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (*por ejemplo*, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano, *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) o paladio (II) acetato con trifenilfosfina) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, dioxano, dimetoxietano, agua, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos) y una base adecuada (*por ejemplo*, carbonato sódico, hidrógenocarbonato de potasio, fluoruro de potasio, carbonato de potasio o trietilamina) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente produce los compuestos IA' ($R^2 = R^{2a} = H$, $R^3 = Me$; etapa c). Las reacciones de Suzuki de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev. 1979, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar et al., Chem. Sus. Chem. 2010, 3, 502-522) y son bien conocidas por los expertos en la materia. Alternativamente, los trifluoroboratos de aril o heteroarilo R^1BF_3K pueden usarse en la reacción de acoplamiento cruzado aplicando un catalizador de paladio, tal como, *por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano en presencia de una base adecuada, tal como, carbonato de cesio o fosfato de potasio en disolventes, tales como, tolueno, THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente.

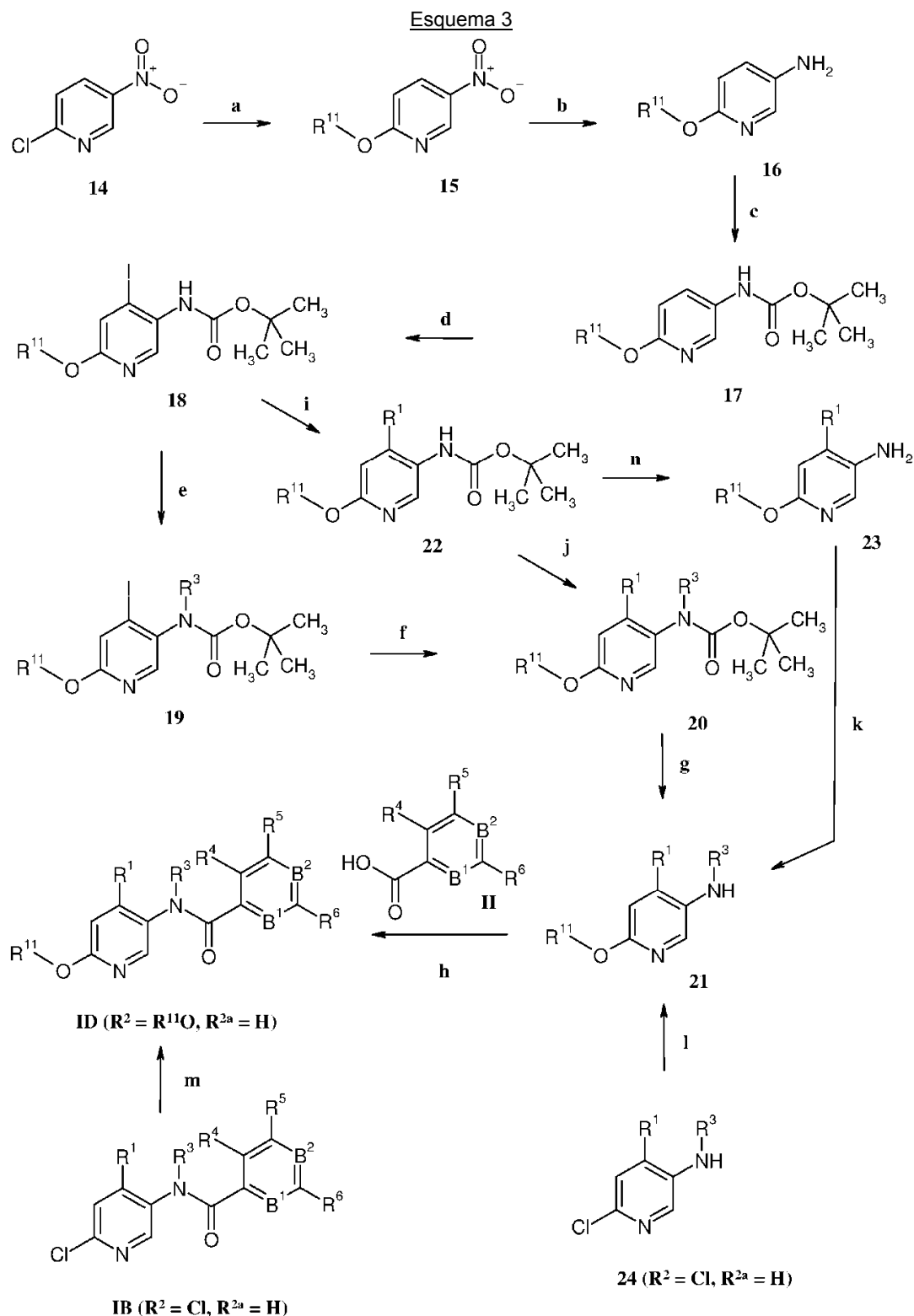
Los compuestos IA' ($R^2 = R^{2a} = H$, $R^3 = Me$) también pueden sintetizarse haciendo reaccionar los intermedios 13 con reactivos de aril o heteroaril estaño R^1-SnR_3 ($R =$ *por ejemplo*, Me o n-Bu; tanto disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con procedimientos bibliográficos) en presencia de un catalizador adecuado (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bencil-bis(trifenil-fosfina)paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, THF, dioxano, DMF o HMPA o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente, opcionalmente en presencia de cloruro de litio. Los acoplamiento de Stille de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524; V. Farina, J. Org. React. 1998, 50, 1-652; T. N. Mitchell, Síntesis 1992, 9, 803-815) y bien conocidos por los expertos en la materia (etapa c).

Alternativamente, los compuestos IA' ($R^2 = R^{2a} = H$, $R^3 = Me$) pueden sintetizarse de la reacción de los intermedios 13 con haluros de aril o heteroaril cinc R^1-ZnX (sustituidos) ($X = Cl, Br$ o I) (tanto disponibles en el mercado o sintetizados por métodos descritos en la bibliografía) usando un níquel (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina) níquel(0)) o catalizador de paladio (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenil-fosfina)paladio (0)) en un disolvente apropiado, tal como, *por ejemplo*, THF o DMA en un intervalo de temperatura entre temperatura ambiente y punto de ebullición del disolvente. Los acoplamiento de Negishi de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, "Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction", Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47; E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648; G. Organ, Eur. J. Org. Chem. 2010, 4343-4354) y bien conocidos por los expertos en la materia (etapa c).

Los compuestos de la fórmula general ID ($R^2 = R^{11}O$, $R^{2a} = H$) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3. Por ejemplo, la 2-cloro-5-nitropiridina 14 disponible en el mercado puede tratarse con alcóxido sódico (tanto disponibles en el mercado o preparados por métodos conocidos en la técnica) de una manera descrita en la bibliografía (R. H. Pager et al., Aust. J. Chem. 2003, 56, 913-916; Y. Nishikawa et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 583-593) para dar 2-alcóxi-5-nitropiridinas 15 (etapa a). Los intermedios 15 en los que R^{11} es un grupo fenilo se han descrito en la bibliografía (*por ejemplo*, documentos nº WO 1999/24404; WO 2008/025539).

El grupo nitro en los intermedios 15 puede reducirse después al grupo amino por uno de los numerosos métodos conocidos, tales como cloruro de estaño (II) en un disolvente, tal como, etanol o hidrogenación catalizada por un metal

de transición, tal como, paladio o platino en un disolvente, tal como, acetato de etilo o etanol para dar los intermedios 16 (etapa b). La carbamoiación de la anilina en los intermedios 16 puede llevarse a cabo por métodos convencionales descritos en la bibliografía, por ejemplo, documento nº WO 2009/119700, para dar los intermedios 17 (etapa c). La reacción de los intermedios 17 con una base adecuada, tal como, *por ejemplo*, *terc*-butil-litio en un disolvente apropiado, tal como, tetrahidrofurano o éter dietílico, a temperaturas entre 0 °C y -75 °C y el tratamiento de las especies de litio generadas con un agente de yodación, tal como, yodo dio los intermedios 18 (etapa d).



10 La alquilación de los intermedios 18 con R^3X , en los que X es un grupo saliente adecuado, tal como, cloro, bromo, yodo, OSO_2 alquilo (*por ejemplo*, mesilato (metanosulfonato), OSO_2 fluoroalquilo (*por ejemplo*, triflato

(trifluorometanosulfonato) u OSO_2arilo (*por ejemplo*, tosilato (*p*-toluenosulfonato)), usando una base adecuada en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, hidruro sódico en DMF) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, produjo los intermedios 19 (*etapa e*).

- 5 La reacción de los intermedios 19 con ácidos borónicos $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$ o ésteres borónicos $\text{R}^1\text{B}(\text{OR}')_2$ (sustituídos) (*por ejemplo*, pinacol o trimetilenglicol éster, tanto disponibles en el mercado o preparados usando procedimientos bibliográficos como se describe *por ejemplo* en "Ácidos borónicos - Preparation and Applications in Organic Síntesis and Medicine" por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (*por ejemplo*, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano, *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, dioxano, dimetoxietano, agua, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos) y una base adecuada (*por ejemplo*, carbonato sódico, hidrógenocarbonato de potasio, fluoruro de potasio, carbonato de potasio o trietilamina) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente produce los intermedios 20 (*etapa f*). Las reacciones de Suzuki de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 1991,63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaoura, Chem. Rev. 1979, 95, 2457; A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar, Chem. Sus. Chem. 2010, 3, 502-522) y son bien conocidas por los expertos en la materia. Alternativamente, los trifluoroboratos de aril o heteroarilo $\text{R}^1\text{BF}_3\text{K}$ pueden usarse en la reacción de acoplamiento cruzado aplicando un catalizador de paladio, tal como, *por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), paladio(N) acetato o aducto de dicloro[1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) diclorometano en presencia de una base adecuada, tal como, carbonato de cesio o fosfato de potasio en disolventes, tales como, tolueno, THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente.

25 Los intermedios 20 también pueden sintetizarse haciendo reaccionar los intermedios 19 con reactivos de aril o heteroarilestaño R^1SnR_3 (sustituídos) ($\text{R} =$ *por ejemplo*, Me o *n*-Bu; tanto disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con procedimientos bibliográficos) en presencia de un catalizador adecuado (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bencilbis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, THF, dioxano, DMF o HMTF o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente, opcionalmente en presencia de cloruro de litio. Los acoplamientos de Stille de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524; V. Farina et al., J. Org. React. 1998, 50, 1-652; T. N. Mitchell, Síntesis 1992, 9, 803-815) y bien conocidos por los expertos en la materia.

35 Alternativamente, los intermedios 20 pueden sintetizarse de la reacción de los intermedios 19 con haluros de aril o heteroarilcinc R^1ZnX (sustituídos) ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ o I) (tanto disponibles en el mercado o sintetizados por métodos descritos en la bibliografía) usando un níquel (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)níquel(0)) o catalizador de paladio (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0)) en un disolvente apropiado, tal como, *por ejemplo*, THF o DMA en un intervalo de temperatura entre temperatura ambiente y punto de ebullición del disolvente. Los acoplamientos de Negishi de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, "Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction", Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47; E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648; G. Organ, Eur. J. Org. Chem. 2010, 4343-4354) y bien conocidos por los expertos en la materia.

45 Los intermedios 20 también pueden prepararse convirtiendo los intermedios 18 en los intermedios 22 por reacciones de acoplamiento cruzado (*etapa i*) y alquilación de los intermedios 22 con compuestos del tipo R^3X (*etapa j*) usando las condiciones que se describen anteriormente.

50 Después, los intermedios 20 se convierten en los intermedios 21 por retirada del grupo protector Boc aplicando métodos conocidos por los expertos en la materia (*por ejemplo*, usando ácido trifluoroacético en diclorometano a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente) y como se describe *por ejemplo* en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4ª Ed., 2006, Wiley N.Y. (*etapa g*).

55 La acilación de los intermedios 21 con ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II (tanto disponibles en el mercado o accesibles por métodos conocidos en la técnica) proporciona las estructuras diana ID (*etapa h*). Los acoplamientos de amida de este tipo son extensamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y puede lograrse por el uso de reactivos de acoplamiento, tal como, *por ejemplo*, *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N*-diciclohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridini-3-óxido (HATU), 1-hidroxil-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o yoduro de 2-cloro- o 2-bromo-1-metilpiridinio (Reactivo de Mukaiyama) en un disolvente adecuado, *por ejemplo*, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (*por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig) o 4-(dimetilamino)piridina). Alternativamente, los ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II pueden convertirse en sus cloruros

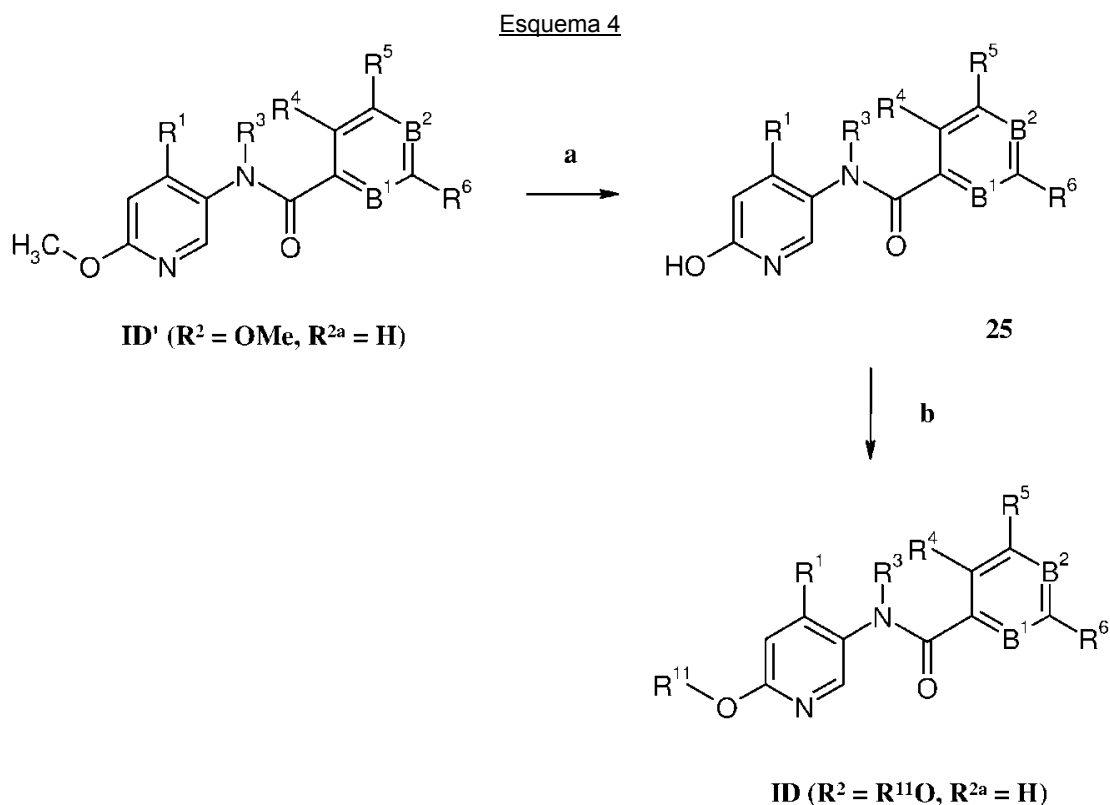
de ácido por tratamiento con, *por ejemplo*, cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como, diclorometano y reacción del cloruro de ácido con intermedios 5 en un disolvente apropiado, tal como, diclorometano o DMF (*N,N*-dimetilformamida) y una base, *por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig), piridina, 4-(dimetilamino)piridina o bis(trimetilsilil)amida de litio en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolvente para proporcionar compuestos de la fórmula general ID.

Los intermedios 21 también pueden prepararse a partir de los intermedios 23 por alquilaciones reductoras (o algunas veces denominadas aminaciones reductoras) que son extensamente descritas en la bibliografía y bien conocidas en la técnica art. Por ejemplo, los intermedios 21 en los que R^3 es un grupo metilo pueden prepararse, *por ejemplo*, por reacción de los intermedios 23 con ortoformiato de trimetilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido, tales como, ácido trifluoroacético a elevadas temperaturas y reduciendo *in situ* las especies imino formadas con un agente reductor adecuado, tal como, *por ejemplo*, hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a temperaturas preferentemente entre 0 °C y temperatura ambiente (etapa k). Los intermedios 21 en los que R^3 es un sustituyente R^9CH_2 o $R^9R^{10}CH$ también pueden sintetizarse a partir de los intermedios 23 por reacción con aldehídos R^9CHO y cetonas $R^9C(O)R^{10}$ (opcionalmente sustituidos), respectivamente, aplicando un sistema reductor, tal como, *por ejemplo*, borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o dicloruro de di-*n*-butilestaño con trifenilsilano, en un disolvente apropiado, tal como, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano ($R^3 = R^9CH_2$ y $R^9R^{10}CH$, respectivamente; etapa k). El ácido acético puede usarse como catalizador para las reacciones con cetonas $R^9C(O)R^{10}$. Se usó del mismo modo tricloruro de indio con trietilsilano en metanol.

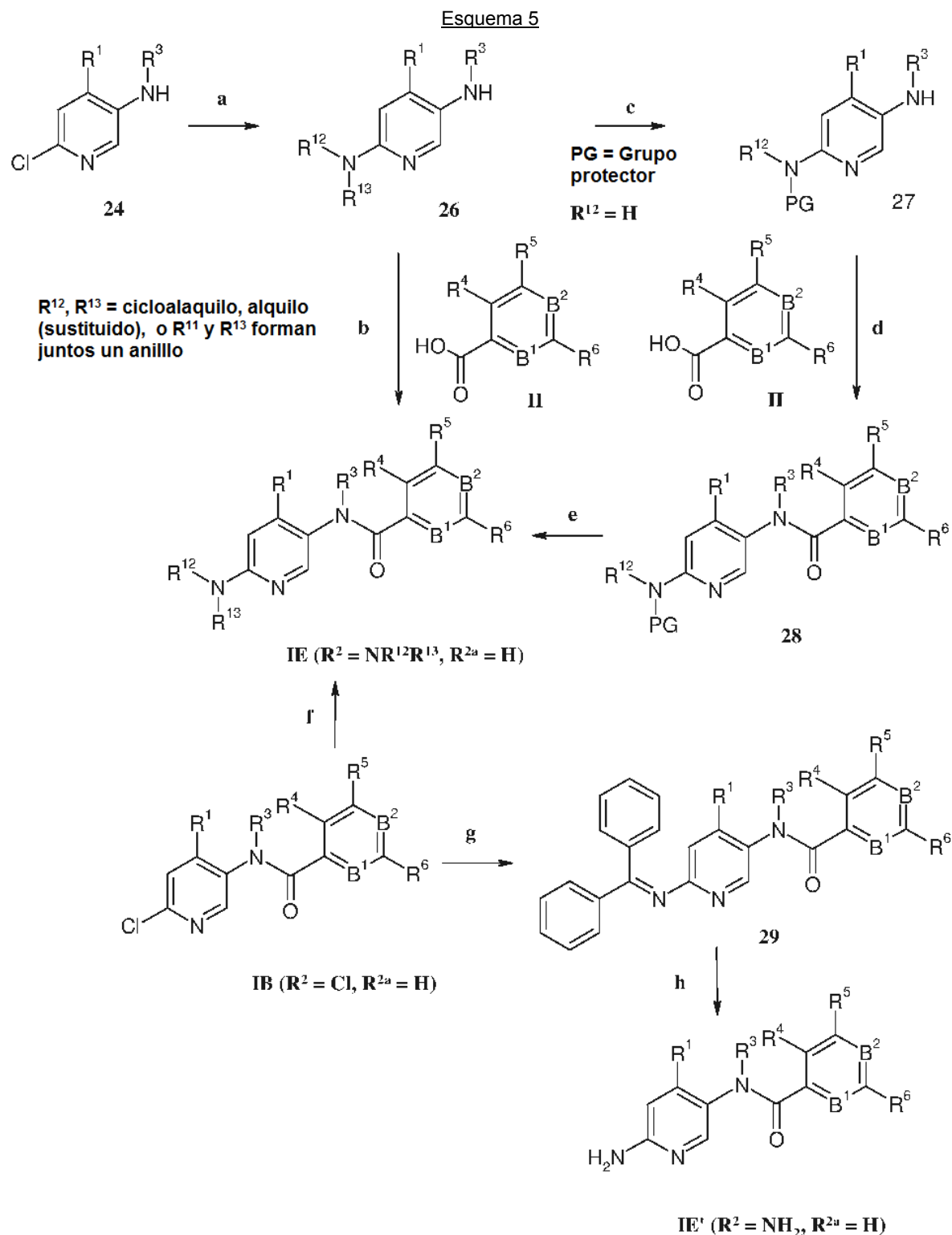
Los intermedios 23 pueden sintetizarse a partir de los intermedios 22 por retirada del grupo protector Boc aplicando métodos conocidos por los expertos en la materia (*por ejemplo*, usando ácido trifluoroacético en diclorometano a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente) y como se describe por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4ª Ed., 2006, Wiley N.Y. (etapa n).

Además, los 21 pueden prepararse a partir de los intermedios 24 (preparados como se describe par el intermedio 5 en el Esquema 1) por reacción de los intermedios 24 con alcoholes $R^{11}OH$ en presencia de una base apropiada, tal como, hidróxido sódico o de potasio, en un disolvente adecuado, tal como, *por ejemplo*, DMF o DMSO (etapa 1). Para de mejorar la velocidad de calentamiento de conversión podrían aplicarse, con lo cual el calentamiento convencional o calefacción asistida por microondas pueden emplearse utilizando un aparato de irradiación de microondas adecuado. Además, la reacción puede realizarse sin un disolvente usando el alcohol $R^{11}OH$ como reactante y reactivo.

Alternativamente, los compuestos ID pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos IB con un alcohol $R^{11}OH$ en presencia de un catalizador apropiado, tal como, *por ejemplo*, tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (opcionalmente con un ligando, tal como, *por ejemplo*, (R)-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftil) y una base, tal como, *por ejemplo*, *terc*-butóxido de potasio o hidruro sódico en un disolvente adecuado, tal como, *por ejemplo*, dioxano o tolueno (etapa m).



- 5 Los compuestos de la fórmula general ID en la que R^2 es $R^{11}\text{O}$, R^{2a} es H y R^{11} es un grupo alquilo pueden
 10 alternativamente prepararse de acuerdo con el Esquema 4 a partir de los compuestos ID' en los que R^2 es un grupo
 metoxi (preparado por los métodos descritos en el Esquema 3). Los compuestos de 6-metoxipiridina pueden
 convertirse en los intermedios 6-hidroxipiridina 25 por ejemplo por tratamiento con un ácido acuoso fuerte, tal como,
 HCl o HBr con o sin calentamiento en un disolvente polar, tal como, metanol (etapa a). Alternativamente, los
 15 compuestos ID' ($R^2 = \text{OMe}$) pueden tratarse yodo-trimetil-silano en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo,
 diclorometano a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente para dar los
 intermedios 25. Los intermedios de 6-hidroxipiridina 25 pueden después alquilarse selectivamente en oxígeno por
 métodos descritos en la bibliografía (T. Ross-Kelly, J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 6471-6480; documento nº
 WO2005/115977) para dar los compuestos ID. Por ejemplo, la reacción de los intermedios 25 con haluros de alquilo,
 tal como, bromuro de bencilo o bromuro de n-propilo en un disolvente, tal como, benceno o cloroformo en presencia de
 sales de plata, tales como, carbonato de plata, de los derivados de 6-alcoxi correspondientes ID ($R^2 = R^{11}\text{O}$, $R^{2a} = \text{H}$,
 $R^{11} = \text{alquilo}$; etapa b).



5 Los compuestos de fórmula general IE en la que R² es un sustituyente amino NR¹²R¹³ (R¹² = alquilo o cicloalquilo (sustituidos), R^{2a} es hidrógeno y R¹³ = H, alquilo o cicloalquilo (sustituidos), o R¹² y R¹³ forman juntos un anillo) pueden prepararse como se describe en el Esquema 5.

10 El sustituyente 6-cloro en los intermedios 24 (preparado como se describe para el intermedio 5 en el Esquema 1) puede directamente convertirse a un grupo amino NR¹²R¹³ por una reacción que comúnmente se conoce como la arilaminación de Hartwig-Buchwald. Esta reacción (etapa a) acopla un resto arilo con aminas diversamente sustituidas

y funcionalizadas. Puede llevarse a cabo en una variedad de condiciones empleando un catalizador de metal de transición, *por ejemplo*, acetato de paladio o *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0), un ligando, tal como, (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenil-fosfina) o trifenilfosfina, una base, tal como, *tert*-butóxido sódico y un disolvente, tal como, tolueno o dioxano (Org. Synth., Coll. 2004, 10, 423; J. F. Hartwig et al., J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 5969-5970; documento nº WO 2009/158431) para dar los intermedios 26. Para mejorar la velocidad de calentamiento de conversión podrían aplicarse, con lo cual el calentamiento convencional o calefacción asistida por microondas pueden emplearse utilizando un aparato de irradiación de microondas adecuado.

Los intermedios 26 en los que R^{12} y $R^{13} \neq$ de hidrógeno, pueden acilarse después directamente con ácido de aril y heteroarilcarboxílicos II (*etapa b*) para dar compuestos de fórmula general IE ($R^{12} \neq H$, $R^{13} \neq H$). Los acoplamientos de amida de este tipo son extensamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y puede lograrse por el uso de reactivos de acoplamiento, tal como, *por ejemplo*, *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N*-diciclohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o yoduro de 2-cloro- o 2-bromo-1-metilpiridinio (Reactivo de Mukaiyama) en un disolvente adecuado, *por ejemplo*, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (*por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig) o 4-(dimetilamino)piridina). Alternativamente, los ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II pueden convertirse en sus cloruros de ácido por tratamiento con, *por ejemplo*, cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como, diclorometano y reacción del cloruro de ácido con intermedios 26 en un disolvente apropiado, tal como, diclorometano o DMF (*N,N*-dimetilformamida) y una base, *por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig), piridina, 4-(dimetilamino)piridina o bis(trimetilsilil)amida de litio en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolvente para proporcionar compuestos de la fórmula general IE.

Para los compuestos en los que $R^{12} \neq H$ y $R^{13} = H$, el grupo 6-amino secundario de los intermedios 26 puede protegerse con un grupo protector adecuado para dar los intermedios 27 (*etapa c*) usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia y como se describe en la bibliografía química, *por ejemplo*, "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4ª Ed., 2006, Wiley N.Y.

Los grupo 3-amino en los intermedios 27 se acilan después con ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II usando las condiciones descritas anteriormente para dar los intermedios 28 (*etapa d*). La desprotección del grupo 6-amino usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia y como se describe por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4ª Ed., 2006, Wiley N.Y. proporciona los compuestos IE ($R^{13} = H$, *etapa e*). Los compuestos de fórmula general IE en la que R^2 significa un sustituyente amino $NR^{12}R^{13}$ ($R^{12} =$ alquilo o cicloalquilo (sustituidos) y $R^{13} = H$, alquilo o cicloalquilo (sustituidos) o R^{12} y R^{13} forman juntos un anillo) también pueden prepararse a partir de los compuestos IB y las aminas del tipo $HNR^{12}R^{13}$ (*etapa f*) usando por ejemplo una reacción de aminación de Hartwig-Buchwald como se describe anteriormente en la etapa a.

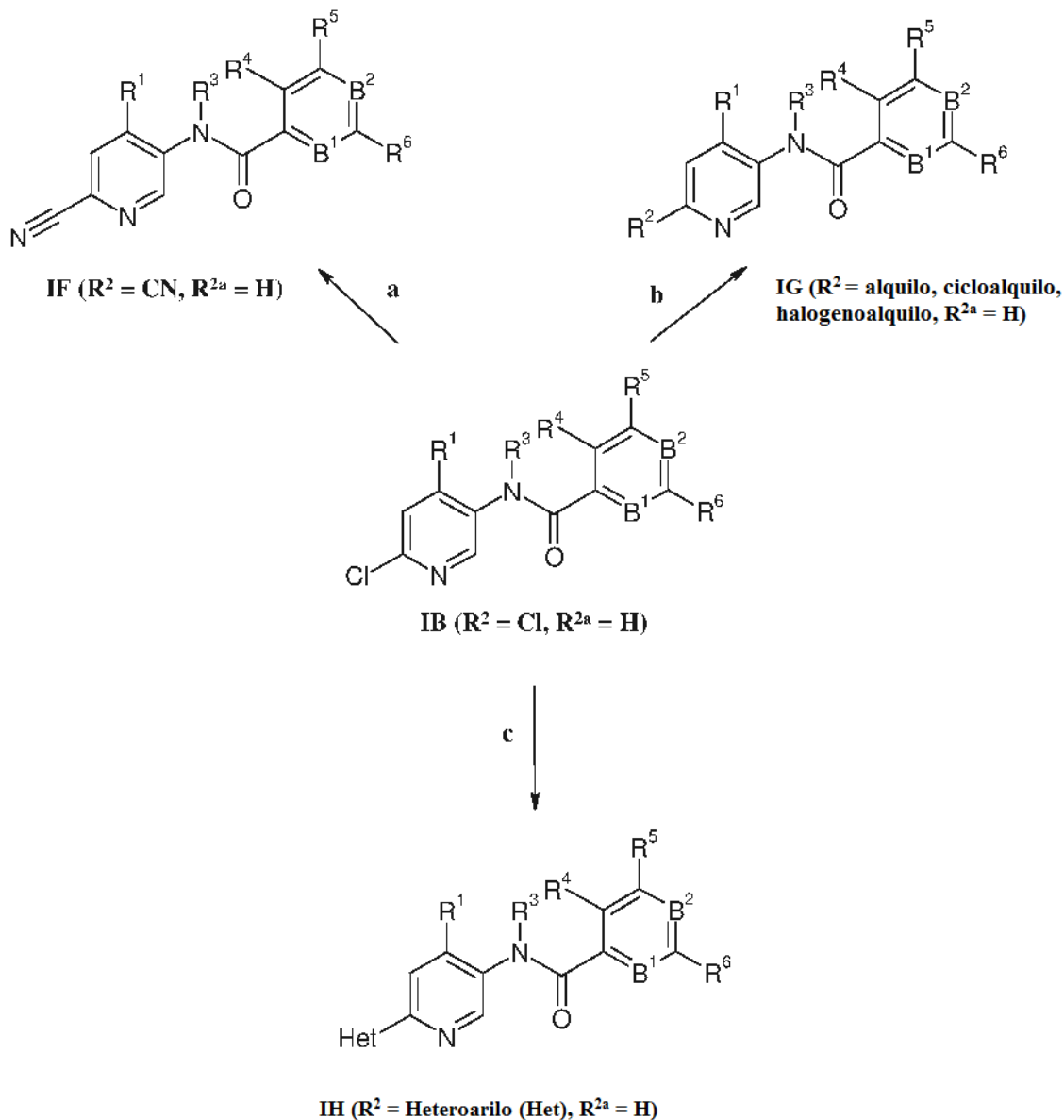
Para facilitar una aminación arilo, los intermedios 24 y los compuestos IB pueden convertirse primero a las correspondientes 6-yodo o 6-bromo piridinas. Estas reacciones de trans-halogenación son extensamente descritas en la bibliografía y conocidas en la técnica. Por ejemplo, la conversión de los intermedios 6-cloropiridilo a los intermedios 6-yodopiridilo puede llevarse a cabo por calentamiento de los intermedios 6-cloropiridilo con ácido yodhídrico y un exceso de yodo a partir de una fuente, tal como, yoduro sódico en un disolvente polar, tal como, acetonitrilo (*por ejemplo*, U. Luening et al., Eur. J. Org. Chem. 2009, 14, 2328-2341). Alternativamente, los intermedios 6-cloro pueden hacerse reaccionar con yoduro sódico y cloro-trimetil-silano en un disolvente adecuado, tal como, *por ejemplo*, propanonitrilo (*por ejemplo*, J. Clayden et al., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 5331-5343) o con cloruro de acetilo o anhídrido acético y yoduro sódico en, *por ejemplo*, acetonitrilo (*por ejemplo*, M.G. Banwell, A. C. Bissember, J. Org. Chem. 2009, 74, 4893-4895) para proporcionar los compuestos 6-yodo.

Los intermedios 6-bromo pueden producirse por métodos análogos, por ejemplo haciendo reaccionar los intermedios 6-cloro con bromo-trimetil-silano en un disolvente adecuado, tal como, *por ejemplo*, propanonitrilo (*por ejemplo*, M. V. Patel et al., J. Med. Chem. 2006, 49, 7450-7465). Alternativamente, pueden usarse oxibromuro de fósforo (V) (*por ejemplo*, J. W. Streef et al., J. Heterocycl. Chem. 1985, 22, 985-991) o ácido bromhídrico en ácido acético (*por ejemplo*, Md. K. Nazeeruddin et al., Inorg. Chem. 2006, 45, 4642-4653). La transformación puede llevarse a cabo en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente. También se aplica calentamiento por microondas.

Los compuestos de fórmula general IE' en la que R^2 significa un sustituyente- NH_2 de amina primaria pueden prepararse convirtiendo el sustituyente 6-cloro en compuestos IB a una amina benzhidriídica ("imina") por tratamiento de los compuestos IB con benzofenona imina disponible en el mercado aplicando condiciones de aminación de Hartwig-Buchwald como se describe anteriormente en la etapa a, para dar los intermedios 29 (*etapa g*). La escisión del grupo imina por ejemplo usando un ácido, tal como, *por ejemplo*, HCl acuoso o por hidrogenación catalítica,

tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina o una cantidad catalítica de HCl en THF húmedo, proporciona los compuestos IE' en los que R² es un grupo de amina primaria (NH₂, etapa h).

Esquema 6



5

Los compuestos de las fórmulas generales IF a I-H pueden prepararse por ejemplo, como se describen en el Esquema 6 por los métodos y procedimientos dados anteriormente.

- 10 Los compuestos de la fórmula general IF en la que R² es un grupo ciano y R^{2a} es hidrógeno pueden prepararse por ejemplo por reacción de los compuestos IB con una fuente adecuada de cianuro, tal como, cianuro de cinc en un disolvente, tal como, *por ejemplo*, DMF o dioxano a elevadas temperaturas hasta el punto de ebullición del disolvente con o sin usar una cantidad subestequiométrica de un catalizador de metal de transición, tal como, *por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0). Alternativamente, el cianuro puede introducirse usando cantidades superstequiométricas de cianuro de cobre (I) en un disolvente polar, tal como, DMF o dioxano y un catalizador adecuado, tal como, *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno como ligando (etapa a). El uso de irradiación por microondas puede facilitar la reacción.

- 20 Los compuestos de la fórmula general IG en la que R² significa un grupo alquilo (*por ejemplo*, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo) o un cicloalquilo (*por ejemplo*, un ciclopropilo) y R^{2a} es hidrógeno, pueden prepararse por ejemplo a partir de los compuestos IB. Por ejemplo, la reacción de compuestos IB con ácidos borónicos R²-B(OH)₂ o ésteres borónicos R²-B(OR')₂ (sustituidos) (*por ejemplo*, pinacol o trimetilenglicol éster, tanto disponibles en el mercado o

preparados usando procedimientos bibliográficos como se describe por ejemplo en "Ácidos borónicos - Preparation and Applications in Organic Síntesis and Medicine" por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (*por ejemplo*, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, dioxano, dimetoxietano, agua, tolueno, *N,N*-dimetil-formamida o mezclas de los mismos) y una base adecuada (*por ejemplo*, carbonato sódico, hidrógenocarbonato de potasio, fluoruro de potasio, carbonato de potasio o trietilamina) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente produce los compuestos IG (etapa b). Las reacciones de Suzuki de este tipo son ampliamente descritas en la bibliografía (*por ejemplo*, A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar, Chem. Sus. Chem. 2010, 3, 502) y son bien conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos IG también pueden sintetizarse haciendo reaccionar los compuestos IB con reactivos de alquilestano R^2-SnR_3 (sustituídos) ($R =$ *por ejemplo*, Me o *n*-Bu; tanto disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con procedimientos bibliográficos) en presencia de un catalizador adecuado (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bencilbis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, THF, dioxano, DMF o HMPA o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente, opcionalmente en presencia de cloruro de litio. Los acoplamientos de Stille de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524; V. Farina et al., J. Org. React. 1998, 50, 1-652; T. N. Mitchell, Síntesis 1992, 9, 803-815) y bien conocidos por los expertos en la materia (etapa b). Alternativamente, los compuestos IF pueden sintetizarse a partir de la reacción de los compuestos IB con haluros de alquilestano R^2-ZnX (sustituídos) ($X =$ Cl, Br o I) (tanto disponibles en el mercado o sintetizados por métodos descritos en la bibliografía) usando un níquel (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)níquel(0)) o un catalizador de paladio (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0)) en un disolvente apropiado, tal como, *por ejemplo*, THF o DMA en un intervalo de temperatura entre temperatura ambiente y punto de ebullición del disolvente. Los acoplamientos de Negishi de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, "Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction", Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47; E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648; G. Organ, Eur. J. Org. Chem. 2010, 23, 4343-4354) y bien conocidos por los expertos en la materia (etapa b).

Alternativamente, las reacciones de Grignard, el tratamiento de los compuestos IB con compuestos de organomagnesio del tipo R^2-MgX ($X =$ Cl o Br) en un disolvente apropiado, tal como, *por ejemplo*, tetrahidrofurano o NMP, pueden usarse para preparar los compuestos IG. Las reacciones de este tipo se han descrito en la bibliografía (*por ejemplo*, F. Lamaty et al., Synthetic Commun. 2009, 39, 1583-1591).

Además, los compuestos IB pueden hacerse reaccionar con compuestos de aluminio del tipo $(R^2)_3Al$ disponibles en el mercado ($R^2 =$ Me, Et, *iso*-butilo) usando un catalizador apropiado, tal como, *por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) en presencia de trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como, *por ejemplo*, dimetoxietano, dioxano, tolueno, hexano, DMF o mezclas de los mismos en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes, para proporcionar los compuestos IG. Las reacciones de este tipo también se han descrito en la bibliografía (*por ejemplo*, A. Cappelli et al., ChemMedChem 2010, 5, 739-748; M. J. Bamford et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3407-3411). para mejorar la velocidad de conversión de calentamiento asistido por microondas podría aplicarse.

Alternativamente, los compuestos IG en los que R^2 significa un grupo trifluorometilo pueden sintetizarse a partir de los compuestos IB por reacción con trifluoroacetato sódico presencia de yoduro de cobre (I) en un disolvente apropiado tal como 1-metil-2-pirrolidona (*por ejemplo*, R. D. Chambers et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1988, 4, 921-926) o usando (trifluorometil)trimetilsilano, yoduro de cobre (I) con o sin fluoruro de potasio en NMP como se describe en la bibliografía (*por ejemplo*, R. C. Lemoine et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 704-708, M. Schlosser et al., Eur. J. Org. Chem. 2003, 8, 1559-1568).

Además, un sustituyente ciclopropilo puede introducirse por ejemplo a través de la reacción de compuestos IB catalizada por paladio (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0)) con un complejo preformado de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano y propargilbromuro en presencia de una base apropiada como, *por ejemplo*, hidróxido sódico en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano de manera análoga al procedimiento publicado (J. A. Soderquist et al., Tetrahedron Lett. 2000, 41, 4251-4255). Además, los compuestos IG en los que R^2 es un grupo metilo o un trifluorometilo, respectivamente, también pueden prepararse a partir de 4-cloro- o 4-bromo-6-metil-piridin-3-ilamina y 4-cloro- o 4-bromo-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina disponibles en el mercado, respectivamente, como materiales de partida, aplicando la misma metodología sintética como se describe para los compuesto 8 en el Esquema 1.

Los compuestos de la fórmula general IH en la que R^2 significa un sustituyente heteroarilo (Het) y R^{2a} es hidrógeno, pueden prepararse por ejemplo a partir de los compuestos IB por reacción con ácidos borónicos Het-B(OH)₂ o ésteres borónicos Het-B(OR')₂ (sustituídos) (*por ejemplo*, pinacol o trimetilenglicol éster, tanto disponibles en el mercado o preparados usando procedimientos bibliográficos como se describe por ejemplo en "Ácidos borónicos - Preparation

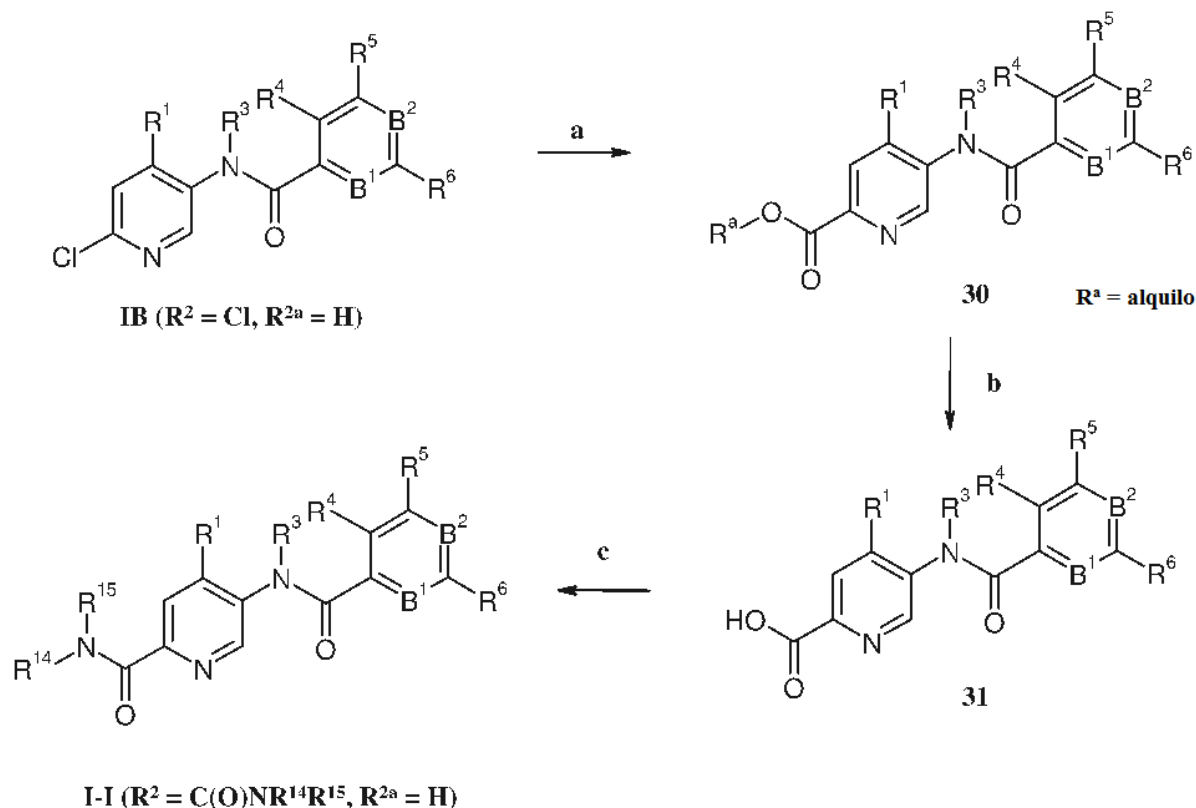
and Applications in Organic Síntesis and Medicine" por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (*por ejemplo*, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] paladio (II) diclorometano, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, dioxano, dimetoxietano, agua, tolueno, N, N-dimetilformamida o mezclas de los mismos) y una base adecuada (*por ejemplo*, carbonato sódico, hidrógenocarbonato de potasio, fluoruro de potasio, carbonato de potasio o trietilamina) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente (*etapa c*). Las reacciones de Suzuki de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyauro, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar, Chem. Sus. Chem. 2010, 3, 502-522) y son bien conocidas por los expertos en la materia. Alternativamente, los trifluoroboratos de arilo o heteroarilo R^1BF_3K pueden usarse en la reacción de acoplamiento cruzado aplicando un catalizador de paladio, tal como, *por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) diclorometano en presencia de una base adecuada, tal como, carbonato de cesio o fosfato de potasio en disolventes, tales como, tolueno, THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente.

Los compuestos IH también pueden sintetizarse haciendo reaccionar los compuestos IB con reactivos de heteroarilestaño Het-SnR₃ (sustituídos) (R = *por ejemplo*, Me o n-Bu; tanto disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con procedimientos bibliográficos) en presencia de un catalizador adecuado (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bencilbis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano) en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, THF, dioxano, DMF o HMPA o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente, opcionalmente en presencia de cloruro de litio. Los acoplamientos de Stille de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524; V. Farina et al., J. Org. React. 1998, 50, 1-652; T. N. Mitchell, Síntesis 1992, 9, 803-815) y bien conocidos por los expertos en la materia.

Alternativamente, los compuestos IH pueden sintetizarse a partir de la reacción de los compuestos IB con haluros de heteroarilcinc Het-ZnX (sustituídos) (X = Cl, Br o I) (tanto disponibles en el mercado o sintetizados por métodos descritos en la bibliografía) usando un níquel (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)níquel(0)) o un catalizador de paladio (*por ejemplo*, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0)) en un disolvente apropiado, tal como, *por ejemplo*, THF o DMA en un intervalo de temperatura entre temperatura ambiente y punto de ebullición del disolvente. Los acoplamientos de Negishi de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, "Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction", Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47; E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648; G. Organ, Eur. J. Org. Chem. 2010, 4343-4354) y bien conocidos por los expertos en la materia.

En algunos casos, la conversión de los compuestos IB en las correspondientes 6-yodo o 6-bromo piridinas puede facilitar una alquilación arilo. Estas reacciones de trans-halogenación están extensamente descritas en la bibliografía y conocidas en la técnica. Por ejemplo, la conversión de compuestos IB en sus 6-yodopiridilo análogos, puede llevarse a cabo por calentamiento de los compuestos IB con ácido yodhídrico y un exceso de yodo a partir de una fuente, tal como, yoduro sódico en un disolvente polar, tal como, acetonitrilo (*por ejemplo*, F. Eggers, U. Luening, Eur. J. Org. Chem. 2009, 14, 2328-2341). Alternativamente, los compuestos IB pueden hacerse reaccionar con yoduro sódico y cloro-trimetil-silano en un disolvente adecuado, tal como, *por ejemplo*, propanenitrilo (*por ejemplo*, J. Clayden et al., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 5331-5343) o con cloruro de acetilo o anhídrido acético y yoduro sódico en, *por ejemplo*, acetonitrilo (*por ejemplo*, A. C. Bissember, M. G. Banwell, J. Org. Chem. 2009, 74, 4893-4895) para proporcionar los compuestos 6-yodo. Los intermedios 6-bromo pueden producirse por métodos análogos, por ejemplo haciendo reaccionar los compuestos IB con bromotri-metilsilano en un disolvente adecuado, tal como, *por ejemplo*, propanenitrilo (*por ejemplo*, M. V. Patel et al., J. Med. Chem. 2006, 49, 7450-7465). Alternativamente, pueden usarse oxibromuro de fósforo (V) (*por ejemplo*, J. W. Streef et al., J. Heterocycl. Chem. 1985, 22, 985-991) o ácido bromhídrico en ácido acético (*por ejemplo*, Md. K. Nazeeruddin, S. Fantacci, M. Graetzel et al., Inorg. Chem. 2006, 45, 4642-4653). La transformación puede llevarse a cabo en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente. El calentamiento por microondas también puede aplicarse.

Esquema 7

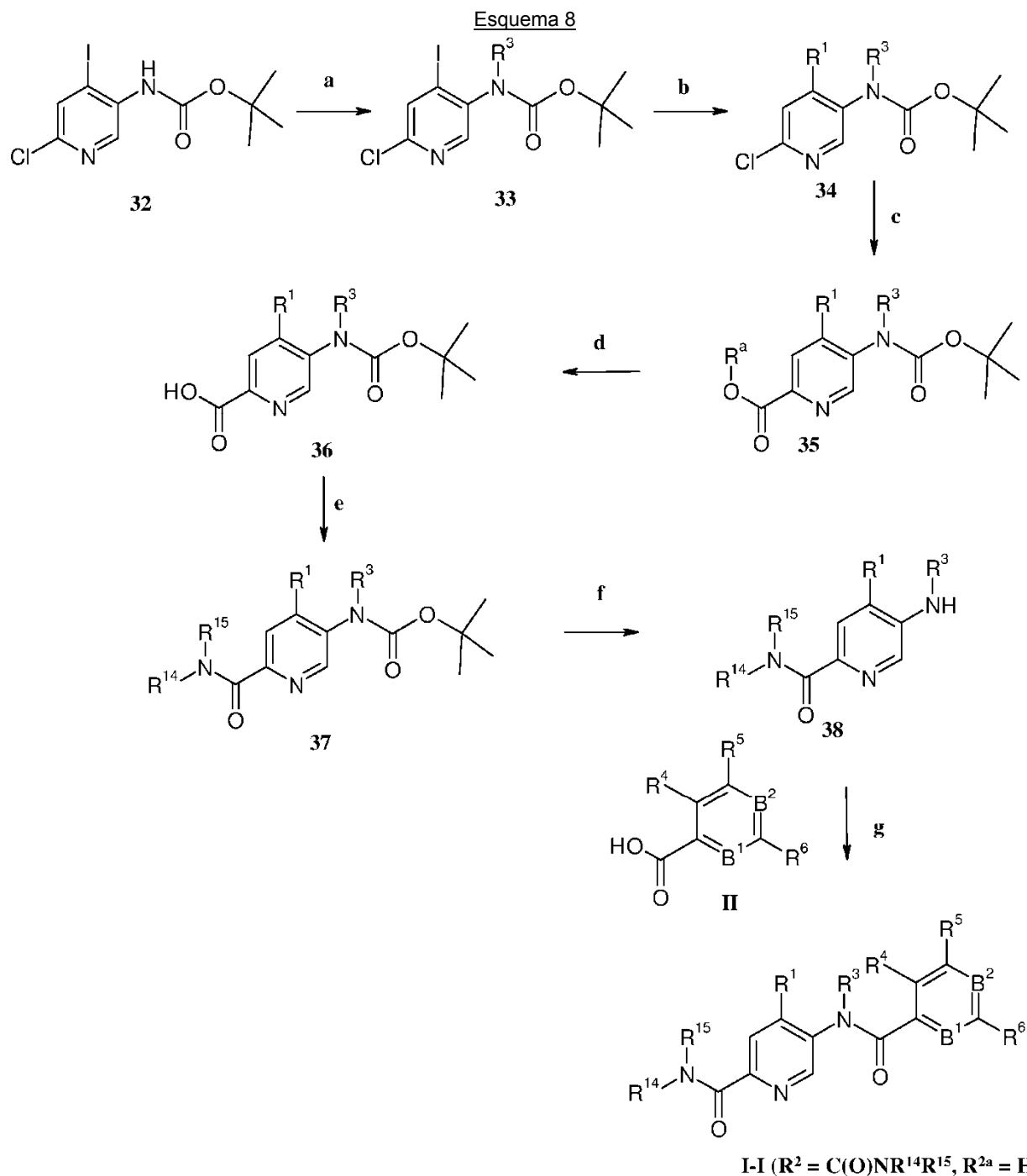


- 5 Los compuestos de la fórmula general I-I ($R^2 = \text{C(O)NR}^{14}\text{R}^{15}$ con R^{14} y R^{15} independientemente uno del otro, siendo hidrógeno o alquilo C_{1-7}) pueden prepararse como se describe en el Esquema 7.

Los intermedios 30 pueden prepararse por ejemplo por la alcoxycarbonilación catalizada por metales de transición, haciendo reaccionar los IB con monóxido de carbono usando un catalizador de metal, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloropaladio(II) en un disolvente, tal como, metanol o etanol, para dar los intermedios alquílicos 30 (etapa a). presiones supraatmosféricas, por ejemplo, 10 atm, de gas CO pueden facilitar la reacción. A tales presiones, la reacción se realiza mejor en un recipiente y usando un equipamiento diseñado para soportar altas presiones. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como, por ejemplo, aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina. Los intermedios 31 son accesibles por la escisión de la funcionalidad éster en los intermedios 30 en condiciones básicas (por ejemplo, ésteres de metilo o etilo con hidróxido de litio o sódico en disolventes polares, tales como, por ejemplo, metanol, agua o tetrahydrofurano o mezclas de dichos disolventes) o en ácidos (por ejemplo, un éster *tert*-butílico usando ácido trifluoroacético con o sin un disolvente (por ejemplo, diclorometano), ácido clorhídrico concentrado en tetrahydrofurano o ácido fórmico en un disolvente apropiado, tal como, alcoholes como, por ejemplo, isopropanol). La reacción de los intermedios 31 con aminas del tipo $\text{HNR}^{14}\text{R}^{15}$ da los compuestos I-I. Los acoplamientos amida de este tipo son extensamente descritos en la bibliografía (por ejemplo, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y pueden lograrse por el uso de reactivos de acoplamiento, tales como, por ejemplo, *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N*-diciohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o yoduro de 2-cloro- o 2-bromo-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama) en un disolvente adecuado, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig) o 4-(dimetilamino)piridina). Alternativamente, la funcionalidad ácida en los intermedios 31 puede convertirse en el cloruro de ácido por tratamiento con, por ejemplo, cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como, diclorometano y reacción del cloruro de ácido con aminas del tipo $\text{HNR}^{14}\text{R}^{15}$ en un disolvente apropiado, tal como, diclorometano o DMF (*N,N*-dimetil-formamida) y una base, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig), piridina, 4-(dimetilamino)piridina o bis(trimetilsilil)amida de litio en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolvente proporciona los compuestos de la fórmula general I-I.

Los compuestos de la fórmula general I-I ($R^2 = C(O)NR^{14}R^{15}$ con R^{14} y R^{15} independientemente uno del otro, siendo hidrógeno o alquilo C_{1-7} , $R^{2a} = H$) también pueden prepararse como se describe en el Esquema 8 a partir del intermedio 32.

- 5 La alquilación de éster *tert*-butílico del ácido (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico 32 (preparado de acuerdo con los procedimientos publicados, *por ejemplo*, J.-U. Peters et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 3405-3408; documento n° WO 2008/127399) con R^3X , en el que X es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, yodo, OSO_2 alquilo (*por ejemplo*, mesilato (metanosulfonato), OSO_2 fluoroalquilo (*por ejemplo*, triflato (trifluorometan-sulfonato) u OSO_2 arilo (*por ejemplo*, tosilato (p-toluenosulfonato)), usando una base adecuada en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, hidruro sódico en DMF) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, produce los intermedios 33 (*etapa a*).



- 15 La reacción de los intermedios 33 con ácido borónicos $R^1B(OH)_2$ o ésteres borónicos $R^1B(OR')_2$ (sustituidos) (*por ejemplo*, pinacol o trimetilenglicol éster, tanto disponibles en el mercado o preparados usando procedimientos

bibliográficos como se describe por ejemplo en "Ácidos borónicos - Preparation and Applications in Organic Síntesis and Medicine" por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (por ejemplo, aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina en un disolvente apropiado (por ejemplo, dioxano, dimetoxietano, agua, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos) y una base adecuada (por ejemplo, carbonato sódico, hidrógenocarbonato de potasio, fluoruro de potasio, carbonato de potasio o trietilamina) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente produce los intermedios 34 (etapa b). Las reacciones de Suzuki de este tipo son ampliamente descritas en la bibliografía (por ejemplo, A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar et al., Chem. Sus. Chem. 2010, 3, 502-522) y son bien conocidas por los expertos en la materia. Alternativamente, pueden usarse trifluoroboratos de aril o heteroarilo R^1BF_3K en la reacción de acoplamiento cruzado aplicando un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio (II) diclorometano en presencia de una base adecuada, tal como, carbonato de cesio o fosfato de potasio en disolventes, tales como, tolueno, THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente.

Los intermedios 34 también pueden sintetizarse haciendo reaccionar los intermedios 33 con reactivos de aril o heteroaril estaño R^1-SnR_3 (sustituídos) ($R =$ por ejemplo, Me o n-Bu; tanto disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con procedimientos bibliográficos) en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bencilbis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, dioxano, DMF o HMPA o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolvente, opcionalmente en presencia de cloruro de litio (etapa b). Los acoplamientos de Stille de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (por ejemplo, J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524; V. Farina et al., J. Org. React. 1998, 50, 1-652; T. N. Mitchell, Synthesis 1992, 9, 803-815) y bien conocidos por los expertos en la materia.

Alternativamente, los intermedios 34 pueden sintetizarse de la reacción de los intermedios 33 con haluros de aril o heteroaril zinc R^1-ZnX (sustituídos) ($X = Cl, Br$ o I) (tanto disponibles en el mercado o sintetizados por métodos descritos en la bibliografía) usando un níquel (por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)níquel(0)) o un catalizador de paladio (por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0)) en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, THF o DMA en un intervalo de temperatura entre temperatura ambiente y punto de ebullición del disolvente (etapa b). Los acoplamientos de Negishi de este tipo son ampliamente descritos en la bibliografía (por ejemplo, "Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction", Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47; E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648; G. Organ, Eur. J. Org. Chem. 2010, 4343-4354) y bien conocidos por los expertos en la materia.

La transición alcoxycarbonilación catalizada por metales de los intermedios 34 (etapa c), usando monóxido de carbono y un catalizador de metal de transición adecuado, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) en un disolvente, tal como, metanol o etanol, dio los intermedios de ésteres de alquilo 35. Presiones supraatmosféricas, por ejemplo, 10 atm, de gas de CO pueden facilitar la reacción. A tales presiones, la reacción se realiza mejor en un recipiente de reacción y usando un equipamiento diseñado para soportar altas presiones. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina.

La funcionalidad éster en los intermedios 35 se escinde en condiciones básicas (por ejemplo, ésteres de metilo o etilo con hidróxido de litio o sódico en disolventes polares, tales como, por ejemplo, metanol, agua o tetrahidrofurano o mezclas de dichos disolventes) o en ácidas (por ejemplo, un éster *terc*-butílico usando ácido trifluoroacético con o sin un disolvente (por ejemplo, diclorometano), ácido clorhídrico concentrado en tetrahidrofurano o ácido fórmico en un disolvente apropiado, tal como, alcoholes similares, por ejemplo, isopropanol) para proporcionar los intermedios 36 (etapa d).

La reacción de los intermedios 36 con aminas del tipo $HNR^{14}R^{15}$ dio los intermedios 38 (etapa e). Los acoplamientos amida de este tipo son extensamente descritos en la bibliografía (por ejemplo, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y puede lograrse por el uso de reactivos de acoplamiento, tales como, por ejemplo, *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N*-diciclohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo [4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o yoduro de 2-cloro- o 2-bromo-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama) en un disolvente adecuado, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig) o 4-(dimetilamino)piridina). Alternativamente, la funcionalidad ácida en los intermedios 36 puede convertirse en los cloruro de ácido por tratamiento con, por ejemplo, cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como, diclorometano y reacción del cloruro de ácido con aminas del tipo $HNR^{16}R^{17}$ en un disolvente apropiado, tal como,

diclorometano o DMF (*N,N*-dimetil-formamida) y una base, *por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig), piridina, 4-(dimetilamino)piridina o *bis*(trimetilsilil)amida de litio en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o la mezcla de disolvente proporciona los intermedios 37. La retirada del grupo protector Boc en los intermedios 37 aplicando métodos conocidos por los expertos en la materia (*por ejemplo*, usando ácido trifluoroacético en diclorometano a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente) y como se describe por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4ª Ed., 2006, Wiley N.Y.) proporciona los intermedios 38 (etapa f).

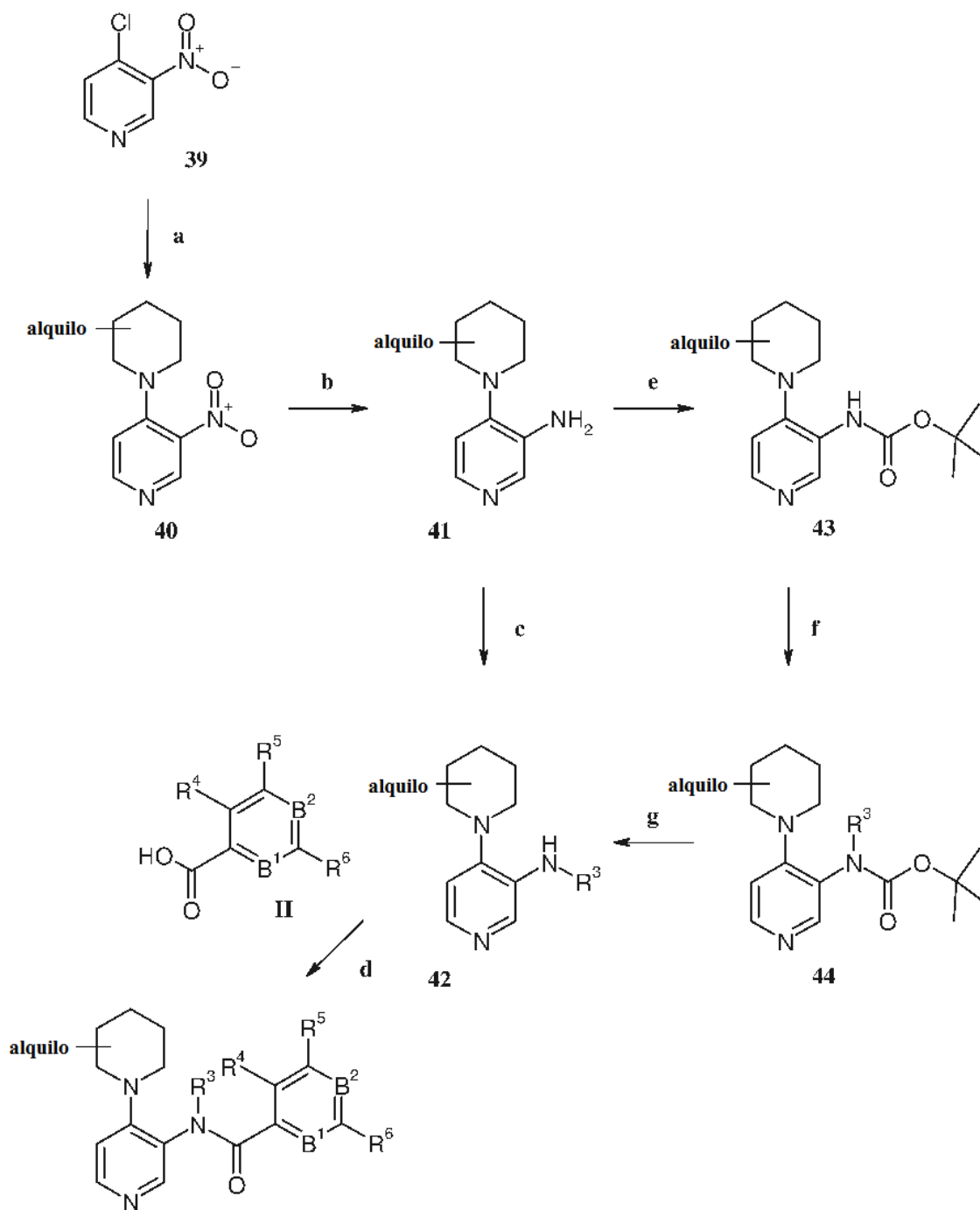
La acilación de los intermedios 38 con ácido aril o heteroarilcarboxílicos II (tanto disponibles en el mercado o accesibles por métodos conocidos en la técnica) proporciona las estructuras diana I-I (etapa g). Los acoplamientos de amida de este tipo son extensamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y puede lograrse por el uso de reactivos de acoplamiento, tales como, *por ejemplo*, *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N*-diciclohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), Tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o yoduro de 2-cloro- o 2-bromo-1-metilpiridinio (Reactivo de Mukaiyama) en un disolvente adecuado, *por ejemplo*, *N,N*-dimetil-formamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (*por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig) o 4-(dimetilamino)piridina). Alternativamente, los ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II pueden convertirse en sus cloruros de ácido por tratamiento con, *por ejemplo*, cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como, diclorometano y reacción del cloruro de ácido con los intermedios 38 en un disolvente apropiado, tal como, diclorometano o DMF (*N,N*-dimetilformamida) y una base, *por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig), piridina, 4-(dimetilamino)piridina o *bis*(trimetilsilil)amida de litio en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolvente para proporcionar compuestos de la fórmula general I-I.

Los compuestos de la fórmula general IJ en los que R¹ es piperidinilo (sustituido con alquilo) y R² y R^{2a} significan hidrógeno pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 9.

Haciendo reaccionar 3-nitro-4-cloropiridina 39 disponible en el mercado, con un exceso de una piperidina opcionalmente sustituida con o sin disolvente a elevadas temperaturas, por ejemplo 150 °C, da lugar al desplazamiento directo del sustituyente 4-cloro para dar los intermedios 40 (etapa a). Las reacciones de este tipo general están bien descritas en la bibliografía (documentos nº WO 2008/106692; WO 2007/072017; C. Temple, Jr. et al., J. Med. Chem. 1983, 26, 91-95). Si un disolvente se usa después, se prefiere un disolvente polar, tal como, DMF, NMP o etanol. La irradiación por microondas puede facilitar el desplazamiento del sustituyente 4-cloro por la piperidina.

Los intermedios de 3-nitro-4-piperidinopiridina 40 resultantes, pueden, después, reducirse a los intermedios de 3-amino-4-piperidinopiridina 41 usando una diversidad de agentes de reducción bien conocidos por los expertos en la materia de síntesis química, por ejemplo, cloruro de estaño (II) o una cantidad catalítica de paladio sobre carbono en una atmósfera de gas hidrógeno (etapa b).

Esquema 9

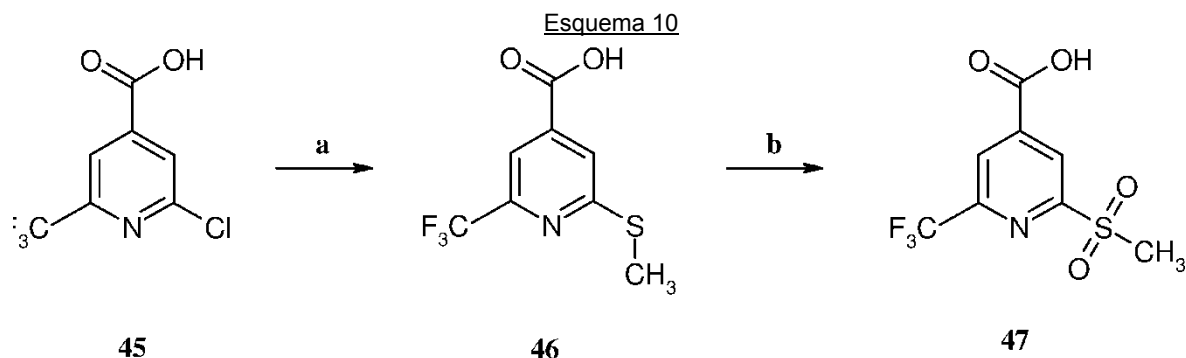


- 5 Los intermedios 41 se transforman en los intermedios 42 usando alquilaciones reductoras (o algunas veces denominadas aminaciones reductoras) que se describen extensamente en la bibliografía y son bien conocidas en la técnica (*etapa c*). Por ejemplo, los intermedios 42 en los que R³ es un grupo metilo pueden sintetizarse por reacción con ortoformiato de trimetilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido, tales como, ácido trifluoroacético a elevadas temperaturas y reduciendo *in situ* las especies imino formadas con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a temperaturas preferentemente entre 0 °C y temperatura ambiente. Alternativamente, para los intermedios 42 en los que R³ es un sustituyente -CH₂-R⁹ o -CHR⁹R¹⁰, la funcionalidad amina en los compuestos 41 puede hacerse reaccionar con aldehídos R⁹CHO o cetonas R⁹C(O)R¹⁰ (opcionalmente sustituidos) usando un sistema reductor, tal como, *por ejemplo*, borohidruro sódico,
- 10

triacetoxiborohidruo sódico, cianoborohidruo sódico o dicloruro de di-n-butilestaño con trifenilsilano, en un disolvente apropiado, tal como, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano para proporcionar los intermedios 42 (etapa n). El ácido acético puede usarse como catalizador para las reacciones con cetonas. Se usó del mismo modo, tricloruro de indio con trietilsilano en metanol.

Los intermedios 42 también pueden sintetizarse a partir de los intermedios 41 por protección de la funcionalidad amina en 41 con un grupo protector adecuado, tal como, *por ejemplo*, un grupo protector Boc usando métodos descritos en la bibliografía y conocidos en la técnica (etapa e), alquilación del carbamato *terc*-butilo 43 resultante con R³X, en el que X es un grupo saliente adecuado, tal como, cloro, bromo, yodo, OSO₂alquilo (*por ejemplo*, mesilato (metanosulfonato), OSO₂fluoroalquilo (*por ejemplo*, triflato (trifluorometanosulfonato) u OSO₂arilo (*por ejemplo*, tosilato (p-toluenosulfonato)) usando una base adecuada en un disolvente apropiado (*por ejemplo*, hidruo sódico en DMF) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa f) y retirando el grupo protector Boc de los intermedios 44 por métodos conocidos por los expertos en la materia (*por ejemplo*, usando ácido trifluoroacético en diclorometano a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente) y como se describe por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4^a Ed., 2006, Wiley N.Y., etapa g).

Los intermedios 3-amino 42, pueden después, convertirse a compuestos de fórmula general IJ por acilación con ácido aril o heteroarilcarboxílicos II (tanto disponibles en el mercado o accesibles por métodos conocidos en la técnica; etapa d). Los acoplamientos de amida de este tipo son extensamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2^a Edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y puede lograrse por el uso de reactivos de acoplamiento, tal como, *por ejemplo*, *N,N*-carbonil-diimidazol (CDI), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o yoduro de 2-cloro- o 2-bromo-1-metil-piridinio (Reactivo de Mukaiyama) en un disolvente adecuado, *por ejemplo*, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (*por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig) o 4-(dimetilamino)piridina). Alternativamente, los ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II pueden convertirse en sus cloruros de ácido por tratamiento con, *por ejemplo*, cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como, diclorometano y reacción del cloruro de ácido con intermedios 42 en un disolvente apropiado, tal como, diclorometano o DMF (*N,N*-dimetil-formamida) y una base, *por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig), piridina, 4-(dimetil- amino)piridina o bis(trimetilsilil)amida de litio en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolvente para proporcionar compuestos de la fórmula general IJ. La secuencia de etapas de síntesis puede cambiarse según se requiera y como se describe en el Esquema 1.

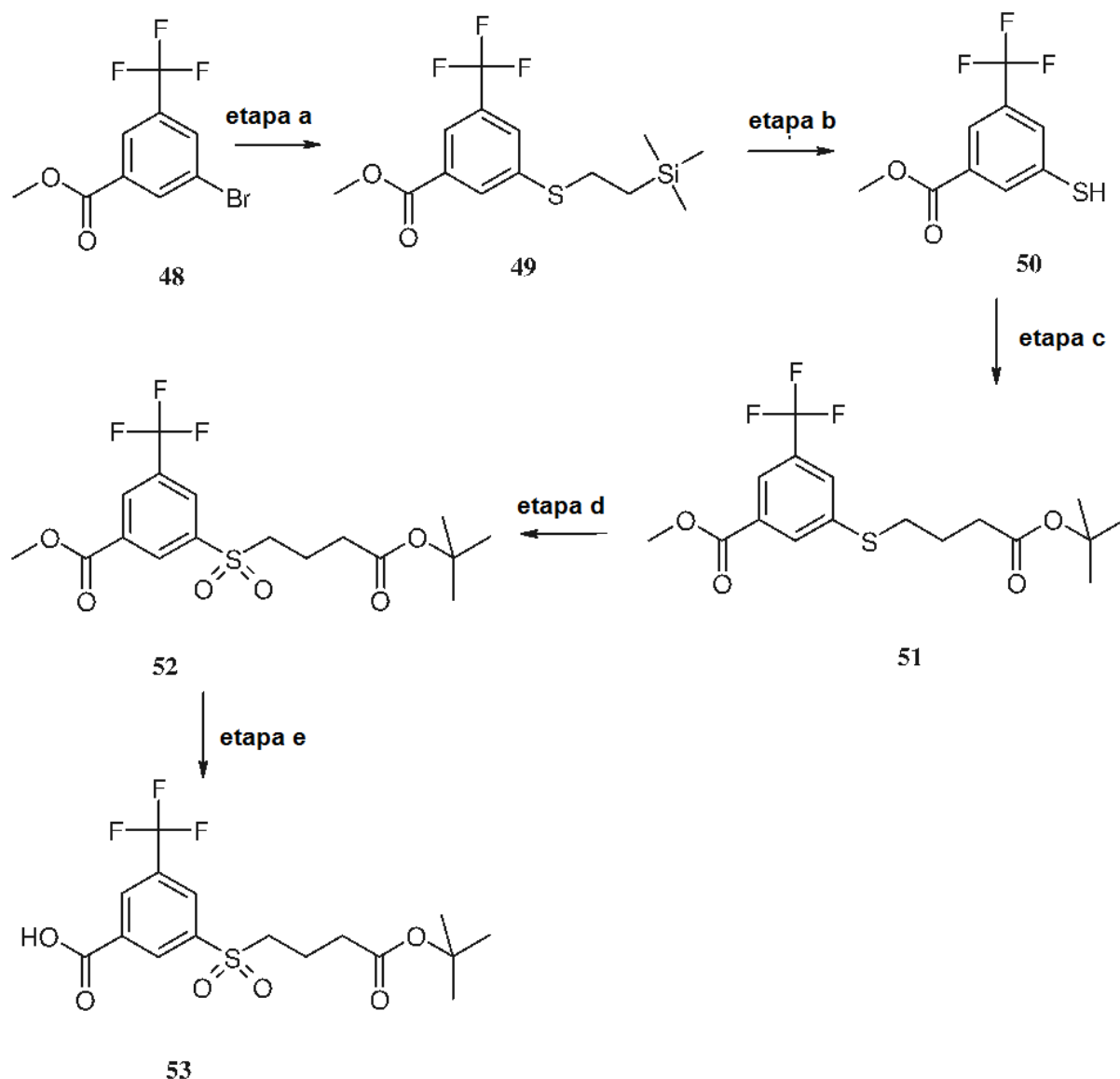


Los ácidos aril o heteroarilcarboxílicos II que no están disponibles en el mercado, pueden prepararse por métodos descritos en la bibliografía y conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el ácido piridincarboxílico 47 puede prepararse de acuerdo con Esquema 10.

El ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotínico 45 (preparado de acuerdo con M. Schlosser et al., Eur. J. Org. Chem. 2004, 18, 3793-3798) puede hacerse reaccionar con tiometóxido sódico en un disolvente apropiado, tal como, tetrahidrofurano a elevadas temperaturas, tales como 70 °C, para dar el intermedio 46 (etapa a). La oxidación del azufre en los intermedios 46 usando un agente de oxidación, tal como, oxone® en un disolvente apropiado o un sistema disolvente, tal como agua y metanol, proporciona el compuesto 47 (etapa b).

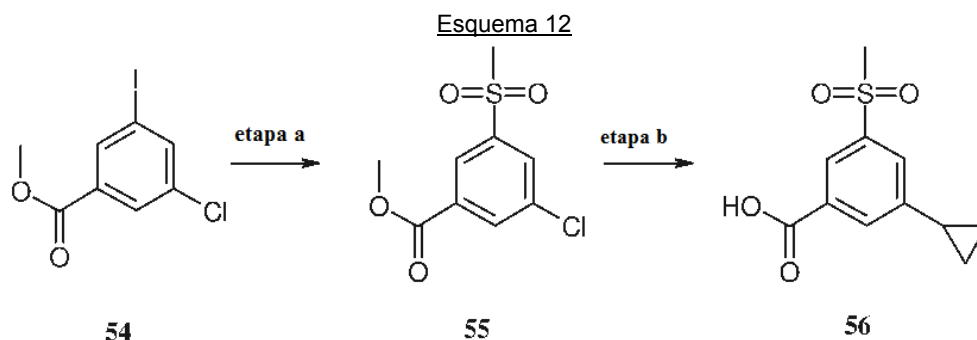
Otro ejemplo para la síntesis de un ácido arilcarboxílico II se muestra en el Esquema 11.

Esquema 11



5 El acoplamiento cruzado del éster metílico del ácido 3-bromo-5-trifluorometil-benzoico 48 disponible en el mercado con
 2-(trimetilsilil)etanetiol usando un sistema catalítico adecuado, tal como, tris(di-bencilidenacetona) dipaladio
 (0)/Xantfos en presencia de una base, tal como, diisopropiletilamina en un disolvente adecuado, tal como, dioxano,
 preferentemente a elevadas temperaturas, produce el tioéter intermedio 49 (etapa a). La escisión del grupo
 10 trimetilsililetilo en 49 con, por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano dio el tiol 50 (etapa b). Las
 reacciones de este tipo se han descrito en la bibliografía, por ejemplo en el documento nº WO2008055847. La
 alquilación del grupo tiol en 50 con el éster *tert*-butílico del ácido 4-bromo- butírico disponible en el mercado usando
 una base y disolvente apropiados, tales como, por ejemplo, trietil- o diisopropiletil-amina en acetonitrilo o
 15 *N,N*-dimetilformamida, proporciona el intermedio 51 (etapa c). La oxidación del átomo de azufre con agentes de
 oxidación, tales como, oxone® en disolventes adecuados, tales como, metanol o agua o mezcla de dichos disolventes
 proporciona el compuesto arilsulfonilo 52 (etapa d). La escisión del grupo éster metílico usando por ejemplo hidróxido
 de litio o sódico como base en un disolvente apropiado o mezcla de disolvente, tal como, dioxano y agua proporciona
 el intermedio ácido 53 (etapa e).

Aún otro ejemplo para la síntesis de un ácido arilcarboxílico II se muestra en el Esquema 12.



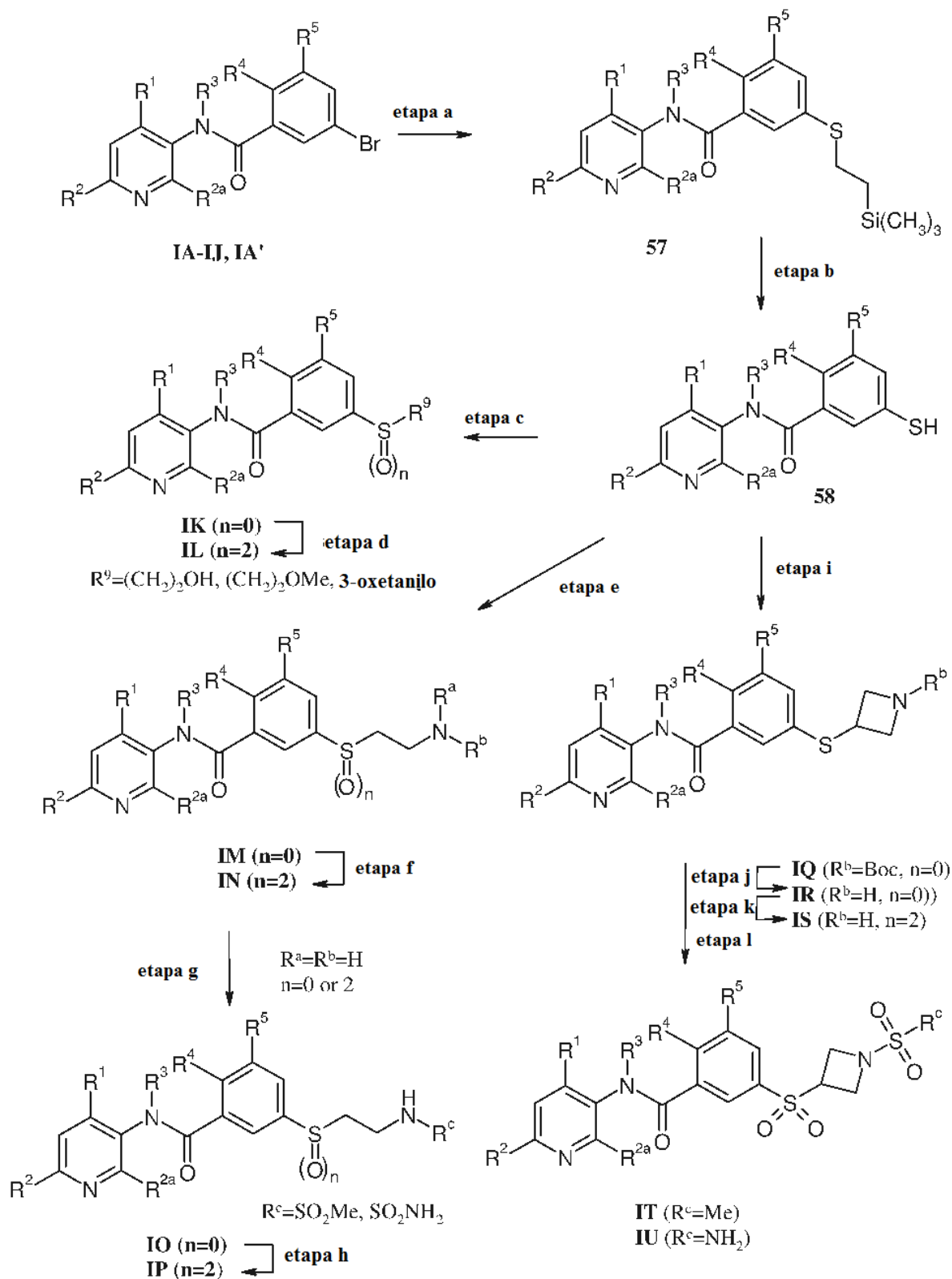
5 El yodo en, el 3-cloro-5-yodobenzoato de metilo 54 disponible en el mercado, puede intercambiarse por un grupo metilsulfona para dar el intermedio 55 (etapa a). Las reacciones de este tipo se han descrito en la bibliografía (por ejemplo, W. Zhu, D. Ma J. Org. Chem. 2005, 70(7), 2696-2700). Por ejemplo, la reacción de 54 con metanosulfonato sódico en presencia de un catalizador de metal, tal como, yoduro de cobre (I), L-prolina y una base, tal como, hidróxido sódico en un disolvente apropiado, tal como, DMSO, da el intermedio 55. El calentamiento puede aplicarse para facilitar la reacción. El grupo cloro en el intermedio 55 puede convertirse en un grupo ciclopropilo usando por ejemplo

10 bromuro de ciclopropilcinc (II) en presencia de un sistema catalizador adecuado, tal como, PEPPSI-IPr (dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio (II)) con 1,3-dimetil-2-imidazolidinona en un disolvente, tal como, tetrahidrofurano, preferentemente de altas temperaturas hasta el punto de ebullición del disolvente para dar el intermedio 56. Las reacciones catalizadas por Pd de este tipo usando bromuro de ciclopropilcinc se han descrito en la bibliografía (por ejemplo, documentos n° WO2008154271; WO2010011316). En las condiciones

15 de reacción aplicadas, la escisión del éster metílico puede producirse para dar directamente los intermedios 56. Si no se produce la escisión del éster en las condiciones de reacción aplicadas, el grupo éster puede escindirse por métodos conocidos en la técnica y como se describe por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4ª Ed., 2006, Wiley N.Y.) para dar los compuestos 56 (etapa b).

20

Esquema 13



5 Los compuestos de la fórmula general IK-IU (B¹=B²=CH) pueden prepararse por ejemplo de acuerdo con el Esquema 13 a partir de los compuestos IA-IJ y IA' en los que B¹=B²=CH y R⁵ o R⁶ es bromo. El acoplamiento cruzado de IA-IJ y IA' (B¹=B²=CH) con 2-(trimetilsilil)etanetiol usando un sistema catalítico adecuado tal como, por ejemplo tris(dibencilidena)acetonadipaladio (0)/Xantfos en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, preferentemente a elevadas temperaturas, produce el

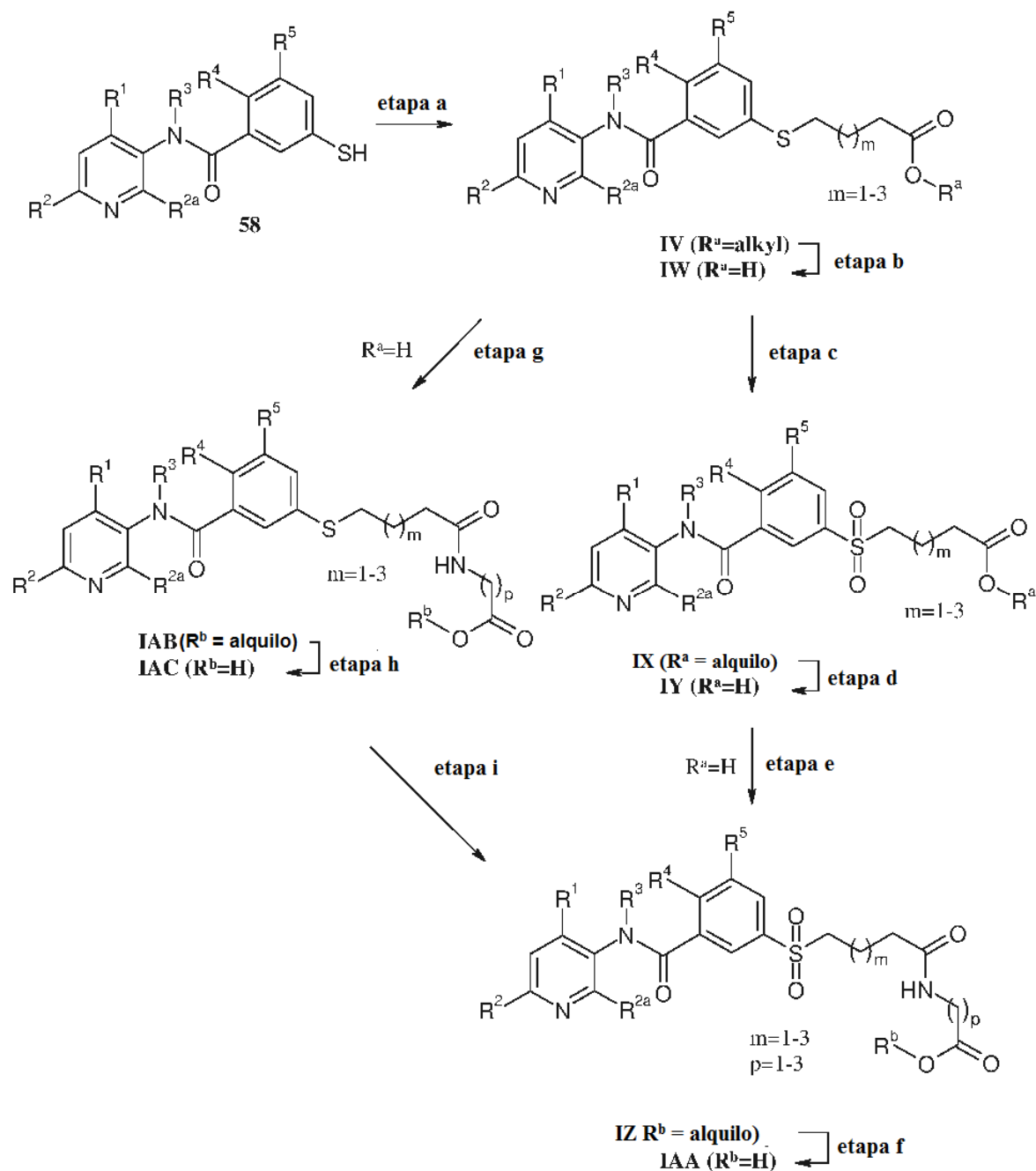
intermedio tioéter 57 (etapa a). La escisión del grupo trimetilsililetilo en 57 con, por ejemplo fluoruro de tetrabutilaminonio en tetrahidrofurano da el tiol 58 (etapa b).

5 La alquilación del grupo tiol en 58 con compuestos R^9 -LG disponible en el mercado, en los que R^9 es un sustituyente metoxietilo o hidroxietilo o 3-oxetanilo y LG significa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, bromo (u otro grupo saliente, tal como, por ejemplo, cloro, yodo u OSO_2 alquilo, OSO_2 fluoroalquilo, OSO_2 arilo) usando una base y disolvente apropiados, tales como, por ejemplo, trietil- o diisopropiletíl-amina en acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, proporciona los compuestos IK (etapa c). El átomo de azufre en los compuesto de IK puede oxidarse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando un agente de oxidación, tal como, oxone® en disolventes adecuados, tales como, por ejemplo, metanol o agua o mezcla de dichos disolventes para proporcionar los compuestos IL (etapa d).

15 El grupo tiol en los intermedios 58 también pueden alquilarse con aminas del tipo $LG-(CH_2)_2NR^aR^b$ en las que LG significa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, bromo (u otro grupo saliente, tal como, por ejemplo, cloro, yodo u OSO_2 alquilo, OSO_2 fluoroalquilo, OSO_2 arilo) y uno de R^a y R^b es hidrógeno mientras que el otro es alquilo o un grupo protector, tal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo, o R^a y R^b forman juntos un anillo de cuatro (por ejemplo azetidina) a seis miembros (por ejemplo, morfolina), en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo y una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletíl-amina o carbonato de cesio para dar los compuestos IM (etapa e). El átomo de azufre en los compuestos IM puede oxidarse por métodos conocidos en la técnica y como se describe anteriormente para proporcionar los compuestos en (etapa f). Los compuestos IM o en en los que $R^a=R^b=H$ (preparado por ejemplo a partir de los intermedios 58 y los compuestos $LG-(CH_2)_2NR^aR^b$ en los que LG es un grupo saliente como se define anteriormente y R^a o R^b es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo, mientras que el otro sustituyente es hidrógeno y la posterior escisión del grupo protector usando métodos conocidos en la técnica) puede hacerse reaccionar con sulfonilcloruros (por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo) o cloruros de sulfamoilo para dar los compuestos IO y IP, respectivamente (etapa h). Los compuestos IO (preparados a partir de los compuestos IM) pueden oxidarse usando métodos descritos anteriormente para dar los compuestos IP (etapa h).

30 Los compuestos IQ-IU también pueden sintetizarse a partir del intermedio 58. La alquilación del grupo tiol en 58 con 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo usando una base y disolvente adecuados, tal como, diisopropiletíl-amina en acetonitrilo da los compuestos IQ. El calentamiento puede aplicarse para facilitar la conversión (etapa i). El grupo *tert*-butoxicarbonilo se retira usando métodos descritos en la bibliografía (por ejemplo, con ácido trifluoroacético en diclorometano, etapa j) y el azufre en los compuestos resultantes IR se oxida por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando un agente de oxidación, tal como, oxone® en disolventes adecuados, tales como, metanol o agua o mezcla de dichos disolventes para proporcionar los compuestos IS (etapa k). La azetidina secundaria de nitrógeno puede acilarse usando procedimientos bibliográficos con sulfonilcloruros (por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo) o cloruros de sulfamoilo para dar los compuestos IT y IU, respectivamente (etapa l).

Esquema 14



5 Los compuestos de la fórmula general IV-IAC (B¹=B²=CH) pueden sintetizarse por ejemplo de acuerdo con el Esquema 14.

10 El grupo tiol de los intermedios 58 (preparados como se describe en el Esquema 13) puede alquilarse con compuestos del tipo LG-(CH₂)₃₋₆COOR^a en los que LG es un grupo saliente como se define anteriormente y R^a es hidrógeno o un grupo alquilo usando los métodos descritos anteriormente para producir los compuestos IV y IW, respectivamente (etapa a). Los compuestos IW pueden sintetizarse alternativamente por la escisión del grupo éster en los compuestos IV por métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, un grupo *tert*-butilo en condiciones ácidas, tales como, ácido trifluoroacético en diclorometano o ácido fórmico en isopropanol) y como se describe por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4^a Ed., 2006, Wiley N.Y.) (etapa b).

15 El átomo de azufre en los compuestos IV y IW puede oxidarse por métodos descritos en la bibliografía, por ejemplo, usando un agente de oxidación, tal como, oxone® en disolventes adecuados, tales como, por ejemplo, metanol o agua o mezcla de dichos disolventes para dar los compuestos sulfona IX y IY (etapa c). Los compuestos IY pueden

sintetizarse alternativamente por la escisión del grupo éster en los compuestos IX por métodos descritos anteriormente (etapa d).

5 Los compuestos IY pueden convertirse adicionalmente en los compuestos IZ (etapa e) por reacción de IY con ésteres del ácido α - o β -amino (R^b =alquilo) que están tanto disponibles en el mercado o accesibles por métodos conocidos en la técnica (etapa e). Los acoplamientos de amida de este tipo son extensamente descritos en la bibliografía (*por ejemplo*, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y puede lograrse por el uso de reactivos de acoplamiento, tales como, *por ejemplo*, *N,N*-carbonil-diimidazol (CDI), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 10 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o yoduro de 2-cloro- o 2-bromo-1-metilpiridinio (Reactivo de Mukaiyama) en un disolvente adecuado, *por ejemplo*, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), diclorometano o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (*por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (Base de Huenig) o 4-(dimetilamino)piridina). Alternativamente, el grupo ácido carboxílico en los compuestos IY pueden convertirse en el cloruro de ácido por tratamiento con, *por ejemplo*, cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como, diclorometano y el cloruro de ácido se hace reaccionar con ésteres de ácido α - o β -amino (R^b =alquilo) en un disolvente apropiado, tal como, diclorometano o DMF (*N,N*-dimetil-formamida) y una base, *por ejemplo*, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina o bis(trimetilsilil)amida de litio en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolvente para proporcionar compuestos de la fórmula general IZ.

La escisión del grupo éster en los compuestos IZ por métodos conocidos en la técnica y como se describe anteriormente, proporciona los compuestos IAA (etapa f).

25 Alternativamente, los compuestos IZ y IAA pueden prepararse a partir de los compuestos IAB y IAC, respectivamente, aplicando los métodos descritos anteriormente (etapa i). Los compuestos IAB pueden sintetizarse a partir de los compuestos IW por acoplamiento de amida con ésteres de ácido α - o β -amino (R^b =alquilo) usando los métodos descritos anteriormente. La escisión del éster en los compuestos IAB usando los métodos descritos anteriormente, proporciona los compuestos IAC (etapa h).

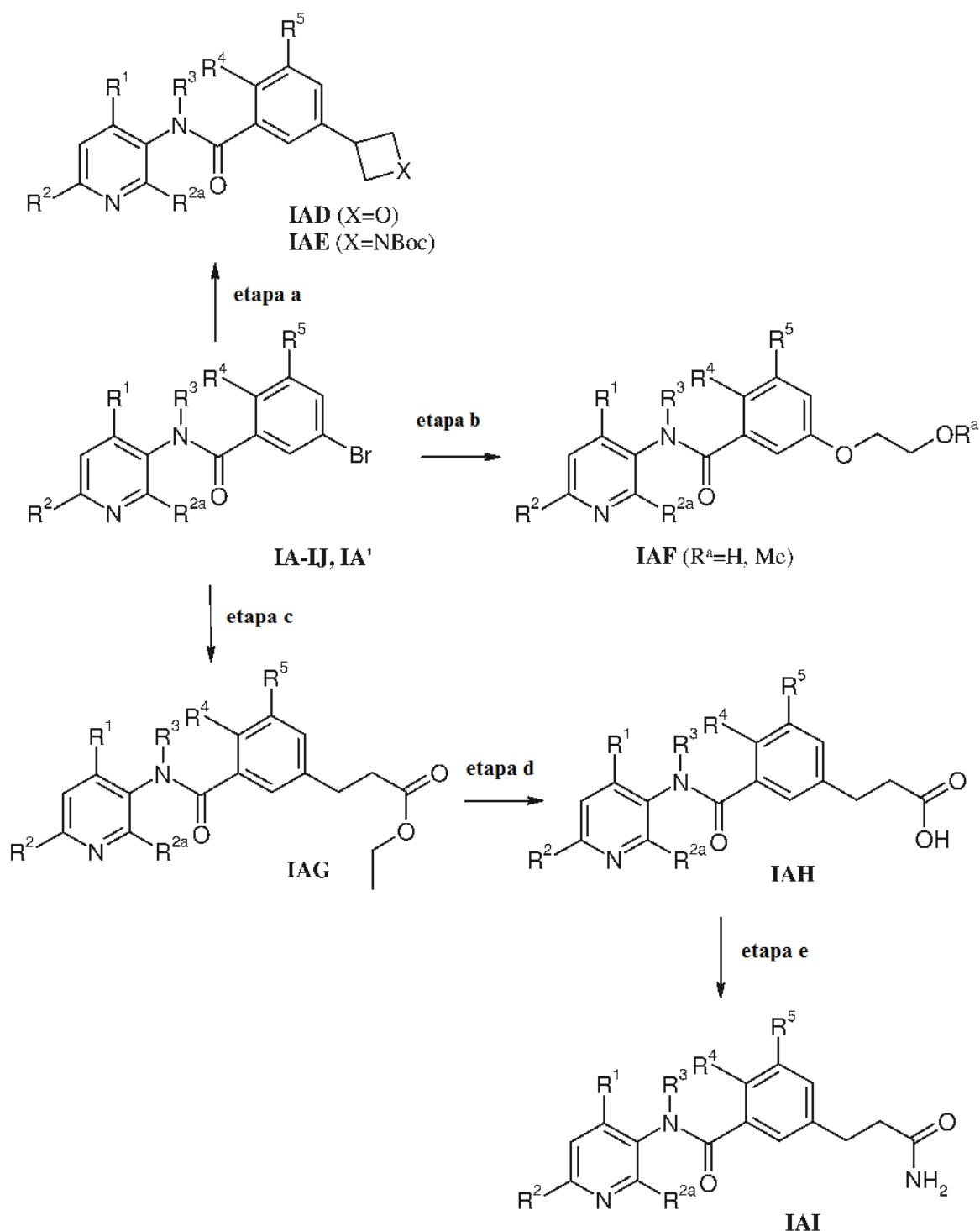
Los compuestos de la fórmula general IAD-IAI ($B^1=B^2=CH$) pueden prepararse por ejemplo de acuerdo con el Esquema 15 a partir de los compuestos IA-IJ y IA', en los que $B^1=B^2=CH$ y R^5 o R^6 es bromo.

35 Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general IAD y IAE en los que R^6 significa un sustituyente 3-oxetaniilo y 3-azetidiniilo sustituido con un *terc*-butoxicarbonilo, respectivamente pueden sintetizarse primero, convirtiendo el bromo en un grupo ácido borónico (por ejemplo mediante la reacción del compuesto bromo con *n*-butillitio en presencia de borato de triisopropilo, preferentemente a bajas temperaturas (por ejemplo, -75 °C) e hidrólisis del éster de boro resultante con, por ejemplo, ácido acético en agua) y haciendo reaccionar el intermedio de ácido borónico con éster *terc*-butílico del ácido 3-yodo-oxetano o 3-yodo-azetidín-1-carboxílico usando un sistema catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, yoduro de níquel(II) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol en presencia de una base, tal como, hexametildisilazano sódico en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 2-propanol. El calentamiento o irradiación por microondas puede facilitar la reacción (etapa a).

45 Los compuestos IAF en los que R^6 significa un grupo hidroxietoxi o metoxietoxi pueden prepararse primero, convirtiendo el bromo en un grupo hidroxilo (por ejemplo, mediante conversión del bromo en un grupo ácido borónico como se describe anteriormente y oxidación in situ del grupo ácido borónico usando, por ejemplo, peróxido de hidrógeno en ácido acético y agua) y alquilación del grupo hidroxilo fenólico con bromo-etanol o bromo-2-metoxietano usando una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropil-etilamina o carbonato de potasio en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo. El calentamiento o irradiación por microondas puede facilitar la reacción (etapa b).

50

Esquema 15



- 5 Los compuestos IAG pueden prepararse por ejemplo haciendo reaccionar los derivados de bromo de los compuestos IA-IJ y IA' con 3,3-dietoxiprop-1-eno, preferentemente a elevadas temperaturas aplicando un sistema catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II) con *n*-tributilamina en presencia de cloruro de tetrabutilamonio y usando un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (etapa c). El grupo éster en compuestos IAG puede escindirse por métodos conocidos en la técnica y como se describe por ejemplo en
- 10 "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts. 4^a Ed.. 2006. Wiley N.Y.) para dar compuestos IAH (etapa d). La funcionalidad ácida en los compuestos IAH puede convertirse después, en una función amida por métodos descritos en la bibliografía, tal como, por ejemplo, la activación del grupo ácido con 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol en presencia de una base, tal como, por

ejemplo, diisopropiletilamina en un disolvente adecuado, tal como, *N,N*-dimetilformamida y el tratamiento del éster activado con una fuente de amoníaco, tal como, por ejemplo, cloruro de amonio en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina para proporcionar los compuestos IAI (etapa e).

5 Si se deseara o requiriese, los grupos funcionales presentes en I (tales como -CO₂alquilo, -CO₂H, halógenos tales como, cloro, bromo o yodo, grupos amino, grupos ciano) pueden derivarse a otros grupos funcionales usando procedimientos convencionales típicos conocidos por los expertos en la materia (*por ejemplo*, reducción de -CO₂alquilo a -CH₂OH con LiAlH₄ o NaBH₄ y similares, hidrólisis de -CO₂alquilo a CO₂H y la conversión opcional posterior a una amida, acilación o aminación reductora de grupos amino, conversión de halógenos, tales como, cloro, bromo o yodo a CO₂alquilo o alquilo y similares).

15 Si los compuestos IA a IAI contiene centros estereogénicos, los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse como mezclas de enantiómeros o diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, *por ejemplo*, HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden, *por ejemplo*, separarse en sus antípodas mediante sales diastereoméricas por cristalización con ácidos ópticamente puros o por separación de las antípodas por métodos cromatográficos específicos usando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

20 si uno de los materiales de partida o compuestos de fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, pueden introducirse grupos de protección adecuados (como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4^a Ed., 2006, Wiley N.Y.) anteriormente a la etapa crítica aplicando métodos bien conocidos en la técnica. Tales grupos de protección pueden retirarse en una etapa posterior de la síntesis usando métodos convencionales descritos en la bibliografía.

25 Como se describe en el presente documento anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden usarse como medicamentos para el tratamiento de enfermedades que se asocian con la modulación de la actividad de GPBAR1.

30 Debido a que los compuestos de fórmula I de la invención son agonistas del receptor GPBAR1, los compuestos serán útiles para disminuir la glucosa, los lípidos y la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos y en pacientes no diabéticos que tienen alteraciones en la tolerancia a la glucosa o que están en un estado prediabético. Los compuestos de fórmula I son útiles además para mejorar la hiperinsulinemia, que normalmente se produce en pacientes diabéticos o prediabéticos, al modular las oscilaciones de los niveles de glucosa en suero que se producen a menudo en estos pacientes. Los compuestos de fórmula I también son útiles para reducir los riesgos asociados con el síndrome metabólico, para reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis o para retrasar la aparición de la aterosclerosis, y para reducir el riesgo de angina, claudicación, ataque cardíaco, ictus y arteriopatías coronarias. Al mantener la hiperglucemia bajo control, los compuestos son útiles para retrasar o para prevenir la reestenosis vascular y la retinopatía diabética.

40 Los compuestos de fórmula I de la presente invención son útiles para mejorar o restaurar la función de las células β, de tal forma que pueden ser útiles para tratar la diabetes de tipo 1 o para retrasar o prevenir que un paciente con diabetes tipo 2 necesite terapia con insulina. Los compuestos pueden ser útiles para reducir el apetito y el peso corporal en sujetos obesos y, por lo tanto, pueden ser útiles para reducir el riesgo de comorbilidades asociadas con la obesidad, tales como hipertensión, aterosclerosis, diabetes y dislipidemia. Al elevar los niveles de GLP-1 activo *in vivo*, los compuestos son útiles para tratar trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la esquizofrenia.

50 Por lo tanto, la expresión "enfermedades que están asociadas con la modulación de la actividad de GPBAR1" significa enfermedades, tales como enfermedades metabólicas, cardiovasculares e inflamatorias, particularmente para el tratamiento de la diabetes, particularmente diabetes de tipo 2 o diabetes gestacional, alteraciones de glucosa en ayunas, alteraciones de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad, síndrome metabólico, isquemia, infarto de miocardio, retinopatía, reestenosis vascular, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia o hiperlipidemia, trastornos lipídicos tales como niveles bajos de colesterol HDL o niveles altos de colesterol LDL, presión arterial elevada, angina de pecho, arteriopatía coronaria, aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastornos asociados con la nutrición parenteral, especialmente durante el síndrome del intestino corto, el síndrome del colon irritable (SCI), enfermedades alérgicas, particularmente trastornos asociados con el hígado y los riñones, incluyendo, por ejemplo, incluyendo trastornos renales, trastornos del riñón, por ejemplo, nefropatía diabética, lesión renal aguda, enfermedad renal aguda, fibrosis del riñón, trastornos hepáticos, por ejemplo, hepatitis, insuficiencia hepática, hepatitis aguda/crónica, glomerulonefritis intersticial aguda/crónica, enfermedades granulomatosas, hígado graso (por ejemplo, enfermedad de hígado graso no alcohólico, EHGNA), fibrosis hepática (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica, EHNA), colangitis esclerosante primaria (CEP), cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria (CBP), colestasis hepática, fibrosis de riñón, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esquizofrenia y trastornos cognitivos.

65

En un aspecto particular, la expresión "enfermedades que están asociadas con la modulación de la actividad de GPBAR1" se refiere a la diabetes, en particular a la diabetes de tipo II, alteraciones de la glucosa en ayunas, alteraciones en la tolerancia a la glucosa, el síndrome metabólico, la obesidad, la hipercolesterolemia y la dislipidemia.

5 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, tal como se ha definido anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la modulación de la actividad de GPBAR1.

10 Además, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, tal como se definen anteriormente, para su uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la modulación de la actividad de GPBAR1. En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de la diabetes, en particular de la diabetes de tipo 2 o de la diabetes gestacional, alteraciones en la glucosa en ayunas, alteraciones en la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la obesidad, el síndrome metabólico, la isquemia, el infarto de miocardio, la retinopatía, la reestenosis vascular, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la dislipidemia o hiperlipidemia, los trastornos lipídicos, tales como niveles bajos de colesterol HDL o niveles altos de colesterol LDL, la presión arterial elevada, la angina de pecho, la arteriopatía coronaria, la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la psoriasis, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, los trastornos asociados con la nutrición parenteral, especialmente durante el síndrome del intestino corto, el síndrome del colon irritable (SCI), enfermedades alérgicas, particularmente trastornos asociados con el hígado y los riñones, incluyendo, por ejemplo, trastornos renales, trastornos del riñón, por ejemplo, nefropatía diabética, lesión renal aguda, enfermedad renal aguda, fibrosis del riñón, trastornos hepáticos, por ejemplo, hepatitis, insuficiencia hepática, hepatitis aguda/crónica, glomerulonefritis intersticial aguda/crónica, enfermedades granulomatosas, hígado graso (por ejemplo, enfermedad de hígado graso no alcohólico, EHNA), fibrosis hepática (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica, EHNA), colangitis esclerosante primaria (CEP), cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria (CBP), colestasis hepática, fibrosis de riñón, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esquizofrenia y trastornos cognitivos. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de la diabetes, particularmente de la diabetes de tipo II, alteraciones de la glucosa en ayunas, alteraciones en la tolerancia a la glucosa, la hiperglucemia, el síndrome metabólico, la obesidad, la hipercolesterolemia y la dislipidemia, y aún más particularmente para su uso en la diabetes, preferentemente la diabetes de tipo II o la hiperglucemia.

35 En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la modulación de la actividad de GPBAR1, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de fórmula I a un ser humano o a un animal. En particular, la invención se refiere a un método para el tratamiento de la diabetes, particularmente de la diabetes de tipo II, de alteraciones en la glucosa en ayunas, de alteraciones de la tolerancia a la glucosa, de la hiperglucemia, del síndrome metabólico, de la obesidad, de la hipercolesterolemia y la dislipidemia, más particularmente para el tratamiento de la diabetes, preferentemente de la diabetes de tipo II o de la hiperglucemia.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de fórmula I, tal como se han definido anteriormente, para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la modulación de la actividad de GPBAR1.

45 Además, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I, tal como se han definido anteriormente, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la modulación de la actividad de GPBAR1. En particular, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I, tal como se han definido anteriormente, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la diabetes, en particular de la diabetes de tipo II, alteraciones de la glucosa en ayunas, alteraciones de la tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y dislipidemia, más particularmente para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la diabetes, preferentemente la diabetes de tipo II o la hiperglucemia.

55 También se contempla en el presente documento una terapia combinada que usa uno o más compuestos de fórmula I o composiciones de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos distintos seleccionados independientemente del grupo que consiste en lo siguiente:

- (a) agonistas del receptor activado de proliferador de peroxisomas (PPAR) gamma (por ejemplo, tiazolidindionas y glitazonas, por ejemplo, rosiglitazona, troglitazona, pioglitazona, englitazona, balaglitazona, y netoglitazona),
- (b) biguanidas, tales como metformina, clorhidrato de metformina, buformina y fenformina,
- (c) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-4), tales como sitagliptina, fosfato de sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, alogliptina, carmegliptina, gosogliptina, dutogliptina y linagliptina,
- (d) incretinas, tales como agonistas del receptor de péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) (por ejemplo, exenatida, liraglutida), amida de GLP-1(7-36) y sus análogos, GLP-1(7-37) y sus análogos, lixisenatida, taspoglutida, albiglutida, BRX-0585 (Pfizer/Biorexis) y CJC-1134-PC (Exendina-4:PC-DAC™) o péptido insulínotropico dependiente de glucosa (GIP),

- (e) insulina o análogos de insulina tales como insulina LysPro o formulaciones inhaladas que comprenden insulina,
 (f) sulfonilureas, tales como tolazamida, clorpropamida, glipizida, glimepirida, gliburida, glibenclamida, tolbutamida, acetohexamida o glipizida,
 (g) inhibidores de α -glucosidasa tales como miglitol, acarbosa, epalrestat, o voglibosa,
 5 (h) inhibidores de la biosíntesis de colesterol, tales como inhibidores de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, itavastina, nisvastatina y rivastatina, o inhibidores de la escualeno epoxidasa, por ejemplo terbinafina,
 (i) agentes que elevan HDL en plasma tales como inhibidores de CETP, por ejemplo, anacetrapib, torcetrapib y dalcetrapib, o agonistas de PPAR, por ejemplo, gemfibronzil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato,
 10 (j) agonistas duales de PPAR alfa/gamma, tales como muraglitazar, naveglitazar, aleglitazar, tesaglitazar, peliglitazar, farglitazar y JT-501,
 (k) secuestrantes de ácidos biliares, por ejemplo, resinas de intercambio aniónico, o aminas cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol)), o inhibidores de transportador de ácidos biliares ileales (BATi);
 (l) nicotínico alcohol, ácido nicotínico, niacinamida o sales de los mismos,
 15 (m) inhibidores de la absorción de colesterol, tales como ezetimibe o inhibidores de acil-coenzima A:colesterol O-acil transferasa (ACAT) tales como avasimibe,
 (n) moduladores selectivos del receptor de estrógenos tales como raloxifeno o tamoxifeno) o alfa o beta agonistas, antagonistas o agonistas parciales de LXR (por ejemplo, 22(R)-hidroxicolesterol, 24(S)-hidroxicolesterol, T0901317 o GW3965);
 20 (o) inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP), alfa2-antagonistas e imidazolinas (por ejemplo, midaglizol, isaglidol, deriglido, idazoxan, efaroxan, fluparoxan),
 (p) secretagogos de insulina tales como linoglitrida, nateglinida, repaglinida, hidrato cálcico de mitiglinida o meglitinida);
 (q) inhibidores de SGLT-2 (por ejemplo, dapagliflozin, sergliflozin, canagliflozin y tofogliflozin,
 25 (s) activadores de glucoquinasa tales como los compuestos desvelados, por ejemplo, en el documento WO00/58293 A1;
 (t) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B),
 (u) antagonistas del receptor de glucagón,
 30 (v) agentes anti-obesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sibutramina, orlistat, antagonistas de neuropéptido Y1 o Y5, agonistas de neuropéptido Y2, agonistas de MC4R (receptor de melanocortina 4), antagonistas/agonistas inversos de receptor 1 cannabinoide (CB-1), y agonistas del receptor β 3 adrenérgico (por ejemplo, GN-320659), agonistas del factor de crecimiento nervioso (por ejemplo, axocina), agonistas de la hormona de crecimiento (por ejemplo, AOD-9604), inhibidores de la recaptación/transporte de 5-HT (serotonina) (por ejemplo, Prozac), inhibidores de la recaptación de DA (dopamina) (por ejemplo, Bupropion), bloqueantes de la recaptación de 5-HT, NA y DA, extractos vegetales esteroideos (por ejemplo, P57), agonistas de CCK-A (colecistocinina-A), agonistas/agonistas inversos de GHSR1a (receptor de secretagogo de hormona del crecimiento), anticuerpos de grelina, antagonistas de MCH1R (hormona IR concentradora de melanina) (por ejemplo, SNAP 7941), agonistas/antagonistas de MCH2R (hormona 2R concentradora de melanina), agonistas inversos u antagonistas de H3 (receptor 3 de histamina), agonistas de H1 (receptor de histamina1), inhibidores de
 40 FAS (sintasa de ácidos grasos), inhibidores de ACC-2 (acetil-CoA carboxilasa-1), inhibidores de DGAT-2 (diacilglicerol aciltransferasa 2), inhibidores de DGAT-1 (diacilglicerol aciltransferasa 1), agonistas de CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas de galanina, activadores de UCP-1 (proteína desacoplante-1), 2 o 3, leptina o un derivado de leptina, antagonistas de opioides, antagonistas de orexina, agonistas de BRS3, agonistas de GLP-1 (péptido-1 similar a glucagón), agonistas de IL-6, agonistas de α -MSH, antagonistas de AgRP, agonistas de BRS3 (subtipo 3 de receptor de bombesina), agonistas de 5-HT1B, antagonistas de POMC, CNTF (factor neutrófico ciliar o derivado de CNTF), NN2211, topiramato, antagonista de glucocorticoides, agonistas de Exendina-4, agonistas de 5-HT_{2C} (receptor 2C de serotonina) (por ejemplo, Lorcaserina), inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), inhibidores del transportador de ácidos grasos, inhibidores del transportador de dicarboxilato e inhibidores de transportador de glucosa,
 50 (w) agentes antiinflamatorios, tales como inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) (por ejemplo, rofecoxib y celecoxib); glucocorticoides, azulfidina, inhibidores de trombina (por ejemplo, heparina, argatroban, melagatran, dabigatran) e inhibidores de la agregación de plaquetas (por ejemplo, antagonistas de las glucoproteínas receptoras IIb/IIIa de fibrinógeno o aspirina), ácido ursodesoxicólico (UDCA) y ácido norursodesoxicólico (norUDCA) y
 55 (y) antihipertensivos, tales como betabloqueantes (por ejemplo, antagonistas del receptor de angiotensina II, tales como losartán, eprosartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán o valsartán; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tales como enalapril, captopril, cilazapril, ramapril, zofenopril, lisinopril y fosinopril; bloqueantes de canales de calcio, tales como nifedipina y diltiazam y antagonistas endoteliales.
- 60 Dichos otros compuestos farmacéuticamente activos pueden administrarse en una cantidad usada habitualmente, simultánea o secuencialmente con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En el tratamiento de pacientes que tienen diabetes de tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, síndrome metabólico, trastornos neurológicos y comorbilidades asociadas a estas enfermedades, habitualmente se administra más de un compuesto farmacéuticamente activo. Los compuestos de fórmula I de la presente invención generalmente pueden administrarse a un paciente que ya está tomando uno o más fármacos distintos para estas afecciones. Cuando un
 65 compuesto de fórmula I se usa simultáneamente con uno o más compuestos farmacéuticamente activos distintos, se

5 prefiere una composición farmacéutica en una forma de dosificación que contenga dichos otros compuestos farmacéuticamente activos y el compuesto de fórmula I. De esta manera, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos distintos como se han definido anteriormente. Cuando se usa en combinación con uno o más principios activos distintos, el compuesto de fórmula I de la presente invención y los otros compuestos farmacéuticamente activos pueden usarse en dosis menores que las usadas cuando cada uno se usa individualmente. En la invención también se incluyen estos tipos de composiciones farmacéuticas.

10 Sin embargo, la terapia de combinación también incluye terapias en las que el compuesto de fórmula I y uno o más compuestos farmacéuticamente activos distintos se administran en formas de dosificación diferentes, pero con programas parcialmente coincidentes. De esta manera, la invención también se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la modulación de la actividad de GPBAR1, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de fórmula I en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos distintos a un ser humano o animal.

15 Se realizó el siguiente ensayo para determinar la actividad de los compuestos de fórmula I:

20 Se amplificó el ADNc del receptor GPBAR1 humano (Genbank: NM_170699 con la excepción de una mutación C:G silenciosa en la posición 339 tomando como inicio el cordón de iniciación) por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de ADNc humano y se insertó en pCineo (Promega) por métodos convencionales (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, ed. Ausubel *et al.*). El clon final se verificó mediante análisis de la secuencia de AND. El plásmido se introdujo por transfección en células CHO deficientes en la actividad dihidrofolato reductasa (CHO-dhfr-) usando Lipofectamine plus (Invitrogen). Se aislaron clones en condiciones de dilución limitante y se identificaron por actividades en el ensayo de AMPc usando ácido litocólico como agonista. Se seleccionó una línea celular clonal que presentaba la mayor actividad en aumentos de AMPc y se identificó como un clon que proporcionaba respuestas consistentemente buenas durante al menos 20 pases.

Ensayo de AMPc

30 Se sembraron células CHO-dhfr(menos) que expresaban receptores GPBAR1 humanos 17-24 horas antes del experimento a 50.000 células por pocillo en una placa negra de 96 pocillos con fondo plano transparente (Corning Costar nº 3904) en DMEM (Invitrogen No. 31331), suplemento HT 1x, con suero bovino fetal al 10 %, y se incubaron con CO₂ al at 5% y a 37°C en un incubador humidificado. El medio de crecimiento se cambió por tampón Krebs-Ringer-Bicarbonato con IBMX 1 mM y se incubó a 30°C durante 30 min. Se añadieron compuestos a un volumen de ensayo final de 100 µl y se incubaron durante 30 min a 30°C. El ensayo se interrumpió mediante la adición de 50 µl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, Triton X100 al 1,5%, NP40 al 2,5%, NaN₃ al 10%) y 50 µl de soluciones de detección (mAb Alexa700 20 µM-AMPc 1:1, y Rutenio-2-AHA-AMPc 48 µM) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La transferencia de energía resuelta en el tiempo se mide por un lector de TRF (Evotec Technologies GmbH, Hamburg, Alemania), equipado con un láser de ND:YAG como fuente de excitación. La placa se mide dos veces con la excitación a 355 nm y a la emisión con un retraso de 100 ns y un tiempo de medida de 100 ns, tiempo de exposición total 10s a 730 (ancho de banda 30 nm) o 645 nm (ancho de banda 75 nm), respectivamente. La señal medida a 730 nm tiene que corregirse para el efecto de fondo del rutenio, la excitación directa de Alexa y el control con tampón. La señal de FRET se calcula como se indica a continuación: FRET = T730-Alexa730- P(T645-B645) siendo P = Ru730-B730/Ru645-B645, donde T730 es el pocillo de ensayo medido a 730 nm, T645 es el pocillo de ensayo medido a 645 nm, y B730 y B645 son los controles con tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. El contenido de AMPc se determina a partir de la función de una curva patrón que abarca concentraciones de AMPc de 10 µM a 0,13 nM.

50 Los valores de CE₅₀ se determinaron usando el análisis Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores de CE₅₀ para una amplia gama de ácidos biliares generados a partir de este ensayo estuvieron de acuerdo con los valores publicados en la bibliografía científica. La especificidad por GPBAR1 se ensayó en células CHO no transfectadas en el mismo ensayo que se ha indicado anteriormente.

55 Los compuestos de acuerdo con la fórmula I tienen una actividad en el ensayo anterior (CE₅₀) preferentemente de 0,5 nM a 10 µM, más preferentemente de 0,5 nM a 1 µM y aún más preferentemente de 0,5 nM a 100 nM.

Por ejemplo, los siguientes compuestos mostraron los siguientes valores de CE₅₀ humanos en el ensayo funcional de AMPc descrito anteriormente:

ES 2 538 655 T3

Ejemplo	CE ₅₀ humano [μM]	Ejemplo	CE ₅₀ humano [μM]
1	0,022	165	0,153
2	0,727	166	1,783
3	0,902	167	2,723
4	0,247	168	0,041
5	0,112	169	0,026
6	0,091	170	0,118
7	1,051	171	0,056
8	0,075	172	0,632
9	1,227	173	0,053
10	0,238	174	0,054
11	0,406	175	0,571
12	0,349	176	0,014
13	0,58	177	0,036
14	0,395	178	0,049
15	0,323	179	0,4
16	0,184	180	0,197
17	0,336	181	2,952
18	0,85	182	0,027
19	0,34	183	0,206
20	0,143	184	0,015
21	0,388	185	2,405
22	0,035	186	0,055
23	0,038	187	0,478
24	0,146	188	0,07
25	0,014	189	0,047
26	0,686	190	0,089
27	1,048	191	0,111
28	0,863	192	0,105
29	0,011	193	0,456
30	1,618	194	0,258
31	0,029	195	0,013
32	0,009	196	0,023
33	0,349	197	0,105
34	0,502	198	0,092
35	0,163	199	0,033
36	0,362	200	1,202
37	0,04	201	0,267
38	0,011	202	0,157
39	0,038	203	0,054
40	0,107	204	0,619
41	0,09	205	0,017
42	0,119	206	0,023
43	2,054	207	0,318
44	0,03	208	2,955
45	0,302	209	1,47
46	0,924	210	0,241
47	0,068	211	0,959
48	0,307	212	0,075
49	0,629	213	0,253
50	0,678	214	0,265
51	0,06	215	0,216
52	0,463	216	0,038
53	1,098	217	0,031
54	1,966	218	0,073
55	0,435	219	3,03
56	0,43	220	1,98
57	0,351	221	0,059
58	0,026	222	0,183
59	0,19	223	0,046
60	0,114	224	0,046

ES 2 538 655 T3

Ejemplo	CE ₅₀ humano [μM]	Ejemplo	CE ₅₀ humano [μM]
61	0,072	225	0,241
62	0,337	226	0,958
63	0,023	227	0,093
64	0,014	228	0,057
65	0,102	229	0,027
66	0,008	230	0,073
67	0,056	231	3,5
68	0,801	232	0,335
69	0,377	233	0,054
70	0,485	234	0,405
71	1,535	235	0,085
72	0,593	236	0,886
73	1,834	237	0,34
74	0,034	238	0,023
75	0,452	239	0,508
76	1,964	240	1,148
77	0,715	241	0,105
78	0,021	242	0,011
79	1,381	243	0,61
80	0,299	244	1,15
81	0,228	245	0,933
82	0,234	246	0,168
83	0,376	247	0,413
84	2,017	248	0,323
85	0,2	249	0,019
86	0,267	250	2,963
87	1,332	251	0,03
88	0,066	252	0,17
89	0,008	253	3,042
90	2,74	254	0,054
91	0,152	255	0,053
92	0,236	256	0,02
93	2,264	257	0,079
94	2,159	258	1,864
95	0,092	259	0,134
96	0,127	260	0,153
97	0,721	261	0,19
98	0,109	262	0,231
99	2,937	263	0,017
100	0,207	264	2,411
101	0,298	265	0,121
102	0,144	266	0,177
103	0,329	267	3,46
104	1,641	268	0,768
105	0,485	269	0,094
106	0,043	270	0,133
107	0,038	271	3,126
108	0,07	272	0,064
109	0,022	273	1,496
110	0,152	274	0,034
111	0,256	275	1,228
112	0,237	276	0,162
113	2,012	277	0,008
114	0,03	278	0,107
115	0,066	279	0,077
116	0,088	280	0,268
117	0,052	281	0,574
118	2,471	282	0,069
119	0,61	283	2,202
120	0,17	284	0,353
121	1,92	285	2,900
122	2,433	286	0,379

Ejemplo	CE ₅₀ humano [μM]	Ejemplo	CE ₅₀ humano [μM]
123	0,473	287	0,539
124	1,976	288	1,479
125	1,488	289	0,275
126	0,62	290	1,739
127	0,075	291	2,842
128	0,029	292	0,088
129	0,076	293	2,463
130	0,166	294	0,042
131	0,019	295	0,445
132	1,332	296	1,335
133	0,039	297	0,521
134	0,912	298	0,788
135	0,091	299	0,952
136	0,247	300	0,831
137	0,166	301	0,219
138	0,042	302	>10
139	0,606	303	0,018
140	0,124	304	0,015
141	1,663	305	0,005
142	0,396	306	0,19
143	0,012	307	0,3
144	0,022	308	0,936
145	0,03	309	0,273
146	0,069	310	0,041
147	0,018	311	0,081
148	0,006	312	2,417
149	0,242	313	1,225
150	0,09	314	0,115
151	0,047	315	0,451
152	0,558	316	0,926
153	0,019	317	0,418
154	0,039	318	1,111
155	0,038	319	3,336
156	0,036	320	2,722
157	0,088	321	1,885
158	0,21	322	0,011
159	0,326	323	0,104
160	0,281		
161	0,029		
162	0,101		
163	0,099		
164	1,695		

- Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para administración entérica, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.
- 5 La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera con la que estará familiarizado cualquier experto en la materia poniendo los compuestos descritos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.
- 10 Los materiales transportadores adecuados no son solo materiales transportadores inorgánicos, sino también materiales transportadores orgánicos. De esta manera, por ejemplo, pueden usarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son materiales transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del principio activo, es posible que no se necesiten transportadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Son materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y
- 20

jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Son materiales transportadores adecuados para las soluciones de inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Son materiales transportadores adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Son materiales transportadores adecuados para preparaciones tópicas glicéridos, glicéridos sintéticos o semisintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Pueden considerarse adyuvantes farmacéuticos estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes para mejorar la consistencia, agentes para mejorar el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascaradores y antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a combatir, la edad y el estado individual del paciente y el modo de administración y, por supuesto, se ajustará a los requisitos particulares en cada caso particular. Para pacientes adultos, se considera una dosificación diaria de aproximadamente 1 a 1000 mg, especialmente de aproximadamente 1 a 300 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinético preciso, el compuesto podría administrarse con una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo, en 1 a 3 unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen aproximadamente 1-500 mg, preferentemente 1-100 mg, de un compuesto de fórmula I.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con más detalle. Sin embargo, no pretenden limitar su alcance de ninguna manera.

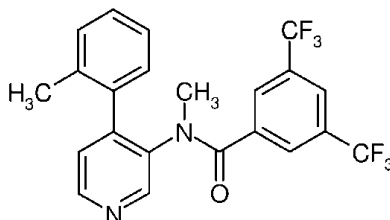
Ejemplos

Abreviaturas:

AcOH = ácido acético, NR CAS = número de registro de Chemical Abstracts, CO = monóxido de carbono, CuCl = cloruro de cobre (I), DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DME = dimetoxietano, DMF = *N,N*-dimetilformamida, DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina, dppf = 1,1 bis(difenilfosfino)ferroceno, IE = impacto de electrones, IEN = ionización por electroespray, EtOAc = acetato de etilo, h = hora, H₂O = agua, HATU = hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido, HCl = cloruro de hidrógeno, HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento, iPrMgCl = cloruro de isopropilmagnesio, ISP = pulverización iónica positiva (modo), ISN = pulverización iónica negativa (modo), min = minutos, K₂CO₃ = carbonato de potasio, LiAlH₄ o LAH = hidruro de litio y aluminio, LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio, LiOH = hidróxido de litio, MgSO₄ = sulfato de magnesio, MPLC = cromatografía líquida de rendimiento medio, EM = espectroscopía de masa, NaH = hidruro sódico, nBuLi = n-butililitio, NaHCO₃ = hidrógenocarbonato de potasio, NaOH = hidróxido sódico, Na₂CO₃ = carbonato sódico, Na₂SO₄ = sulfato sódico, Na₂S₂O₃ = trisulfato sódico, NEt₃ = trietilamina, NH₄Cl = cloruro de amonio, KOH = hidróxido de potasio, P = grupo protector, Pd-C = paladio sobre carbón activado, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ = complejo de dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano, Pd(OAc)₂ = acetato de paladio (II), Pd(PPh₃)₄ = *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), R = cualquier grupo, ta = temperatura ambiente, S-FOS = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, TFA = trifluoroácido acético, THF = tetrahidrofurano, TMEDA = *N,N,N',N'*-tetrametiletilenediamina, ZnCl₂ = cloruro de cinc, X = halógeno.

Ejemplo 1

N-Metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



Se añadió cloruro de 3,5-bis-trifluorometilbenzoilo (36 mg, 0,13 mmol, RN CAS 1271-19-8) a una solución de metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amina (20 mg, 0,10 mmol) y DIPEA (40 μ l, 0,23 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se cargó directamente en una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc al 50 % en *n*-hexano para producir el producto deseado en forma de un sólido ceroso (23 mg, 41 %). EM (IEN): $m/z = 439,0 [M+H]^+$.

Intermedios

a) Metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amina

5 *N*-Boc-4-*o*-tolil-piridin-3-ilamina (45 mg, 0,158 mmol) en THF (0,5 ml) en una atmósfera de argón se trató con LAH en THF (1,0 M, 0,20 ml, 0,2 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriarse, Na₂SO₄ x 10 H₂O was carefully added y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después de lo cual se formó un sólido incoloro. El sólido se retiró por filtración y todos los extractos volátiles se evaporaron para producir el compuesto deseado en forma de un sólido (29 mg, 93 %).

b) *N*-Boc-4-*o*-tolil-piridin-3-ilamina

10 Se añadió di-*tert*-butildicarbonato (655 mg, 3,0 mmol, RN CAS 24424-99-5) a una solución de 4-*o*-tolil-piridin-3-ilamina (500 mg, 2,7 mmol), DMAP (66 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (05,7 ml, 3,3 mmol) en CH₂Cl₂ (14 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de evaporarse la mezcla de reacción a sequedad, el producto deseado se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 33-50 % en *n*-hexano) en forma de un sólido ceroso (360 mg, 42 %).

15

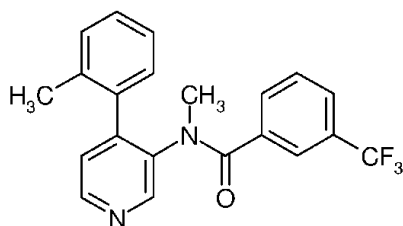
c) 4-*o*-Tolil-piridin-3-ilamina

20 Se añadió polvo de cinc (3,0 g, 46 mmol) a 3-nitro-4-*o*-tolil-piridina (1,35 g, 6,3 mmol) en ácido acético (32 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 90 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron de la mezcla de reacción por filtración. La evaporación de los extractos volátiles *al vacío* dio un sólido que se trituró con tolueno. La retirada de sólidos por filtración seguida de evaporación de extractos volátiles *al vacío* dio un aceite pesado. El producto 4-*o*-tolil-piridin-3-ilamina se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5 % CH₃OH en EtOAc (1,0 g, 86 %).

25

d) 3-Nitro-4-*o*-tolil-piridina

30 Se añadieron trifetilfosfina (2,10 g, 1,89 mmol) y carbonato de potasio (7,80 g, 56,7 mmol) a una suspensión de 4-cloro-3-nitropiridina (3,00 g, 18,9 mmol, RN CAS 13091-23-1) y ácido 2-tolilborónico (2,83 g, 20,8 mmol, RN CAS 16419-60-6) en dioxano agitándose en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración a través de celite y todos los extractos volátiles se retiraron *al vacío* dando como resultado un aceite pesado de color oscuro. El producto se aisló en forma de un aceite pesado por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 25-33 % en *n*-hexano) (1,75 g, 43 %).

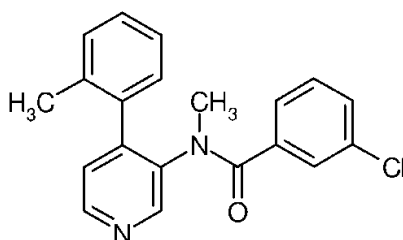
35 Ejemplo 2*N*-Metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida

40

45 Se añadió cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (30 mg, 0,14 mmol, RN CAS 2251-65-2) a una solución de metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amina (20 mg, 0,10 mmol, ejemplo 1, intermedio a) y DIPEA (30 µl, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se cargó directamente en una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc al 50 % en *n*-hexano para producir el producto deseado en forma de un sólido ceroso (17 mg, 46 %). EM (IEN): *m/z* = 371,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 3*N*-Metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-cloro-benzamida

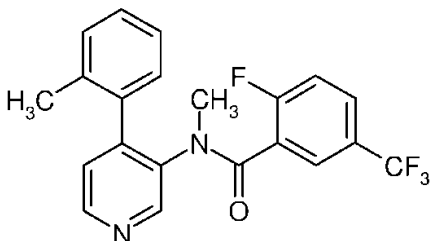
50



Se añadió cloruro de 3-clorobenzoilo (30 mg, 0,17 mmol, RN CAS 618-46-2) a una solución de metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amina (20 mg, 0,10 mmol, ejemplo 1, intermedio a) y DIPEA (30 μ l, 0,17 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se cargó directamente en una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc al 50 % en *n*-hexano para producir el producto del título en forma de un sólido ceroso (12 mg, 36 %). EM (IEN): $m/z = 337,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

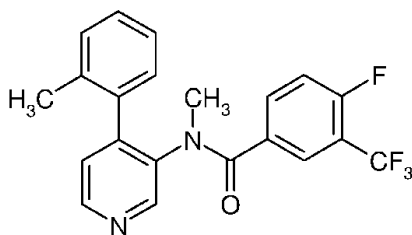
10 2-Fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



15 Se añadió cloruro de 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoilo (80 mg, 0,35 mmol, RN CAS 207981-46-2) a una solución de metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amina (35 mg, 0,18 mmol, ejemplo 1, intermedio a) y DIPEA (92 μ l, 0,53 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se cargó directamente en una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc al 50 % en *n*-hexano para producir el producto deseado en forma de un sólido ceroso (36 mg, 53 %). EM (IEN): $m/z = 389,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 5

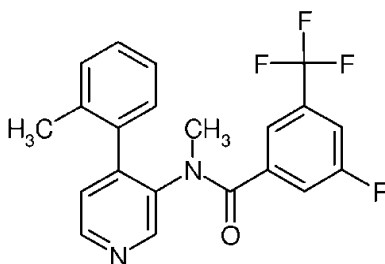
4-Fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



25 Se añadió cloruro de 4-fluoro-5-trifluorometilbenzoilo (80 mg, 0,35 mmol, RN CAS 67515-56-4) a una solución de metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amina (35 mg, 0,18 mmol, ejemplo 1, intermedio a) y DIPEA (92 μ l, 0,53 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se cargó directamente en una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc al 50 % en *n*-hexano para producir el producto deseado en forma de un sólido ceroso (33 mg, 48 %) EM (IEN): $m/z = 388,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6

35 3-Fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



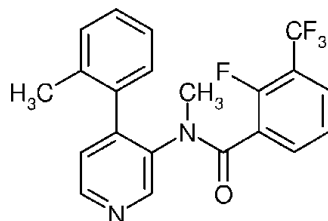
40 Se añadió cloruro de 3-fluoro-5-trifluorometilbenzoilo (92 mg, 0,41 mmol, RN CAS 171243-30-4) a una solución de metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amina (40 mg, 0,20 mmol, ejemplo 1, intermedio a) y DIPEA (70 μ l, 0,40 mmol) en THF (1 ml). Después de 2 h, se añadieron 25 μ l más de cloruro de acilo. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se filtró y se retiraron todos los extractos volátiles. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida

sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 33-50 % en n-hexano para producir el producto en forma de un sólido ceroso (45 mg, 57 %). EM (IEN): $m/z = 470,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 7

5

2-Fluoro-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida

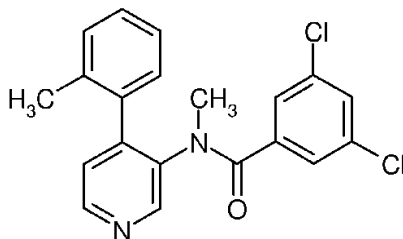


10 Se añadió cloruro de 2-fluoro-3-trifluorometilbenzoilo (92 mg, 0,41 mmol, RN CAS 208173-19-7) a una solución de metil-(4-o-tolil-piridin-3-il)-amina (40 mg, 0,20 mmol, ejemplo 1, intermedio a) y DIPEA (70 μ l, 0,40 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se filtró y se retiraron todos los extractos volátiles. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 33-50 % en n-hexano para producir el producto en forma de un sólido ceroso (65 mg, 83 %). EM (IEN): $m/z = 470,0 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 8

3,5-Dicloro-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-benzamida



20

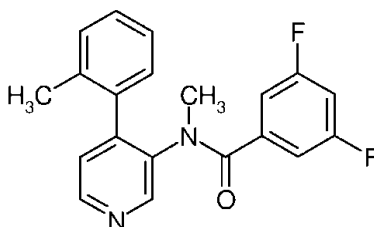
25 Se añadió cloruro de 3,5-diclorobenzoilo (85 mg, 0,40 mmol, RN CAS 2905-62-6) a una solución de metil-(4-o-tolil-piridin-3-il)-amina (40 mg, 0,20 mmol, ejemplo 1, intermedio a) y DIPEA (70 μ l, 0,40 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se filtró y se retiraron todos los extractos volátiles. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 33-50 % en n-hexano para producir el producto en forma de un sólido ceroso (65 mg, 87 %). EM (IEN): $m/z = 470,0 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 9

3,5-Difluoro-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-benzamida

30



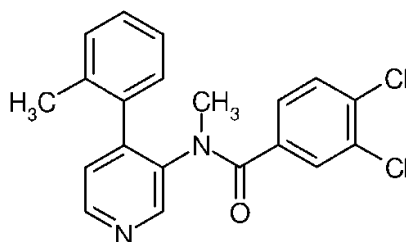
35 Se añadió cloruro de 3,5-difluorobenzoilo (50 mg, 0,28 mmol, RN CAS 129714-97-2) a una solución de metil-(4-o-tolil-piridin-3-il)-amina (45 mg, 0,23 mmol, ejemplo 1, intermedio a) y DIPEA (79 μ l, 0,45 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se cargó directamente en una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc al 50 % en n-hexano para producir el compuesto deseado en forma de un sólido ceroso (26 mg, 34 %). EM (IEN): $m/z = 339,1 [M+H]^+$.

35

Ejemplo 10

40

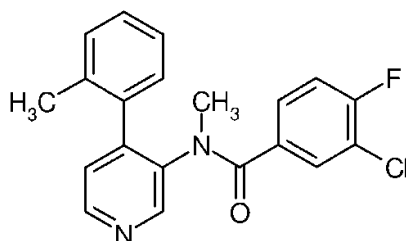
3,4-Dicloro-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-benzamida



5 Se añadió cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (60 mg, 0,29 mmol. RN CAS 2905-60-4) a una solución de metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amina (45 mg, 0,23 mmol. ejemplo 1, intermedio a) y DIPEA (79 μ l. 0,45 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se cargó directamente en una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc al 50 % en *n*-hexano para producir el producto en forma de un sólido ceroso (18 mg, 21 %). EM (IEN): $m/z = 371,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

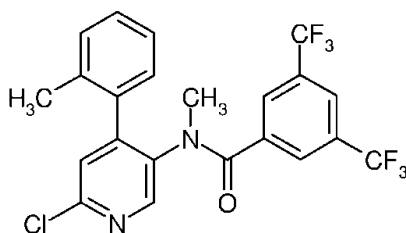
10 3-Cloro-4-fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida



15 Se añadió cloruro de 3-cloro-4-fluorobenzoilo (60 mg, 0,31 mmol. RN CAS 65055-17-6) a una solución de metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amina (45 mg, 0,23 mmol. ejemplo 1. intermedio a) y DIPEA (79 μ l. 0,45 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se cargó directamente en una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc al 50 % en *n*-hexano para producir el producto en forma de un sólido ceroso (23 mg, 29 %). EM (IEN): $m/z = 355,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 12

N-(6-Cloro-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

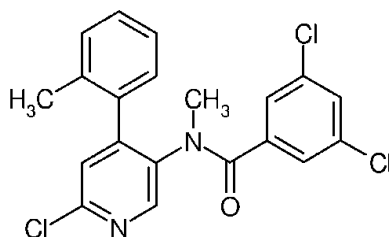


25 Se añadió cloruro de 3,5-bis-trifluorometilbenzoilo (76 mg, 0,28 mmol, RN CAS 1271-19-8) a una solución de 6-cloro-*N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (30 mg, 0,13 mmol, preparado como se ha descrito en el documento nº WO2005/002577) y DIPEA (50 μ l, 0,29 mmol) en THF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se filtró y se retiraron todos los extractos volátiles *al vacío*. El producto deseado se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 25 % en *n*-hexano) en forma de un sólido ceroso (48 mg, 79 %). EM (IEN): $m/z = 472,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Ejemplo 13

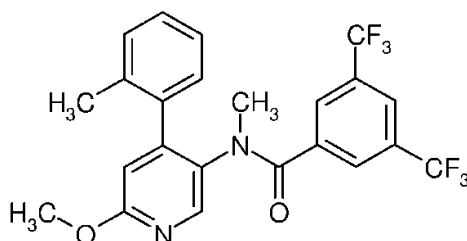
35 3,5-Dicloro-*N*-(6-cloro-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-benzamida



Se añadió cloruro de 3,5-diclorobenzilo (635 mg, 3,03 mmol, RN CAS 2905-62-6) a una solución de 6-cloro-*N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (470 mg, 2,02 mmol, preparado como se ha descrito en el documento n° WO2005/002577) y DIPEA (705 μ l, 4,04 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h después de que la mezcla de reacción se cargará directamente en una columna de gel de sílice. El compuesto del título se aisló por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25 % en *n*-hexano) en forma de un aceite espumoso (641 mg, 78 %). EM (IEN): $m/z = 404,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14

N-(6-Metoxi-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



Se añadió cloruro de 3,5-bis-trifluorometilbenzoilo (126 μ l, 0,69 mmol, RN CAS 1271-19-8) a una solución de 6-metoxi-*N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (105 mg, 0,46 mmol) y DIPEA (240 μ l, 1,38 mmol) en CH_2Cl_2 y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 20 % en *n*-hexano dio el producto del título en forma de una espuma incolora (161 mg, 76 %). EM (IEN): $m/z = 469,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

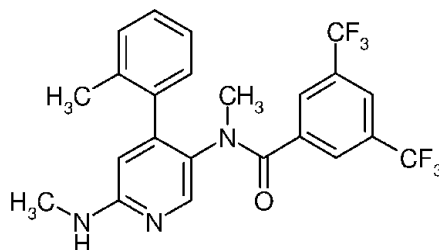
Intermedio

6-Metoxi-*N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina

Se calentó 6-cloro-*N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (150 mg, 0,645 mmol, preparado como se ha descrito en el documento n° WO2005/002577) en una solución de NaOH al 10 % en CH_3OH (300 mg NaOH en 3 ml CH_3OH) a 160 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso 6 M y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . La filtración seguida de la retirada de los extractos volátiles *al vacio* dio un aceite gomoso. El compuesto deseado se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % en *n*-hexano) en forma de un sólido ceroso de color blanco (115 mg, 78 %).

Ejemplo 15

N-Metil-N-(6-metilamino-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



Se agitó *N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-6-(2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamido)piridin-3-il)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (70 mg, 0,12 mmol) en CH_3OH (1,5 ml) con carbonato de potasio (75 mg, 0,54 mmol) durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se retiraron todos los extractos volátiles a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con agua y dos veces con salmuera. Las fases acuosas se volvieron a extraer dos veces con EtOAc y se lavaron con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración, seguida de la retirada

de los extractos volátiles a presión reducida dio un residuo ceroso. Se aisló *N*-metil-*N*-(6-metilamino-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida se aisló a partir de este residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50-67 % en *n*-hexano) en forma de una espuma de color blanco (40 mg. 69 %). EM (IEN): $m/z = 468,0 [M+H]^+$.

5

Intermedios

a) *N*-Metil-*N*-(4-*o*-tolil-6-(2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamido)piridin-3-il)-3,5-bis (trifluorometil)benzamida

10 Se trataron 2,2,2-trifluoro-*N*-metil-*N*-(5-(metilamino)-4-*o*-tolilpiridin-2-il)acetamida (46 mg. 0,14 mmol) y DIPEA (61 μ l. 0,35 mmol) en THF (1,5 ml) con cloruro de 3,5-*bis*-trifluorometilbenzoilo (51 μ l. 0,28 mmol. RN CAS 1271-19-8). Se añadió cloruro de 3,5-*bis*-trifluorobenzoilo (25 μ l, 0,14 mmol, RN CAS 1271-19-8) de nuevo a 90 min y 4 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 60 horas y después se evaporó a sequedad. A partir del residuo resultante, el producto *N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-6-(2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamido)piridin-3-il)-3,5-bis (trifluorometil)benzamida se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 33-50 % en *n*-hexano) en forma de una espuma (70 mg. 87 % durante dos etapas). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

b) 2,2,2-Trifluoro-*N*-metil-*N*-(5-(metilamino)-4-*o*-tolilpiridin-2-il)acetamida

20 Una solución de *N*2,*N*5-dimetil-4-*o*-tolilpiridin-2,5-diamina y DIPEA (94 μ l. 0,54 mmol) en CH_2Cl_2 , se trató con anhídrido trifluoroacético (55 μ l, 0,39 mmol, RN CAS 407-25-0). Después de agitarse durante 90 min la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 33-50 % en *n*-hexano) dio el compuesto deseado en forma de un sólido gomoso de color blanco (46 mg, a partir del material de partida 6-cloropiridina al 45 %) que fue lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa.

25

c) *N*2,*N*5-dimetil-4-*o*-tolilpiridin-2,5-diamina

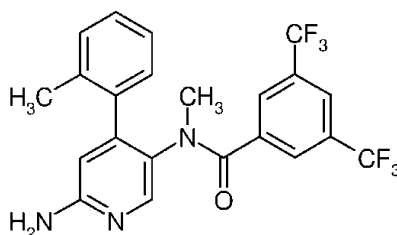
30 A una solución de 6-cloro-*N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (74 mg. 0,318 mmol. preparada como se ha descrito en el documento nº WO2005/002577). acetato de paladio (II) (7 mg, 0,031 mmol, RN CAS 3375-31-3) y @-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (60 mg, 0,96 mmol, RN CAS 76189-55-4) en tolueno (2,5 ml), se le añadió *tert*-butóxido sódico (92 mg. 0,96 mmol). Después de agitarse durante 5 min, se añadió metilamina (solución 2,0 M en THF, 400 μ l, 0,80 mmol, RN CAS 74-89-5) y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación por microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 33-50 % en *n*-hexano) dio el producto en forma de un aceite de color pardo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Ejemplo 16

N-(6-Amino-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

40



Se disolvieron *N*-(6-yodo-4-*o*-tolilpiridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (60 mg. 0,11 mmol), *tert*-butóxido sódico (31 mg, 0,32 mmol), acetato de paladio (2,4 mg, 0,011 mmol, RN CAS 3375-31-3) y BINAP (19,9 mg; 0,032 mmol, RN CAS 76189-55-4) en tolueno (4 ml) y se agitaron en una atmósfera de argón durante 10 min. Se añadió benzofenona imina (38 mg, 0,21 mmol, RN CAS 1013-88-3) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C mediante irradiación por microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se despresurizó y se añadieron 200 μ l de HCl acuoso 1 M. Después de agitarse durante 1 h, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. La filtración, seguida de la retirada de los extractos volátiles a presión reducida proporcionó un sólido de color pardo. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en *n*-hexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (17 mg. 35 %). EM (IEN): $m/z = 453,9 [M+H]^+$.

50

Intermedio

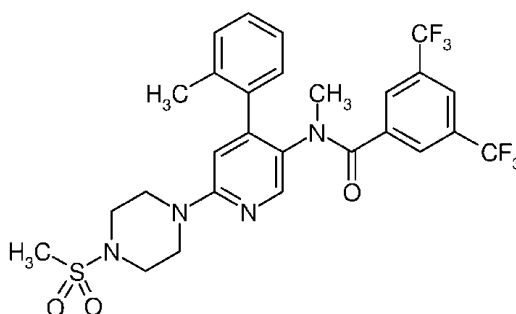
55

N-(6-Yodo-4-*o*-tolilpiridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

5 A *N*-(6-cloro-4-*o*-tolilpiridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (460 mg, 0,97 mmol, ejemplo 12) en acetona (3 ml) se le añadió yoduro sódico (1,17 g, 7,8 mmol) y ácido yodhídrico (170 μ l, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La acetona se evaporó y se añadió acetonitrilo (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo a reflujo. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . La filtración y la retirada de los extractos volátiles a presión reducida proporcionaron un sólido de color pardo. El compuesto deseado se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en *n*-hexano) en forma de un aceite de color ámbar (324 mg, 59 %).

10 Ejemplo 17

N-[6-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-*o*-tolil-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



15 Una solución de *N*-metil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (37 mg, 0,10 mmol) y DIPEA (50 μ l, 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 se trató con cloruro de 3,5-bis-trifluorometilbenzoilo (43 mg, 0,15 mmol, RN CAS 1271-19-8). Después de agitarse durante 1 h, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 50 % en *n*-hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (48 mg, 80 %). EM (IEN): $m/z = 601,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

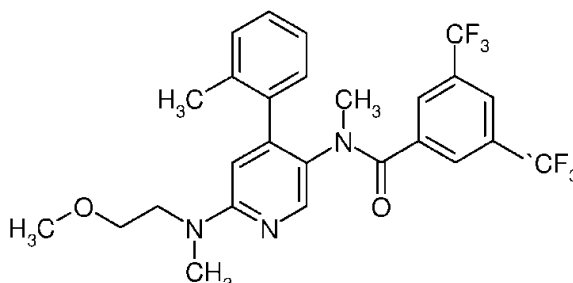
20 Intermedio

25 *N*-Metil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-4-*o*-tolilpiridin-3-amina

Se disolvieron 6-cloro-*N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (58 mg, 0,25 mmol, preparada como se ha descrito en el documento n° WO2005/002577), *tert*-butóxido sódico (72 mg, 0,75 mmol), acetato de paladio (5,6 mg, 0,025 mmol, RN CAS 3375-31-3) y BINAP (47 mg, 0,075 mmol, RN CAS 76189-55-4) en tolueno (3 ml) y se agitaron en una atmósfera de argón durante 10 minutos. Se añadió 1-(metilsulfonil)piperazina (82 mg, 0,5 mmol, RN CAS 55276-43-2) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C en irradiación por microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice (eluyó con EtOAc) para producir el compuesto deseado (39 mg, 43 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Ejemplo 18

N-(6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



40 Una solución de *N*2-(2-metoxietil)-*N*2,*N*5-dimetil-4-*o*-tolilpiridin-2,5-diamina (32 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (43 μ l, 0,25 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), se trató con cloruro de 3,5-bis-trifluorometilbenzoilo (46 mg, 0,17 mmol, RN CAS 1271-19-8). Después de agitarse durante 1 h, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 25 % en *n*-hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (19 mg, 33 %). EM (IEN): $m/z = 526,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

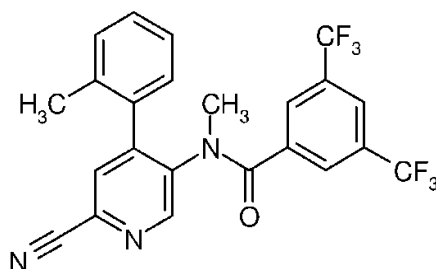
45 Intermedio

N2-(2-Metoxietil)-N2,N5-dimetil-4-o-tolipiridin-2,5-diamina

5 Se disolvieron 6-cloro-*N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (60 mg, 0,26 mmol, preparada como se ha descrito en el documento nº WO2005/002577), *terc*-butóxido sódico (74 mg, 0,77 mmol), acetato de paladio (5,8 mg, 0,026 mmol, RN CAS 3375-31-3) y BINAP (48 mg, 0,077 mmol, RN CAS 76189-55-4) en tolueno (3 ml) y se agitaron en una atmósfera de argón durante 10 minutos. Se añadió *N*-(2-Metoxietil)metilamina (46 mg, 0,52 mmol, RN CAS 38256-93-8) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C en irradiación por microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía directa en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para producir el producto en forma de un aceite de color pardo claro (36 mg, 49 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 19N-(6-Ciano-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

15

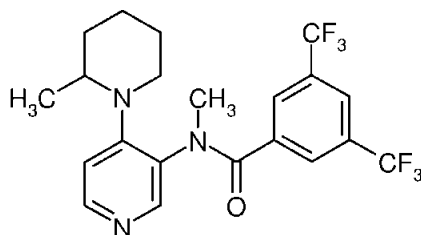


20 Una solución en agitación de *N*-(6-cloro-4-*o*-tolilpiridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (100 mg, 0,21 mmol, ejemplo 12), *tetraquis*-trifenilfosfina de paladio (0) (24 mg, 0,020 mmol, RN CAS 14221-01-3) y cianuro de cinc (31 mg, 0,26 mmol, RN CAS 557-21-1) en DMF (1,5 ml) se calentó a 100 °C durante 30 min, 120 °C durante 30 min y 150 °C durante 30 min por irradiación por microondas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua y una vez con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración seguida de la retirada de los extractos volátiles a presión reducida dieron el producto en bruto. El compuesto del título se aisló por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25 % en *n*-hexano) en forma de un aceite viscoso (7,5 mg, 8 %). EM (IEN): *m/z* = 463,9 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 20N-Metil-N-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,4']bipiridinil-3'-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

30



35 Se disolvió sal del ácido metil-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amina trifluoroacético en CH₂Cl₂ (2 ml) y se trató con DIPEA (100 µl, 0,59 mmol) y cloruro de 3,5-bis-trifluorometilbenzoilo (76 mg, 0,28 mmol, RN CAS 1271-19-8). La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y el producto del título (23 mg, 26 % durante dos etapas) se aisló por elución con EtOAc al 66 % en *n*-hexano. EM (IEN): *m/z* = 445,9 [M+H]⁺.

35

Intermedios40 a) Sal del ácido metil-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amina trifluoroacético

Se agitó éster *terc*-butílico del ácido metil-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,4']bipiridinil-3'-il)-carbámico (60 mg, 0,20 mmol) en una solución de TFA (300 µl) y CH₂Cl₂ (2 ml) durante 1 h, después de lo cual todos los extractos volátiles se retiraron a presión reducida. El compuesto resultante fue lo suficientemente puro para usarse directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

45 b) Éster *terc*-butílico del ácido metil-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,4']bipiridinil-3'-il)-carbámico

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,4']bipiridinil-3'-il)-carbámico en THF (5 ml) y se agitó en una atmósfera de argón. Se añadió NaH (24 mg, 0,98 mmol) y después de 10 min, se añadió yodometano (61 µl, 0,98 mmol). Después de agitarse durante 3 horas, se añadió NaH (12 mg, 0,49 mmol) y yodometano (30 µl,

50

0,49 mmol) de nuevo. Después de 1 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 . La filtración seguida de la retirada de los extractos volátiles dio el producto en bruto. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en n-hexano) dio el compuesto deseado (159 mg, 59 % durante dos etapas) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) Éster *terc*-butílico del ácido (2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-carbámico

Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (233 mg, 1,07 mmol, RN CAS 24424-99-5) a una solución en agitación de 2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-ilamina (170 mg, 0,89 mmol) y DMAP (33 mg, 0,27 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 . La filtración seguida de la retirada de los extractos volátiles dio el producto deseado en forma de una espuma que era lo suficientemente pura para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) 2-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-ilamina

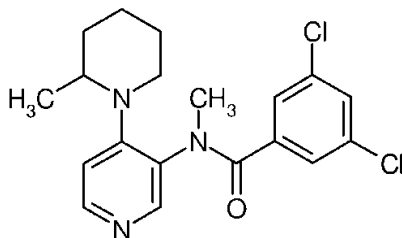
Se agitaron 2-metil-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinilo (650 mg, 2,94 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (156 mg, 0,15 mmol) en EtOH en 1 atmósfera de un gas de hidrógeno durante 16 horas. La filtración seguida de la retirada de los extractos volátiles a presión reducida dieron el compuesto del título (200 mg, 36 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

e) 2-Metil-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridina

Se calentaron 2-metilpiperidina (938 mg, 9,5 mmol, RN CAS 109-05-7) y 3-cloro-4-nitropiridina (750 mg, 4,73 mmol, RN CAS 13194-60-0) a 90 °C durante 1 h. La cromatografía de columna directa de la mezcla de reacción enfriada dio el producto en forma de un sólido de color amarillo (655 mg, 63 %). Este material fue lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 21

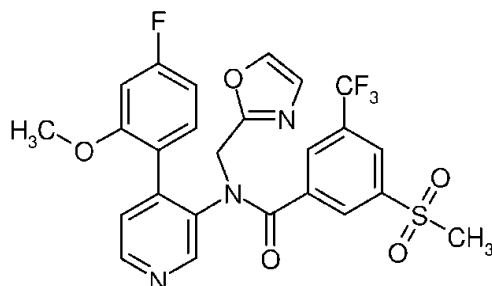
Sal clorhidrato de 3,5-dicloro-N-metil-N-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-benzamida



Se agitó éster *terc*-butílico del ácido metil-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-carbámico (60 mg, 0,20 mmol, ejemplo 20, intermedio b) en una solución de TFA (300 μl) y CH_2Cl_2 (2 ml) durante 1 h, después de lo cual todos los extractos volátiles se retiraron a presión reducida para dar la sal de metil-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-3'-il)-amina de TFA en bruto. La sal de TFA en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se trató con DIPEA (100 μl , 590 mmol) y cloruro de 3,5-diclorobenzoilo (54 mg, 0,26 mmol, RN CAS 2905-62-6). La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y la elución con EtOAc al 66 % en n-hexano dieron el producto del título (12 mg, 16 %). EM (IEN): $m/z = 378,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-oxazol-2-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-oxazol-2-ilmetil-amina y ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 144, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Las fracciones que contenían producto se agruparon y se evaporaron. El sólido de color rojo restante sólido se purificó por HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente de metanol: agua que contenía un ácido fórmico al 0,05 % (80 : 20 a 98 : 2). Espuma incolora (41 %). EM (IEN): m/z = 50,105 [M+H]⁺.

10 Intermedios

a) [4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-oxazol-2-ilmetil-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido [4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-oxazol-2-ilmetil-carbámico. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (86 %). EM (IEN): m/z = 300,115 [M+H]⁺.

20 b) Éster *terc*-butílico del ácido [4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-oxazol-2-ilmetil-carbámico

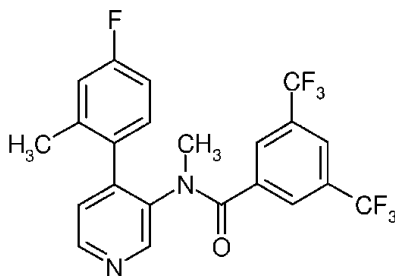
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-oxazol-2-ilmetil-carbámico y ácido 4-fluoro-2-metoxifenil-borónico (RN CAS 179899-07-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (70 %). EM (IEN): m/z = 400,167 [M+H]⁺.

25 c) Éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-oxazol-2-ilmetil-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y 2-clorometil-oxazol (RN CAS 185246-17-7). Aceite de color amarillo claro (93 %). EM (IEN): m/z = 402,031 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

35 N-[4-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



A una solución de 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metilpiridin-3-amina (47 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (57 μ l, 0,33 mmol) se le añadió cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (78 mg, 0,28 mmol, RN CAS 1271-19-8) en CH₂Cl₂ (2 ml). Después de agitarse durante 16 horas, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y la elución con EtOAc dieron el compuesto del título en forma de un aceite ceroso que se solidificó hasta tras un periodo de reposo (56 mg, 56 %). EM (IEN): m/z = 457,0 [M+H]⁺.

45 Intermedios

a) 4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-*N*-metilpiridin-3-amina

A una solución en agitación de *terc*-butilo 4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilcarbamato (230 mg, 0,76 mmol) en THF (5 ml) en una atmósfera de argón, se le añadió NaH (23,9 mg, 1 mmol). Después de 15 min, se añadió yodometano (62 μ l, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La filtración seguida de la retirada de los extractos volátiles a presión reducida dieron el producto *N*-metilado éster *terc*-butílico del ácido [4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbámico en forma de un aceite de color pardo claro. Este aceite se trató con HCl 4 M en dioxano durante 1 h. La retirada de los extractos volátiles dio un sólido oleoso que se suspendió en CH₂Cl₂ y se lavó una solución acuosa 1 M de K₂CO₃. La fase acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. La filtración seguida

de la retirada de los extractos volátiles dieron el producto deseado (113 mg, 69 %) que era lo suficientemente puro para la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) 4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se añadió DMAP (130 mg, 1,07 mmol) a una solución de 4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina (720 mg, 3,56 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,01 g, 4,63 mmol, RN CAS 24424-99-5) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, todos los extractos volátiles se retiraron a presión reducida y el compuesto del título se aisló por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en n-hexano) en forma de un sólido incoloro (268 mg, 25 %) que era lo suficientemente puro para la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) 4-(4-Fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina

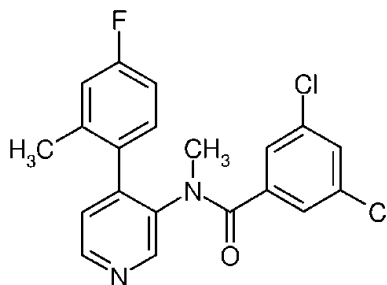
Se añadió en tres porciones polvo de cinc (4,37 g, 66,7 mmol) durante 15 min a 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-nitro-piridina (3,1 g, 13,3 mmol) en ácido acético (30 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante dos horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y todos los extractos volátiles se retiraron a presión reducida. El aceite resultante se suspendió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. La evaporación de los extractos volátiles a presión reducida dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) para producir el compuesto deseado (890 mg, 33 %). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) 4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3-nitropiridina

Una solución de 4-cloro-3-nitropiridina (2,4 g, 15,1 mmol, RN CAS 13091-23-1), ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (2,8 g, 18,2 mmol, RN CAS 139911-29-8), carbonato de potasio (6,28 g, 45,4 mmol) y *tetraquis-trifenilfosfina* de paladio (794 mg, 0,76 mmol, RN CAS 14221-01-3) en dioxano (75 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y todos los extractos volátiles se retiraron a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-33 % E en n-hexano) proporcionó 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-nitropiridina en forma de un sólido cristalino de color amarillo (3,2 g, 90 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 24

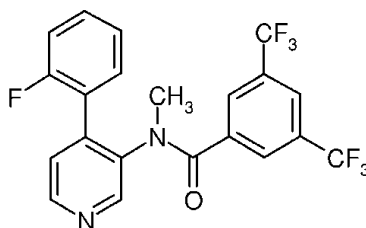
3,5-Dicloro-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-benzamida



A una solución de 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metilpiridin-3-amina (60 mg, 0,28 mmol, ejemplo 23, intermedio a) y DIPEA (97 µl, 0,56 mmol), se le añadió cloruro de 3,5-diclorobenzilo (87 mg, 0,42 mmol, RN CAS 2905-62-6) en CH₂Cl₂ (2 ml). Después de agitarse durante 16 horas, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y la elución con EtOAc dio el compuesto del título (43 mg, 40 %). EM (IEN): m/z = 388,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

N-[4-(2-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



Una solución de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (120 mg, 0,281 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (472 mg, 0,337 mmol, RN CAS 1993-03-9) y K₂CO₃ (155 mg, 1,124 mmol) en una mezcla de agua: etanol: tolueno (10 ml; 0,5 : 1 : 3) se desgasificó vigorosamente durante 30 min a 25 °C en una atmósfera de argón en un tubo sellado herméticamente. Después se añadió Pd(PPh₃)₄ (32,5 mg, 0,0281 mmol, RN CAS 14221-01-3) a la mezcla y se continuó desgasificando durante otros 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 90-100 °C durante 14 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el residuo se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se evaporaron *al vacío* y el residuo resultante se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Por tanto, el residuo en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (69 %). EM (IEN): *m/z* = 443,2 [M+H]⁺.

Intermedios

a) *N*-(4-Bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

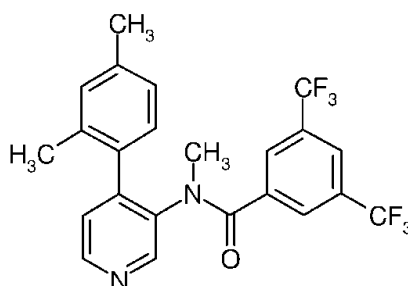
A una solución de (4-bromo-piridin-3-il)-metil-amina (1 g, 5,376 mmol) en THF (8 ml), se le añadió gota a gota LiHMDS (solución 1 M en THF, 10,7 ml, 10,7 mmol, RN CAS 4039-32-1) a -78 °C, y se agitó durante 15 minutos antes de que se añadiese cloruro de 3,5-bis-trifluorometil-benzoilo (1,5 ml, 8,06 mmol, RN CAS 785-56-8) a la mezcla de reacción. Después de agitarse a -78 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se diluyó con EtOAc (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en *n*-hexano) para proporcionar el compuesto del título. Sólido de color amarillo pálido (985 mg, 43 %). EM (IEN): *m/z* = 427,2 [M+H]⁺.

b) (4-Bromo-piridin-3-il)-metil-amina

Una mezcla de 4-bromo-piridin-3-ilamina (2 g, 11,56 mmol, RN CAS 239137-39-4) en ortoformiato de trimetilo (19 ml, 173,4 mmol, RN CAS 149-73-5) y una cantidad catalítica de TFA (1 gota) se calentó a reflujo durante 2 horas. Los extractos volátiles se retiraron *al vacío*, el material de color pardo oscuro resultante se disolvió en THF (40 ml), se trató en porciones con LiAlH₄ (440 mg, 11,56 mmol) a 0 °C y después se dejó agitando a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 ml), se filtró a través de un lecho de celite, y el residuo se lavó adicionalmente con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre alumina (EtOAc al 10 % en *n*-hexano) para proporcionar el compuesto del título. Aceite de color amarillo claro (875 mg, 40 %). EM (IEN): *m/z* = 187,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

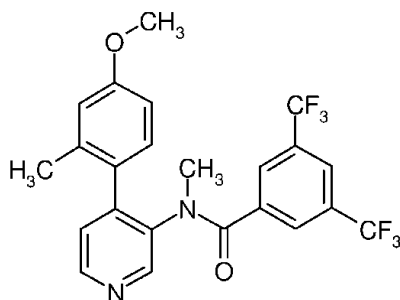
N-[4-(2,4-Dimetil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2,4-dimetilbencenoborónico (RN CAS 55499-44-0). Sólido incoloro (52 %). EM (IEN): *m/z* = 453,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

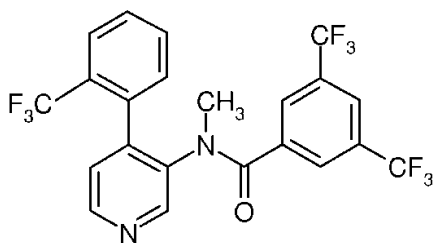
N-[4-(4-Metoxi-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico (RN CAS 208399-66-0). Sólido pegajoso de color amarillo pálido (67 %). EM (IEN): $m/z = 469,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 28

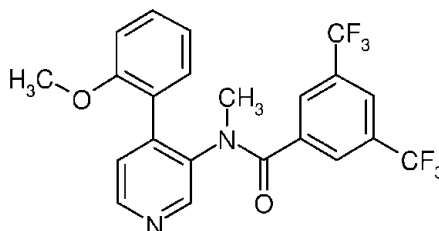
10 *N*-Metil-3,5-bis-trifluorometil-*N*-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-trifluorometilfenilborónico (RN CAS 1423-27-4). Sólido de color blancuzco (60 %). EM (IEN): $m/z = 493,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 29

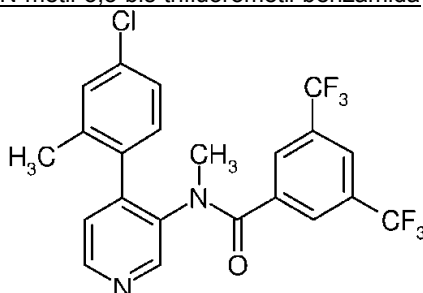
20 *N*-[4-(2-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-metoxifenilborónico (RN CAS 5720-06-9). Sólido de color blancuzco (45 %). EM (IEN): $m/z = 455,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 30

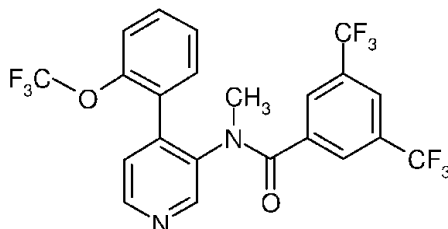
30 *N*-[4-(4-Cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico (RN CAS 209919-30-2). Sólido de color blancuzco (27 %). EM (IEN): $m/z = 472,8 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 31

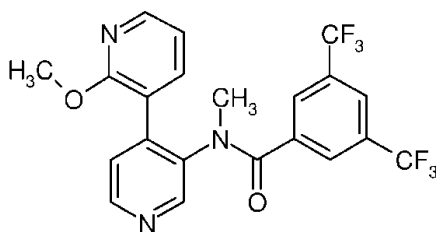
N-Metil-*N*-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-(trifluorometoxi)fenilborónico (RN CAS 175676-65-0). Sólido de color blancuzco (34 %). EM (IEN): $m/z = 509,4 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 32

N-2-Metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-metoxi-3-piridinilo borónico (RN CAS 163105-90-6) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido incoloro (23 %). EM (IEN): $m/z = 455,8 [M+H]^+$.

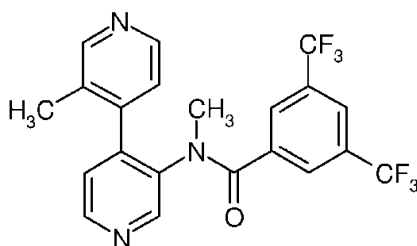
25 Ejemplo 33

N-Metil-*N*-(2-metil-[3,4']bipiridinil-3'-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-metilpiridin-3-borónico (RN CAS 899436-71-6) y usando DMF como disolvente para la reacción. Líquido pegajoso de color amarillo (11 %). EM (IEN): $m/z = 439,8 [M+H]^+$.

35 Ejemplo 34

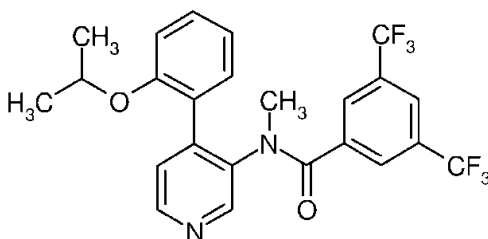
40 *N*-Metil-*N*-(3'-metil-[4,4']bipiridinil-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 3-metilpiridin-4-borónico (RN CAS 894808-72-1) y usando DMF como disolvente para la reacción. Sólido incoloro (13 %). EM (IEN): $m/z = 440,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 35

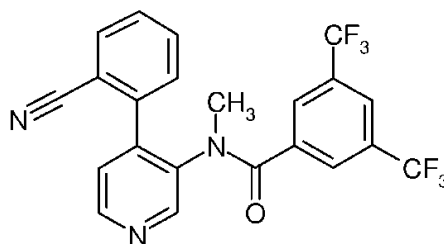
10 *N*-[4-(2-Isopropoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-isopropoxifenilborónico (RN CAS 138008-97-6). Sólido de color negro (25 %). EM (IEN): $m/z = 483,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 36

20 *N*-[4-(2-Ciano-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida y ácido 2-cianofenilborónico (RN CAS 138642-62-3) y usando DMF como disolvente para la reacción. Sólido de color blancuzco (21 %). EM (IEN): $m/z = 450,0 [M+H]^+$.

Intermedios

30 a) *N*-(4-Yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, intermedio a, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina y cloruro de 3,5-bis-trifluorometil-benzoilo (RN CAS 785-56-8). Líquido de color amarillo pálido (15 %). EM (IEN): $m/z = 475 [M+H]^+$.

b) (4-Yodo-piridin-3-il)-metil-amina

40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, intermedio b, a partir de 4-yodo-piridin-3-ilamina. Aceite de color pardo (22 %) que era lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa.

c) 4-Yodo-piridin-3-ilamina

Una solución de *N*-(4-yodo-piridin-3-il)-2,2-dimetil-propionamida (6 g, 19,73 mmol) en HCl acuoso 3 M (50 ml), se calentó a 100 °C durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se lavó con EtOAc. Después de la refrigeración el pH de la fase acuosa se ajustó a pH 9 usando Na₂CO₃ sólido y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron *al vacío* para proporcionar 4-yodo-piridin-3-ilamina (3,2 g en bruto, 73 %) en forma de un sólido pegajoso de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) *N*-(4-Yodo-piridin-3-il)-2,2-dimetil-propionamida

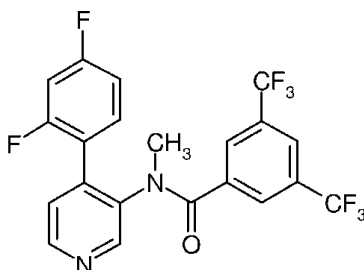
A una solución de 2,2-dimetil-*N*-piridin-3-il-propionamida (7 g, 39,32 mmol) en THF (50 ml), se le añadió TMEDA (20 ml, RN CAS 110-18-9) a 25 °C. La mezcla se enfrió a -70 °C. Se añadió *n*-butilitio (66 ml, solución 1,6 M en *n*-hexano, RN CAS 109-72-8) en un periodo de 30 min en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó agitar a -15 °C durante 1 h, seguido de 1 h más a 0 °C. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -70 °C, después se añadió lentamente una solución de yodo (29,2 g, 115,1 mmol) en THF (120 ml) durante 1 h, y la mezcla resultante se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se añadieron agua y solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ a la mezcla y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % en *n*-hexano) para dar el compuesto del título. Sólido de color amarillo pálido (800 mg, 37 %). EM (IEN): *m/z* = 305,4 [M+H]⁺.

e) 2,2-Dimetil-*N*-piridin-3-il-propionamida

A una solución de piridin-3-ilamina (20 g, 212,49 mmol, RN CAS 462-08-8) en una mezcla de THF : Et₂O (175 ml; 2,5 : 1 v/v), se le añadió lentamente una solución de cloruro de pivaloilo (26 ml, 212,5 mmol, RN CAS 3282-30-2) en THF (50 ml) y Et₃N (44 ml, 318,7 mmol) a 0 °C y se dejó agitando a esa temperatura durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó *al vacío*. La torta de filtro en bruto se lavó con *n*-hexano para producir el compuesto del título. Sólido cristalino incoloro (32 g, 85 %). EM (IEN): *m/z* = 179,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

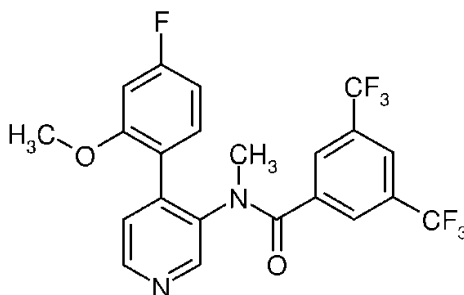
N-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (RN CAS 144025-03-6) y usando DMF como un disolvente de reacción. Sólido de color blancuzco (60 %). EM (IEN): *m/z* = 461,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



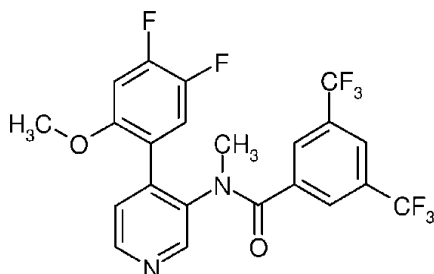
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido

4-fluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 179899-07-1) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido de color blanquizco (38 %). EM (IEN): $m/z = 473,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 39

5

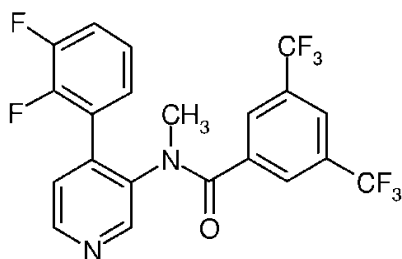
N-[4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 4,5-difluoro-2-metoxi fenilborónico (RN CAS 870777-32-5) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido de color blanquizco (27 %). EM (IEN): $m/z = 491,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 40

N-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

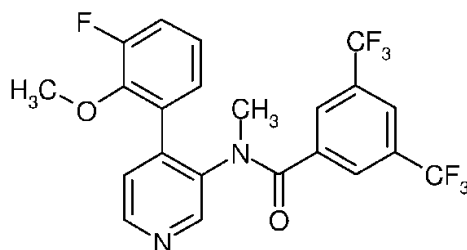


20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2,3-difluorofenilborónico (RN CAS 121219-16-7) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido de color blanquizco (14 %). EM (IEN): $m/z = 461,2 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 41

N-[4-(3-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



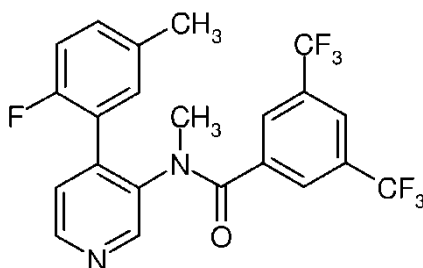
30

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 3-fluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 762287-59-2) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido de color blanquizco (27 %). EM (IEN): $m/z = 473,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 42

N-[4-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

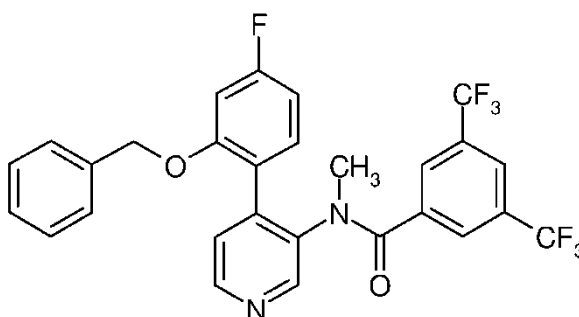
40



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25. intermedio a) y ácido 2-fluoro-5-metilfenilborónico (RN CAS 166328-16-1) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido de color amarillo pálido(26 %). EM (IEN): $m/z = 457,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 43

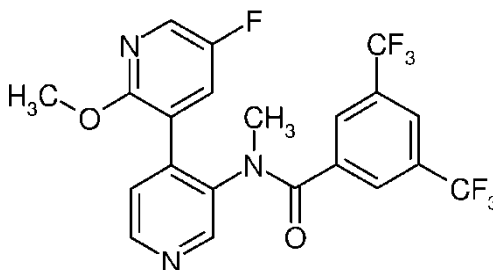
10 *N*-[4-(2-Benciloxi-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25. intermedio a) y ácido 2-benciloxi-4-fluorofenilborónico (RN CAS 848779-87-3) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido de color blancuzco (29 %). EM (IEN): $m/z = 549,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 44

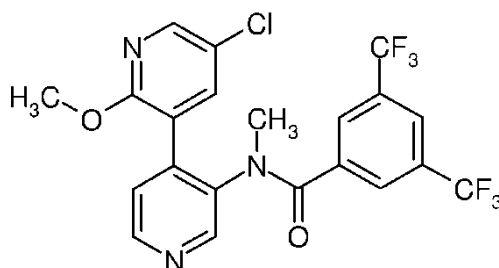
20 *N*-(5-Fluoro-2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 5-fluoro-2-metoxipiridin-3-borónico (RN CAS 957120-32-0) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido de color blancuzco (27 %). EM (IEN): $m/z = 474,1 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 45

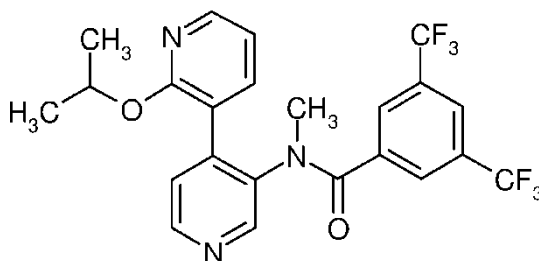
N-(5-Cloro-2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 5-cloro-2-metoxipiridin-3-borónico (RN CAS 943153-22-8) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido de color blanuzco (28 %). EM (IEN): $m/z = 490,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 46

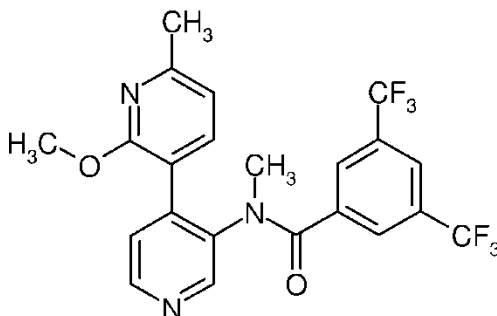
10 *N*-(2-Isopropoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y pinacol éster del ácido 2-isopropoxipiridin-3-borónico (RN CAS 848243-25-4) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido de color blanuzco (13 %). EM (IEN): $m/z = 483,8 [M+H]^+$.

Ejemplo 47

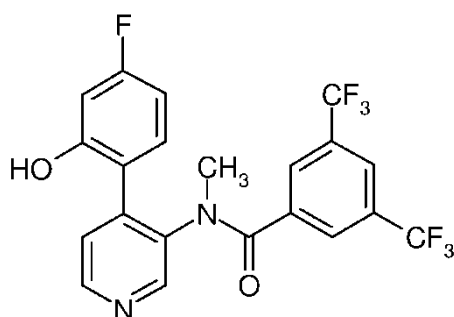
20 *N*-(2-Metoxi-6-metil-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-metoxi-6-metilpiridin-3-borónico (RN CAS 1000802-75-4) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido de color blanuzco (42 %). EM (IEN): $m/z = 469,8 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 48

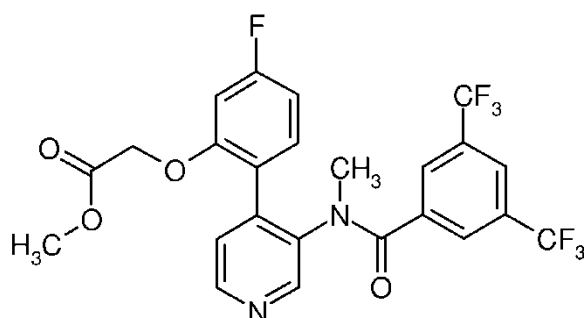
N-[4-(4-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



Una solución de *N*-[4-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida (65 mg, 0,118 mmol, ejemplo 43) en MeOH (10 ml) se purgó con argón durante 20 minutos antes de que se añadiese Pd al 10 %-C (10 mg). La mezcla de reacción resultante se hidrogenó en un globo de presión de hidrógeno a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el residuo se lavó adicionalmente con EtOAc. El filtrado combinado se concentró *al vacío*, y el material en bruto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 25-35 % en *n*-hexano) para dar 45 mg del compuesto deseado. Sólido de color blancuzco (60 %). EM (IEN): $m/z = 459,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 49

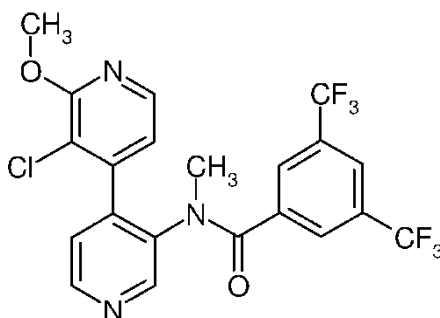
Éster metílico del ácido (2-(3-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il)-5-fluoro-fenoxi)-acético



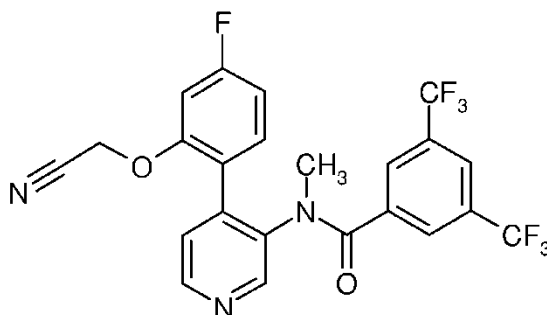
A una solución de *N*-[4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida (150 mg, 0,327 mmol, ejemplo 48) en DMF (5 ml), se le añadió K_2CO_3 (90 mg, 0,654 mmol) y cloroacetato de metilo (0,06 ml, 0,654 mmol, RN CAS 96-34-4) a 25 °C y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron se evaporaron *al vacío*. El material en bruto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 % EtOAc en *n*-hexano) para dar 100 mg del compuesto del título. Sólido de color amarillo pálido(58 %). EM (IEN): $m/z = 531,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 50

N-[3'-(3'-Cloro-2'-metoxi-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



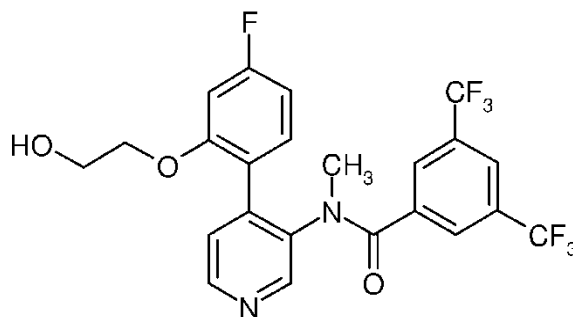
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-[4-(bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 3-cloro-2-metoxipiridin-4-borónico (RN CAS 957060-88-7) y usando DMF como disolvente. Sólido pegajoso de color amarillo (11 %). EM (IEN): $m/z = 489,9 [M+H]^+$.

Ejemplo 51N-[4-(2-Cianometoxi-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 49, a partir de N-[4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 48) y bromoacetnitrilo (RN CAS 590-17-0). Sólido de color amarillo (32 %). EM (IEN): $m/z = 497,8 [M+H]^+$.

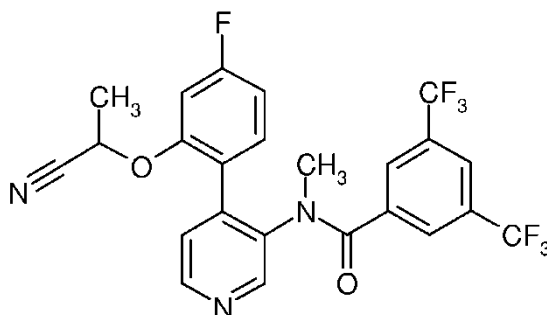
10

Ejemplo 52N-[4-[4-Fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

15

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 49, a partir de N-[4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 48) y 2-cloroetanol (RN CAS 107-07-3). Sólido de color blancuzco (62 %). EM (IEN): $m/z = 502,9 [M+H]^+$.

20

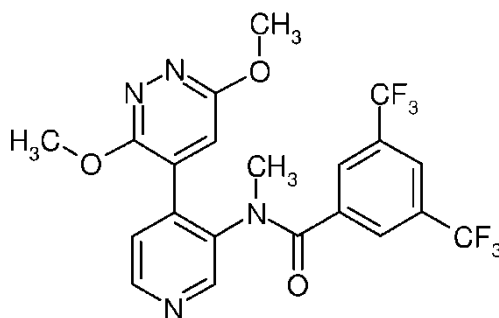
Ejemplo 53N-[4-[2-(Ciano-metil-metoxi)-4-fluoro-fenil]-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

25

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 49, a partir de N-[4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 48) y 2-bromopropionitrilo (RN CAS 19481-82-4). Sólido de color blancuzco (74 %). EM (IEN): $m/z = 512,0 [M+H]^+$.

30

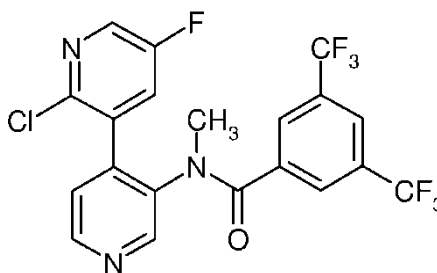
Ejemplo 54N-[4-(3,6-Dimetoxi-piridazin-4-il)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



Una solución de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) (200 mg, 0,468 mmol), ácido 3,6-dimetoxilpiridazin-4-borónico (129 mg, 0,702 mmol, RN CAS 1015480-87-1) y K_2CO_3 (194 mg, 1,404 mmol) en DMF (6 ml) en un tubo cerrado herméticamente se desgasificó con argón durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadieron S-FOS (96 mg, 0,234 mmol, RN CAS 657408-07-6) y $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0,046 mmol), se desgasificó durante 15 minutos más y se calentó a 90 °C durante 1 h en un microondas. El trabajo y la purificación como se ha descrito en el ejemplo 25 produjo 15 mg del compuesto del título. Sólido de color blancuzco (7 %). EM (IEN): $m/z = 487,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 55

N-(2-Cloro-5-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



A una solución de (2-cloro-5-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-il)-metil-amina (80 mg, 0,34 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), se le añadieron Et_3N (0,187 ml, 1,35 mmol) y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)-benzoilo (0,061 ml, 0,34 mmol, RN CAS 1271-19-8) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 horas a 25 °C. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml), la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x20 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó usando HPLC preparativa. Sólido de color blancuzco (22 mg, 14 %). EM (IEN): $m/z = 478,4 [M+H]^+$.

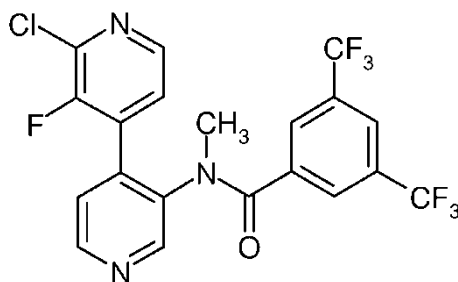
Intermedio

(2-Cloro-5-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-il)-metil-amina

A una solución de 2-cloro-5-fluoro-3-yodo-piridina (100 mg, 0,388 mmol, RN CAS 884494-33-1) en THF (3 ml), se le añadió $iPrMgCl$ (2 M solución en THF, 0,194 ml, 0,388 mmol, RN CAS 1068-55-9) a -20 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió una solución recién preparada de $ZnCl_2$ (solución 1 M en THF; 1,55 ml, 1,55 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 1,5 horas para dar el reactivo de cinc correspondiente. Después se añadió una solución de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (91 mg, 0,388 mmol, ejemplo 36, intermedio b) en THF (2 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (22,44 mg, 0,019 mmol) a esta solución y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vertió en una solución al 10 % de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se evaporaron *al vacío* para proporcionar el compuesto deseado (72 mg, 78 %) en forma de un sólido pegajoso de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN): $m/z = 238,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 56

N-(2'-Cloro-3'-fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 55, a partir de (2'-cloro-3'-fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-metil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color blancuzco (12 %). EM (IEN): $m/z = 478,0$ $[M+H]^+$.

Intermedio

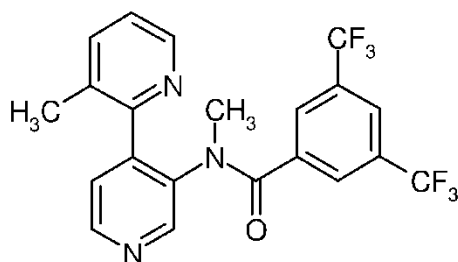
10 (2'-Cloro-3'-fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-metil-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 55, intermedio, a partir de 2-cloro-3-fluoro-4-yodo-piridina (RN CAS 148639-07-0) y (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 36. intermedio b). Sólido pegajoso de color pardo (86 %). EM (IEN): $m/z = 238,0$ $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 57

N-Metil-N-(3-metil-[2,4']bipiridinil-3'-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



20

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 55, a partir de metil-(3-metil-[2,4']bipiridinil-3'-il)-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color blancuzco (20 %). EM (IEN): $m/z = 440,4$ $[M+H]^+$.

25

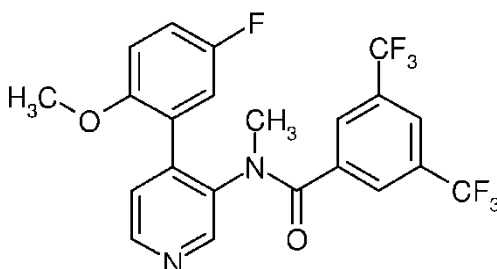
Intermedio

Metil-(3-metil-[2,4']bipiridinil-3'-il)-amina

30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 55. Intermedio, a partir de bromuro de 3-metil-2-piridilcinc (RN CAS 308795-91-7) y (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 36. intermedio b). Sólido pegajoso de color amarillo claro (93 %). EM (IEN): $m/z = 200,3$ $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 58

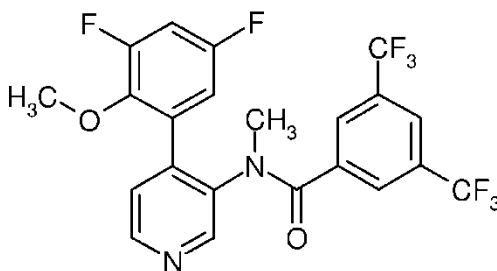
N-[4-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



A una solución de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (100 mg, 0,23 mmol, ejemplo 25, intermedio a) y ácido 5-fluoro-2-metoxibencenoborónico (RN CAS 179897-94-0) (59,7 mg, 0,35 mmol) en DMF seca (3 ml), se le añadió carbonato de potasio (129,4 mg, 0,94 mmol) a 25 °C en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min. Después se añadió Pd(PPh₃)₄ (27,05 mg, 0,023 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La masa de reacción se enfrió a 25 °C, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa. Sólido de color blanquizco (55 mg, 50 %). EM (IEN): *m/z* = 473,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 59

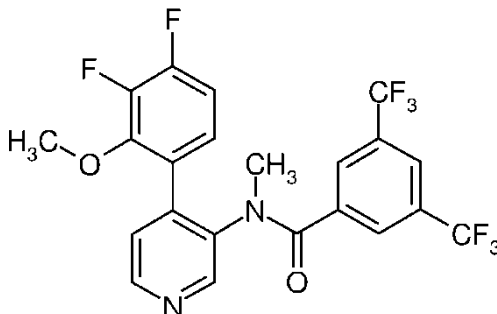
N-[4-(3,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 58, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-metoxi-3,5-difluorofenilborónico (RN CAS 737000-76-9) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color blanquizco (49 %). EM (IEN): *m/z* = 491,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

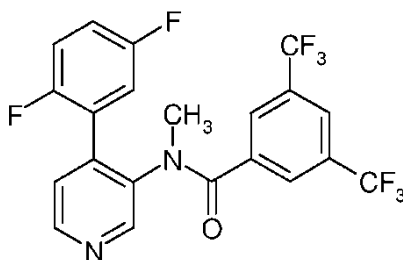
N-[4-(3,4-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 58, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-metoxi-3,4-difluorofenilborónico (RN CAS 905583-06-4) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color blanquizco (49 %). EM (IEN): *m/z* = 491,1 [M+H]⁺.

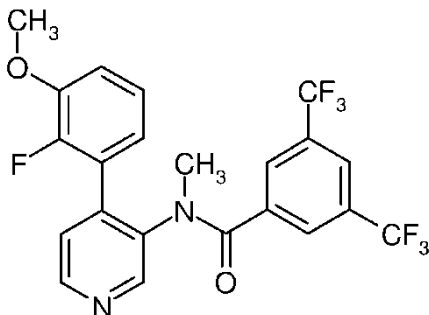
Ejemplo 61

N-[4-(2,5-Difluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 58, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2,5-difluorofenil-borónico (RN CAS 193353-34-3) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color blancuzco (36 %). EM (IEN): $m/z = 461,2 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 62*N*-[4-(2-Fluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

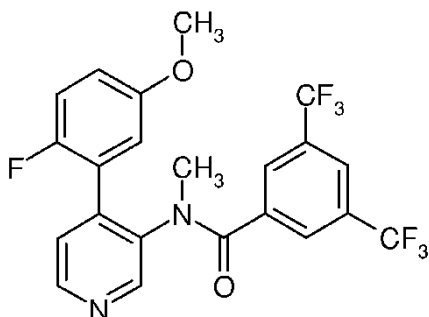
10

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 58, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-fluoro-3-metoxi-fenilborónico (RN CAS 352303-67-4) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color blancuzco (42 %). EM (IEN): $m/z = 472,8 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 63*N*-[4-(2-Fluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

20

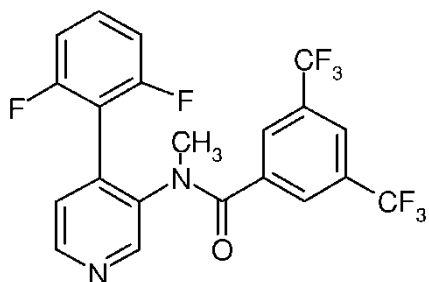


25

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 58, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-fluoro-5-metoxi-fenilborónico (RN CAS 406482-19-7) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color blancuzco (45 %). EM (IEN): $m/z = 473,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 64

30

N-[4-(2,6-Difluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

35

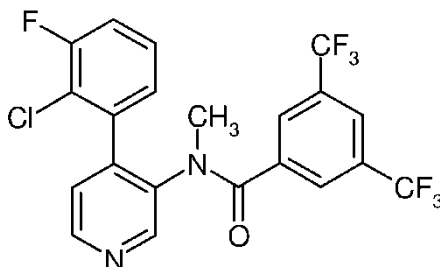
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 58, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido

2,6-difluorofenil-borónico (RN CAS 162101-25-9) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color blancuzco (16 %). EM (IEN): $m/z = 461,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 65

5

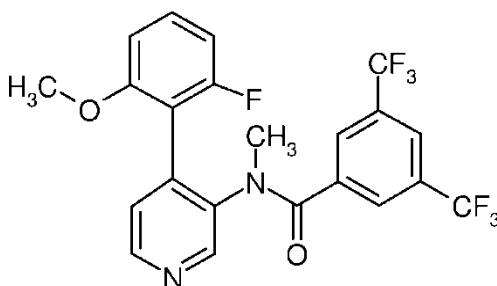
N-[4-(2-Cloro-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 58, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-cloro-3-fluoro-benzenoborónico (RN CAS 871329-52-1) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido pegajoso de color blancuzco (36 %). EM (IEN): $m/z = 477,2 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 66

N-[4-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

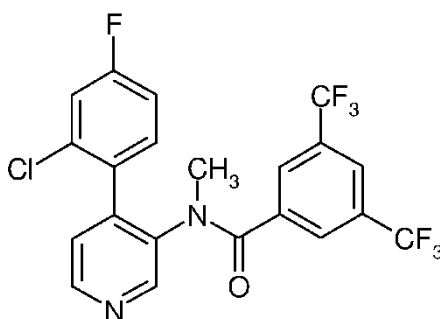


20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 58, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-fluoro-6-metoxi-fenilborónico (RN CAS 78495-63-3) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color blancuzco (36 %). EM (IEN): $m/z = 473,2 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 67

N-[4-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

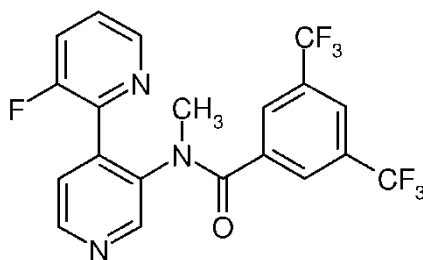


30

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 58, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 2-cloro-4-fluorofenil-borónico (RN CAS 313545-72-1) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido pegajoso de color pardo (33 %). EM (IEN): $m/z = 476,8 [M+H]^+$.

35

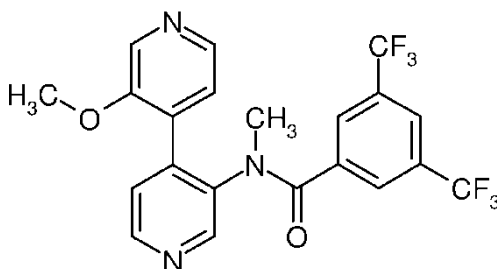
Ejemplo 68

N-(3-Fluoro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 55, a partir de (3-fluoro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-metil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo (13 %). EM (IEN): $m/z = 444,4 [M+H]^+$.

10 Intermedio(3-Fluoro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-metil-amina

15 A una solución de compuesto (4-bromo-piridin-3-il)-metil-amina (50 mg. 0,267 mmol. ejemplo 25. intermedio b) y pinacol éster del ácido 3-fluoropiridin-2-borónico (Milestone Pharmtech LLC) (89,4 mg. 0,4 mmol) disuelta en DMF seca (3 ml) en un tubo cerrado herméticamente, se le añadió carbonato de cesio (348,4 mg. 1,07 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min. Después, se añadieron Pd(OAc)₂ (9,38 mg, 0,013 mmol), dppf (1,48 mg. 0,0026 mmol) y CuCl (26,46 mg. 0,27 mmol) a la mezcla de reacción y se purgó de nuevo con nitrógeno durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua. se secó sobre sulfato sódico, se evaporó para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (50 mg. 92 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN): $m/z = 204,2 [M+H]^+$.

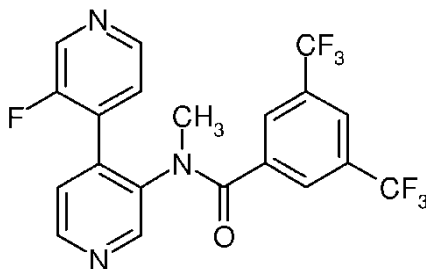
25 Ejemplo 69N-(3'-Metoxi-[4,4']bipiridinil-3-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 55, a partir de (3'-metoxi-[4,4']bipiridinil-3-il)-metil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color blancuzco (24 %). EM (IEN): $m/z = 456,2 [M+H]^+$.

35 Intermedio(3'-Metoxi-[4,4']bipiridinil-3-il)-metil-amina

40 A una solución de (4-bromo-piridin-3-il)-metil-amina (50 mg. 0,267 mmol. ejemplo 25. intermedio b) y ácido 3-metoxipiridin-4-borónico (RN CAS 1008506-24-8) (61,35 mg, 0,4 mmol) en DMF seca (3 ml) en un tubo cerrado herméticamente, se le añadió carbonato de potasio (2,14 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (30,89 mg, 0,03 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se secó, se evaporó para conseguir el compuesto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Sólido de color pardo (55 mg, 95 %). EM (IEN): $m/z = 216,2 [M+H]^+$.

45 Ejemplo 70

N-(3'-Fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 55, a partir de (3'-fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-metil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando HPLC preparativa para la purificación cromatográfica. Sólido de color blancuzco (5 %). EM (IEN): $m/z = 444,4 [M+H]^+$.

Intermedio

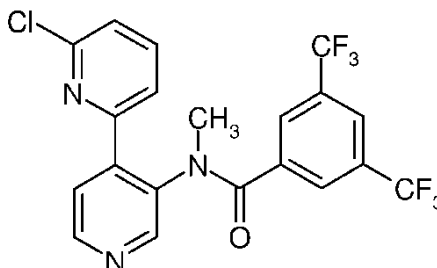
10

(3'-Fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-metil-amina

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 69, intermedio, a partir de (4-bromopiridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 25, intermedio b) y ácido 3-fluoropiridin-4-borónico (RN CAS 458532-97-3). Sólido de color pardo (92 %). EM (IEN): $m/z = 204,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 71

20

N-(6-Cloro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 55, a partir de (6-cloro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-metil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando HPLC preparativa para la purificación. Sólido pegajoso de color blancuzco (20 %). EM (IEN): $m/z = 460,2 [M+H]^+$.

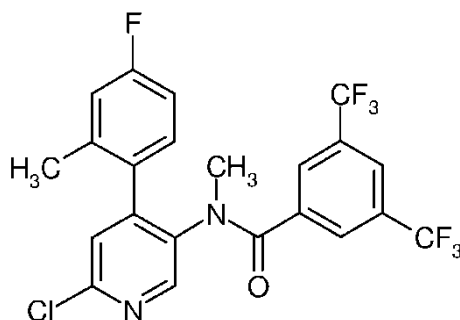
Intermedio

30

(6-Cloro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-metil-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 68, intermedio, a partir de (4-bromopiridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 25, intermedio b) y ácido 6-cloropiridin-2-borónico (RN CAS 652148-90-8). Sólido pegajoso de color pardo (90 %). EM (IEN): $m/z = 220,0 [M+H]^+$.

35 Ejemplo 72N-[6-Cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



5 A una solución de *N*-(6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (200 mg. 393 μ mol) en DME (4 ml) en una atmósfera de argón, se le añadió ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (66,6 mg. 433 μ mol. RN CAS 39911-29-8) y una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadieron acetato de Pd (II) (4,41 mg. 19,7 μ mol) y trifenilfosfina (10,3 mg. 39,3 μ mol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 (30 ml) y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion. Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido incoloro (157 mg. 81,3 %). EM (TurboSpray): $m/z = 491,075 [M+H]^+$.

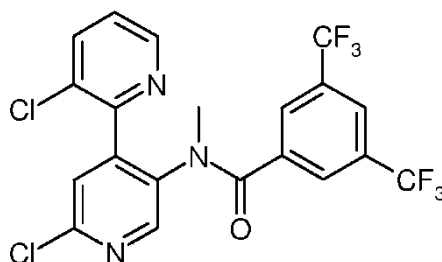
15 Intermedio

N-(6-Cloro-4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

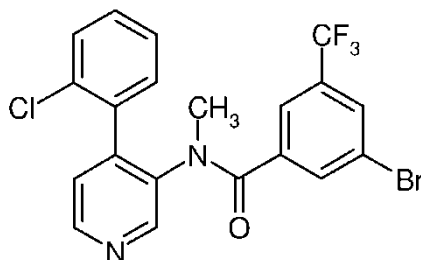
20 A una solución de (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (300 mg. 1,12 mmol preparada de acuerdo con el documento nº WO2006013050) en THF (3 ml), se le añadió gota a gota a -78 °C bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en THF, 1,17 ml. 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después, se añadió cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (340 mg. 1,23 mmol. RN CAS 1271-19-8) a -78 °C y la reacción se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora más y después se vertió en 30 ml de H_2O y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 70 : 30). Sólido incoloro (328 mg. 57,7 %). EM (TurboSpray): $m/z = 508,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 73

30 *N*-(3,6'-Dicloro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

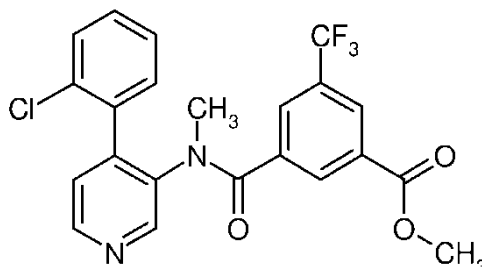


35 A una solución de 3-cloro-2-yodopiridina (94,2 mg, 393 μ mol, RN CAS 77332-89-9) en THF (3 ml), se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M solución en THF, 197 μ l, 393 μ mol) a -40 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a esta temperatura. La solución de ZnCl_2 recién preparada (1 M en THF, 1,57 ml, 1,57 mmol) se añadió a -40 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. Se añadió una solución de *N*-(6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (200 mg, 393 μ mol, Ex. 72, intermedio) en THF (3 ml) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (22,7 mg, 19,7 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentró al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna fenomenex gemini) con un gradiente de acetonitrilo : agua (50 : 50 a 95 : 5). Espuma incolora (85 mg, 44 %). EM (IEN): $m/z = 494,025 [M+H]^+$.

Ejemplo 743-Bromo-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida

5

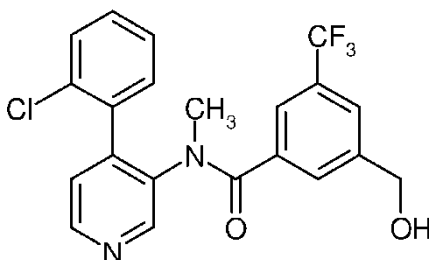
A una solución de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (300 mg, 1,37 mmol, preparada de acuerdo con el documento nº DE10008042) en THF (3 ml), se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en THF, 1,44 ml, 1,44 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a -78 °C. Se añadió una solución de cloruro de 3-bromo-5-trifluorometil-benzoilo (preparada agitando ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (406 mg, 1,51 mmol, RN CAS 328-67-6) en tionilcloruro (3 ml) a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en 5 ml tolueno y se concentró al vacío. Este procedimiento se repitió tres veces para retirar completamente el resto de tionilcloruro en THF (3 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura y después se vertió en 30 ml de H₂O y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo (265 mg, 41 %). EM (TurboSpray): m/z = 470,991 [M+H]⁺.

Ejemplo 75N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-isophthalamic Éster metílico del ácido

25

A una solución de 3-bromo-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida (100 mg, 213 µmol, ejemplo 74) en MeOH (1,5 ml) y EtOAc (1,5 ml), se le añadió un complejo PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (20,0 mg, 24,5 µmol, RN CAS 851232-71-8) y NEt₃ (32,3 mg, 44,5 µl, 319 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C a 80 bar en una atmósfera de CO durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (93 mg, 97 %). EM (TurboSpray): m/z = 449,088 [M+H]⁺.

35

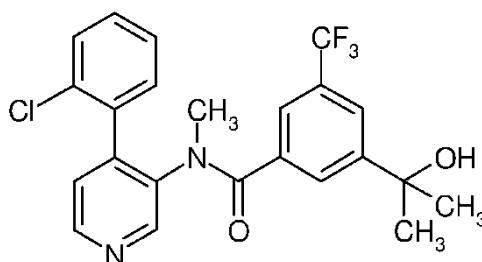
Ejemplo 76N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-hidroximetil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida

40

A una solución de éster metílico del ácido *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-isoftalámico (300 mg, 668 μ mol, ejemplo 75) en THF (5 ml), se le añadió LiAlH_4 (26,6 mg, 702 μ mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % tartrato de sodio y potasio y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (102 mg, 36 %). EM (IEN): $m/z = 421,092$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 77

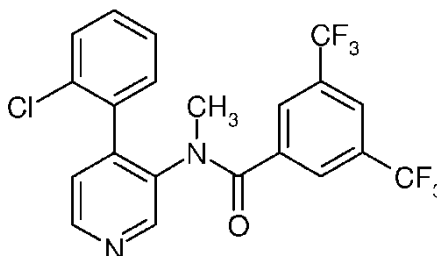
N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida



A una solución de éster metílico del ácido *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-isoftalámico (200 mg, 446 μ M, ejemplo 75) en THF (3,3 ml), se le añadieron bromuro de metilmagnesio (solución 1 M en éter butílico, 1,6 ml, 1,56 mmol) en 2 min La reacción se vertió en EtOAc (20 ml) y una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (115 mg, 57 %). EM (IEN): $m/z = 449,123$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 78

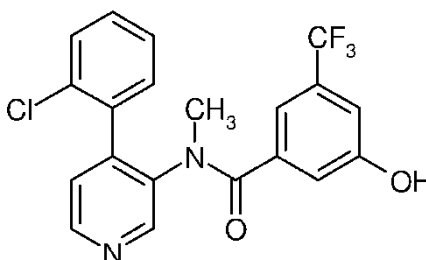
N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de 4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (preparada de acuerdo con el documento nº DE10008042) y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro (52 %). EM (IEN): $m/z = 459,068$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 79

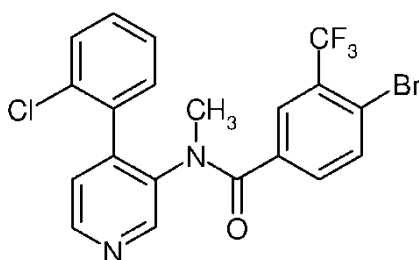
N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-hidroxi-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida



5 A una solución de 3-bromo-*N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida (332 mg, 707 μ mol, ejemplo 74) en THF seco (5 ml), se le añadió gota a gota borato de triisopropilo (257 mg, 317 μ l, 1,36 mmol, RN CAS 5419-55-6), *n*-BuLi (552 μ l, 884 μ mol, solución 1,6 M en *n*-hexano) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 horas. Una solución de AcOH (180 mg, 172 μ l, 3,0 mmol) en agua (0,2 ml) y peróxido de hidrógeno (103 mg, 92,8 μ l, 1,06 mmol) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (77 mg, 27 %). EM (IEN): *m/z* = 407,077 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

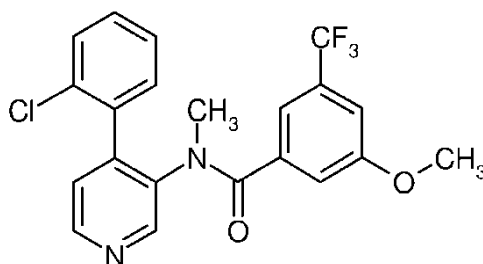
15 4-Bromo-*N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-trifluorometil-benzamida



20 A una solución de 4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (1,0 g, 4,57 mmol, preparada de acuerdo con el documento n° DE10008042) en THF (10 ml), se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en THF, 4,8 ml, 4,8 mmol) a -78 °C. Después de 10 min, se añadió una solución de cloruro de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (preparado agitando una solución de ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (1,23 g, 4,57 mmol, RN CAS 161622-14-6) en tionilcloruro (10 ml) a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en 5 ml de tolueno y se concentró al vacío. Esto se repitió durante 3 veces para retirar completamente el residuo de tionilcloruro) en THF (10 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se vertió en 30 ml de H₂O y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (741 mg, 34 %). EM (IEN): *m/z* = 470,990 [M+H]⁺.

Ejemplo 81

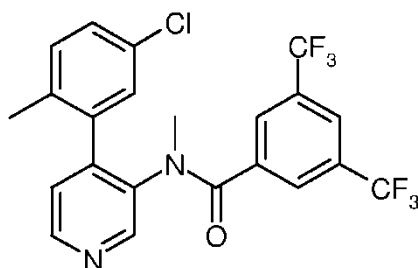
35 *N*-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metoxi-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida



40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 74, a partir de 4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (preparada de acuerdo con el documento n° DE10008042) y cloruro de 3-metoxi-5-trifluorometil-benzoilo (preparado de manera análoga al ejemplo 74, a partir de ácido 3-metoxi-5-trifluorometil-benzoico (RN CAS 53985-48-1) y cloruro de tionilo). Aceite de color amarillo (45 %). EM (GOCEN (E1)): *m/z* = 420,0 [M].

Ejemplo 82

45 *N*-[4-(5-Cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72. Intermedio, a partir de [4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 70 : 30) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (35 %). EM (IEN): $m/z = 473,084 [M+H]^+$.

Intermedios

10 a) [4-(5-Cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

A una solución de 4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-ilamina (500 mg, 2,29 mmol) en ortoformiato de trimetilo (1,94 g, 2,00 ml, 18,3 mmol, RN CAS 149-73-5) se le añadieron 2-3 gotas de TFA. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de tolueno y se evaporó (repetido 3 veces). El residuo se disolvió en THF (10 ml) y $LiAlH_4$ (260 mg, 6,86 mmol), se añadió en porciones a 0 °C. El baño de refrigeración se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NH_4Cl y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (Combi- Flash Companion. Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (331 mg, 62 %). EM (IEN): $m/z = 233,084 [M+H]^+$.

b) 4-(5-Cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-ilamina

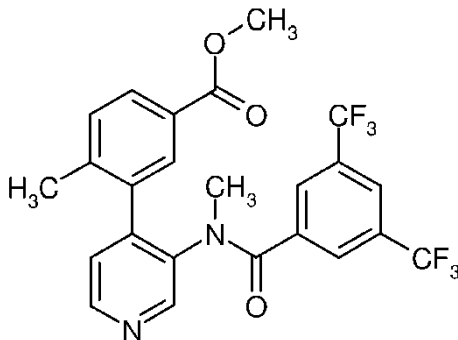
25 Una solución de *N*-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-2,2-dimetil-propionamida (1 g, 3,3 mmol) en HCl acuoso 3 M (50 ml) se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de una solución acuosa 1 M de NaOH y 150 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 150 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 150 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Aceite viscoso de color pardo claro (720 mg, 99 %). EM (IEN): $m/z = 219,068 [M+H]^+$.

30 c) *N*-[4-(5-Cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-2,2-dimetil-propionamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de *N*-(4-yodo-piridin-3-il)-2,2-dimetil-propion-amida (RN CAS 113975-32-9) y ácido 5-cloro-2-metilfenilborónico (RN CAS 148839-33-2) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (99 %). EM (IEN): $m/z = 303,126 [M+H]^+$.

Ejemplo 83

40 Éster metílico del ácido 3-(3-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il)-4-metil-benzoico



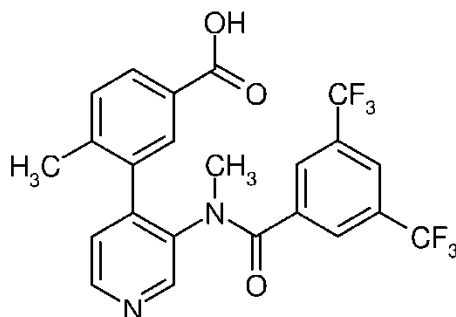
45 A una solución de *N*-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (160 mg, 338 μ mol, ejemplo 82) en MeOH (1,2 ml) y EtOAc (1,2 ml), se le añadió un complejo $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (31,8 mg, 38,9 μ mol, RN CAS 851232-71-8) y NEt_3 (51,4 mg, 70,7 μ l, 508 μ mol). La mezcla de reacción se agitó de 150 °C, a 70 bar en una

atmósfera de CO durante 24 horas. La mezcla de reacción se trató con gel de sílice y directamente purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite de color amarillo claro (39 mg, 23 %). EM (IEN): m/z = 497,129 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 84

Ácido 3-{3-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il}-4-metil-benzoico



10

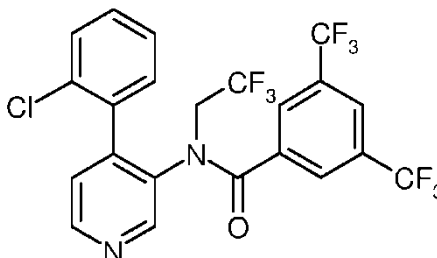
A una solución de éster metílico del ácido 3-{3-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il}-4-metil-benzoico (33 mg, 66,5 μmol, ejemplo 83) en dioxano (1 ml), se le añadió agua (2 ml) y LiOH.H₂O (3,49 mg, 83,1 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vertió en 20 ml de HCl acuoso 1 M y 20 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 20 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Sólido incoloro (32 mg, 99 %). EM (IEN): m/z = 483,113 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 85

20

N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



25

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 40 : 60) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro (138 mg, 63 %). EM (IEN): m/z = 527,057 [M+H]⁺.

Intermedios

30

a) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico (120 mg, 310 μmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C, se le añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se extrajo con 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Sólido de color amarillo claro (79 mg, 89 %). EM (IEN): m/z = 287,055 [M+H]⁺.

35

b) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico éster *terc*-butílico del ácido

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico y ácido 2-clorofenilborónico (RN CAS 1679-18-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Aceite incoloro (69 %). EM (IEN): m/z = 403,012 [M+H]⁺.

45

c) Éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico

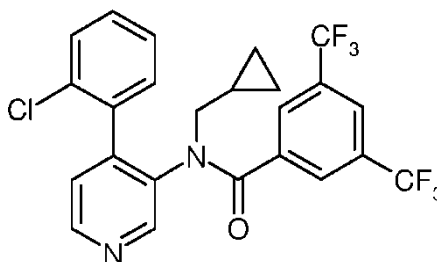
A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (280 mg, 875 μ mol) en DMF (4 ml), se le añadió NaH (42,0 mg, 962 μ mol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (203 mg, 126 μ l, 875 μ mol, RN CAS 6226-25-1) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70). Sólido incoloro (207 mg, 59 %). EM (IEN): m/z = 403,012 [M+H]⁺.

d) Éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico

En un matraz de 4 bocas, purgado, calentado y secado en argón se colocó una solución de éster *tert*-butílico del ácido piridin-3-il-carbámico (10 g, 51,5 mmol, RN CAS 56700-70-0) en THF (100 ml). Después de enfriarse a -75 °C, se añadió gota a gota *tert*-butillitio (solución 1,7 M en n-pentano, 66,6 ml, 113 mmol) durante 15 min, manteniendo la temperatura por debajo de -60 °C. La suspensión de color pardo claro resultante se agitó a -75 °C durante 3,75 h. Se añadió gota a gota una solución de yodo (28,7 g, 113 mmol) en THF (50 ml) durante 20 min por debajo de -63 °C. La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 1,5 h y después se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1000 ml) y EtOAc (500 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó una vez con una solución acuosa al 10 % de Na₂S₂O₃ (300 ml) y una vez con salmuera (250 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 120 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo (11,7 g; 71 %). EM (IEN): m/z = 321,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 86

N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-ciclopropilmetil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropilmetil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 40 : 60) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (27 %). EM (IEN): m/z = 499,1005 [M+H]⁺.

Intermedios

a) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropilmetil-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropilmetil-carbámico. Sólido incoloro (99 %). EM (IEN): m/z = 259,100 [M+H]⁺.

b) Éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropilmetil-carbámico

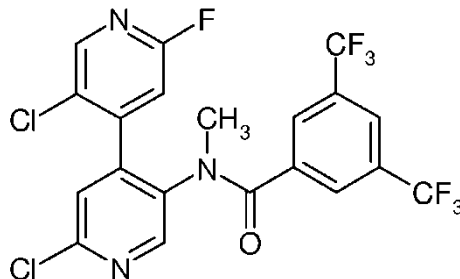
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *tert*-butílico del ácido ciclopropilmetil-(4-yodo-piridin-3-il)-carbámico y ácido 2-clorofenilborónico (RN CAS 1679-18-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (85 %). EM (IEN): m/z = 359,152 [M+H]⁺.

c) Éster *tert*-butílico del ácido ciclopropilmetil-(4-yodo-piridin-3-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y (bromometil)ciclopropano (RN CAS 7051-34-5) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (76 %). EM (IEN): m/z = 375,056 [M+H]⁺.

Ejemplo 87N-(6,5'-Dicloro-2'-fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

5

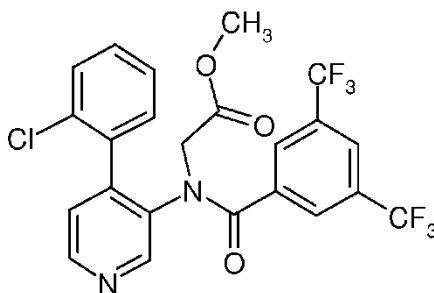


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 73, a partir de N-(6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 72, intermedio) y 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (RN CAS 659731-48-3) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la separación cromatográfica. Aceite incoloro (89 %). EM (IEN): m/z = 511,009 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 88Éster metílico del ácido {(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético

15



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir del éster metílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il-amino]-acético y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (26 %). EM (IEN): m/z = 517,075 [M+H]⁺.

20

a) Éster metílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il-amino]-acético

25

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster metílico del ácido {*tert*-butoxicarbonil-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético. Sólido de color blancuzco (95 %). EM (IEN): m/z = 277,074 [M+H]⁺.

b) Éster metílico del ácido {*tert*-butoxicarbonil-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético

30

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster metílico del ácido [*tert*-butoxicarbonil-(4-yodo-piridin-3-il)-amino]-acético y ácido 2-clorofenilborónico (RN CAS 1679-18-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 60 : 40) para la purificación cromatográfica. Aceite incoloro (49 %). EM (IEN): m/z = 377,126 [M+H]⁺.

35

c) Éster metílico del ácido [*tert*-butoxicarbonil-(4-yodo-piridin-3-il)-amino]-acético

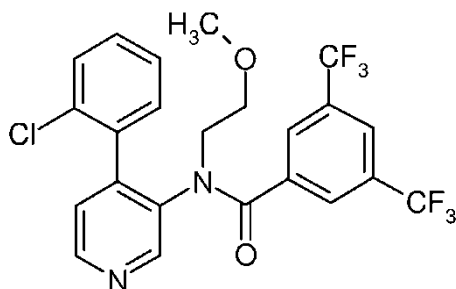
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *tert*-bútilico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 14, intermedio d) y bromoacetato de metilo (RN CAS 96-32-2) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 55 : 45) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo (77 %). EM (IEN): m/z = 393,031 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 89

45

N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-(2-metoxi-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metoxi-etil)-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (53 %). EM (IEN): m/z = 503,095 [M+H]⁺.

Intermedios

10 a) 4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metoxi-etil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metoxi-etil)-carbámico y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Aceite incoloro (72 %). EM (IEN): m/z = 263,094 [M+H]⁺.

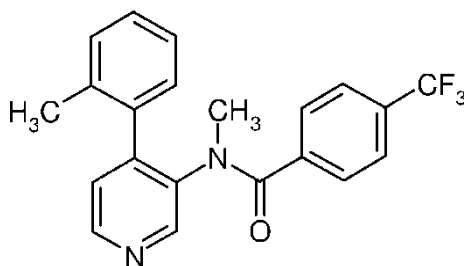
15 b) Éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metoxi-etil)-carbámico
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metoxi-etil)-carbámico y ácido 2-clorofenilborónico (RN CAS 1679-18-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Aceite incoloro (70 %). EM (IEN): m/z = 363,147 [M+H]⁺.

20 c) Éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metoxi-etil)-carbámico

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y 1-bromo-2-metoxietano y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (65 %). EM (IEN): m/z = 379,051 [M+H]⁺.

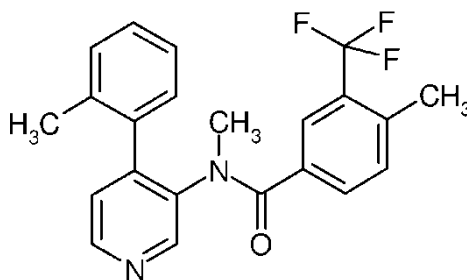
Ejemplo 90

30 N-Metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida



35 A una solución de ácido 4-(trifluorometil)benzoico (115 mg, 605 μ mol, RN CAS 328-90-5) en CH₂Cl₂ (2 ml), se le añadieron *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (0,1 g, 504 μ mol, ejemplo 1, intermedio a), tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (166 mg, 605 μ mol, RN CAS 878-23-9) y DIPEA (130 mg, 176 μ l, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. La solución de color rojo se vertió en ácido cítrico acuoso al 10 % y diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico solución y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con EtOAc (isocrático). Las fracciones que contenían producto se evaporaron y el residuo se disolvió en diclorometano y la solución se lavó dos veces con una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃, dos veces con HCl acuoso 1 M y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Sólido de color pardo (16 %). EM (IEN): m/z = 371,14 [M+H]⁺.

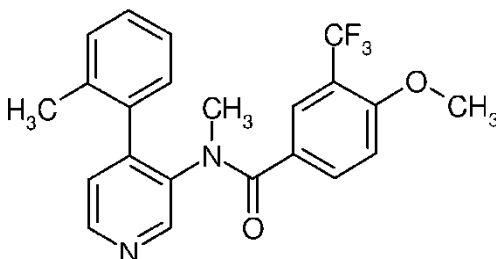
Ejemplo 91

4-N-Dimetil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 4-metil-3-trifluorometil-benzoico (RN CAS 261952-01-6) después de un tiempo de reacción de 90 horas. Sólido de color gris (32 %). EM (IEN): $m/z = 385,15 [M+H]^+$.

Ejemplo 92

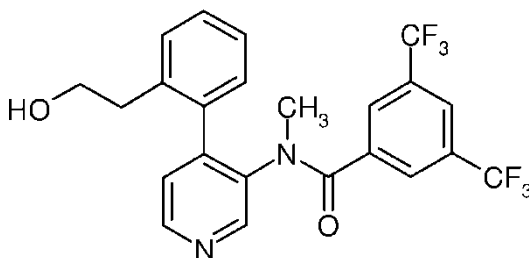
10

4-Metoxi-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida

- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoico (RN CAS 213598-09-5) después de un tiempo de reacción de 88 horas. Sólido de color pardo (4 %). EM (IEN): $m/z = 401,15 [M+H]^+$.

Ejemplo 93

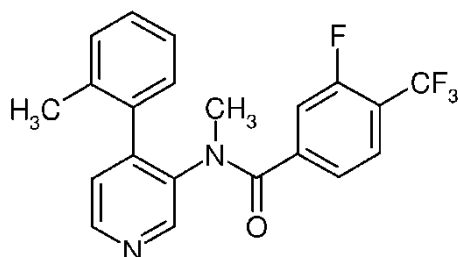
20

N-(4-[2-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-piridin-3-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

- 25 A la solución de *N*-(4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (150 mg, 316 μ mol, ejemplo 36, intermedio a) en DME (3 ml), se le añadió ácido 2-(2-(*tert*-butildimetilsililo)etil)fenilborónico (88,7 mg, 316 μ mol, RN CAS 913835-62-8) y una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 15 minutos. Se añadieron acetato de Pd (II) (3,55 mg, 15,8 μ mol) y trifenilfosfina (8,3 mg, 31,6 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 horas y después se vertió en 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 60 : 40). Sólido incoloro (95 mg, 52 %). EM (IEN): $m/z = 469,134 [M+H]^+$.

35

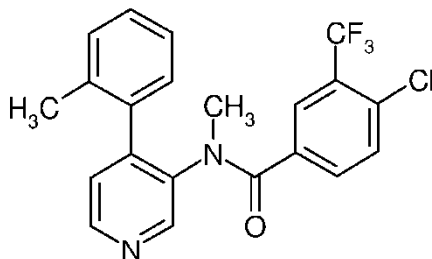
Ejemplo 943-Fluoro-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (RN CAS 115754-21-7) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (20 %). EM (IEN): $m/z = 389,13 [M+H]^+$.

Ejemplo 95

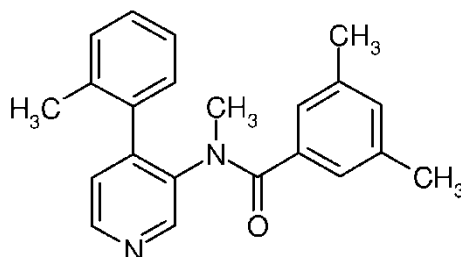
10 4-Cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (RN CAS 1737-36-6) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (30 %). EM (IEN): $m/z = 405,10 [M+H]^+$.

Ejemplo 96

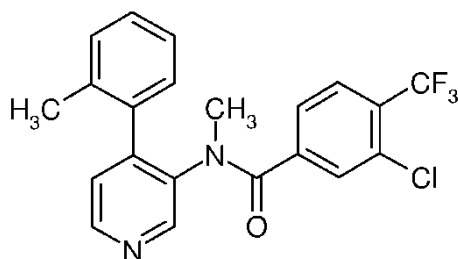
20 3,5-*N*-Trimetil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3,5-dimetilbenzoico (RN CAS 499-06-9) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Aceite de color pardo (3 %). EM (IEN): $m/z = 331,18 [M+H]^+$.

Ejemplo 97

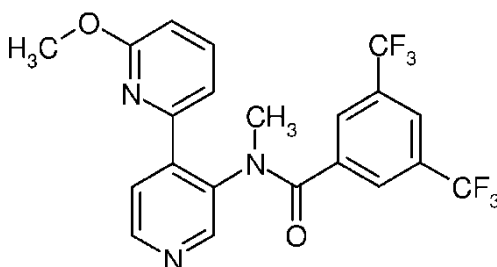
30 3-Cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3-cloro-4-(trifluorometil)benzoico (RN CAS 115754-20-6) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (37 %). EM (IEN): $m/z = 405,10 [M+H]^+$.

Ejemplo 98

N-(6-Metoxi-[2,4']bipiridinil-3'-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de *N*-(4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida y ácido 6-metoxipiridin-2-ilborónico (RN CAS 372963-51-4) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 60 : 40) para la purificación cromatográfica. El producto se purificó una segunda vez por HPLC preparativa (columna Fenomenex Gemini®) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo : agua (50 : 50 a 95 : 5). Aceite incoloro (17 %). EM (IEN): $m/z = 456,114 [M+H]^+$.

Intermedio

a) N-(4-Yodo-piridin-3-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 40 : 60) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro (18 %). EM (IEN): $m/z = 474,9738 [M+H]^+$.

b) (4-Yodo-piridin-3-il)-metil-amina

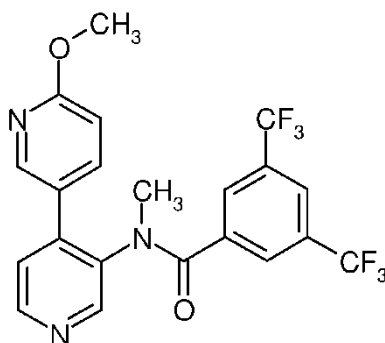
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-metil-carbámico. Aceite de color pardo (99 %). EM (IEN): $m/z = 234,973 [M+H]^+$.

c) Éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-metil-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 14, intermedio d), hidruro sódico y yodometano (RN CAS 74-88-4). El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *n*-heptano : EtOAc (2 : 1). Sólido incoloro (58 %). EM (IEN): $m/z = 355,025 [M+H]^+$.

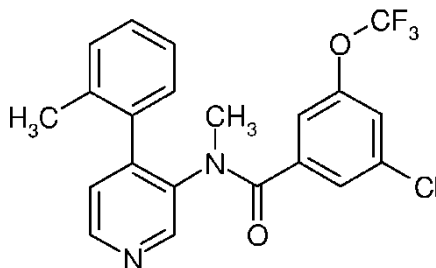
Ejemplo 99

N-(6-Metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de *N*-(4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 98, intermedio a) y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (RN CAS 163105-89-3) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 60 : 40) para la separación cromatográfica. Sólido incoloro (74 %). EM (IEN): $m/z=456,113 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 1003-Cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometoxi-benzamida

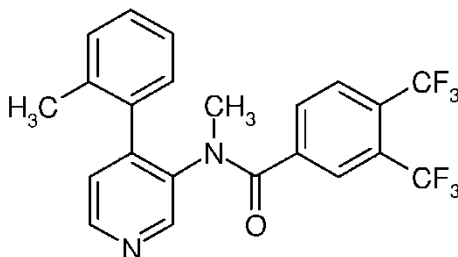
10

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3-cloro-5-(trifluorometoxi)benzoico (RN CAS 158580-93-9) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (31 %). EM (IEN): $m/z = 421,09 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 101*N*-Metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,4-bis-trifluorometil-benzamida

20

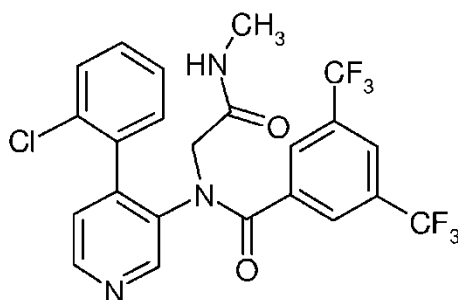


25

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3,4-bis(trifluorometil)benzoico (RN CAS 133804-66-7) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (43 %). EM (IEN): $m/z = 439,12 [M+H]^+$.

Ejemplo 102*N*-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metilcarbamoilmetil-3,5-bis-trifluorometilbenzamida

30



35

A una solución de ácido {(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético (100 mg, 199 μ mol) en DMF (2 ml), se le añadió DIPEA (129 mg, 169 μ l, 994 μ mol), HATU (91,5 mg, 239 μ mol) y clorhidrato de metilamina (16,1 mg, 239 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando

un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (67 mg, 65 %). EM (IEN): $m/z = 516,091 [M+H]^+$.

Intermedio

5

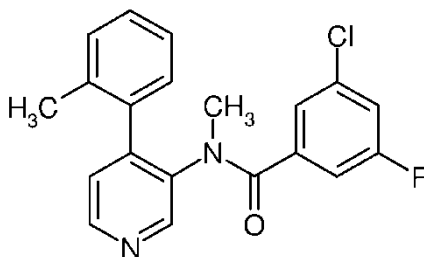
Ácido ((3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino)-acético

A una solución de éster metílico del ácido ((3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino)-acético (109 mg, 211 μmol , ejemplo 88) en dioxano (2 ml), se le añadió agua (2 ml) e hidrato de hidróxido de litio (11,1 mg, 264 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vertió en 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtró se evaporaron para dar un sólido de color amarillo que era lo suficientemente puro para la siguiente etapa (119 mg, 112 %). EM (IEN): $m/z = 503,060 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 103

3-Cloro-5-fluoro-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-benzamida



20

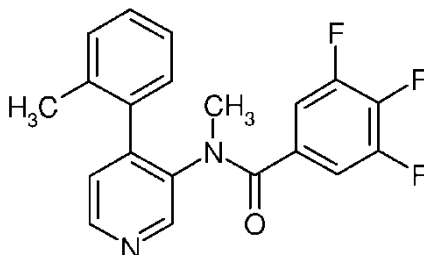
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de N-metil-4-o-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3-cloro-5-fluorobenzoico (RN CAS 25026-64-6) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (17 %). EM (IEN): $m/z = 355,10 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 104

3,4,5-Trifluoro-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-benzamida

30



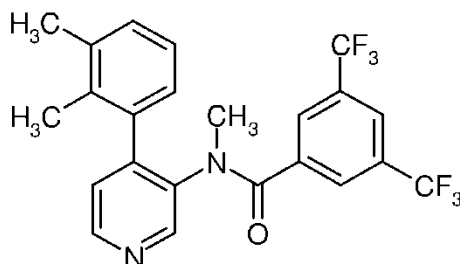
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de N-metil-4-o-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3,4,5-trifluorobenzoico (RN CAS 121602-93-5) después de un tiempo de reacción de 64 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Las fracciones que contenían producto se agruparon y se evaporaron. El sólido de color pardo resultante se sometió a cromatografía una segunda vez por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (22 %). EM (IEN): $m/z = 357,12 [M+H]^+$.

35

40

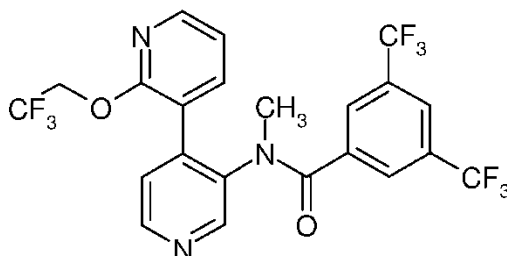
Ejemplo 105

N-[4-(2,3-Dimetil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de *N*-(4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 98. intermedio a) y ácido 2,3-dimetilfenilborónico (RN CAS 183158-34-1) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (81 %). EM (IEN): $m/z = 453,140 [M+H]^+$.
Ejemplo 106

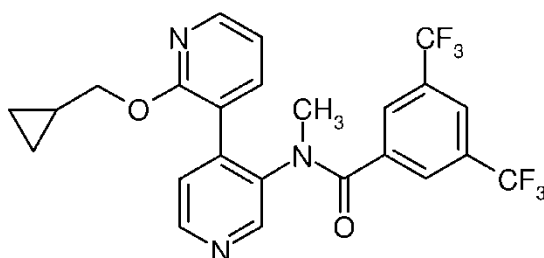
10 *N*-Metil-*N*-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-[3,4']bipiridinil-3'-il]-3,5-bis-trifluorometilo benzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de *N*-(4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 98. intermedio a) y ácido 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilborónico (Combi-Blocks Inc.) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (58 %). EM (IEN): $m/z = 524,103 [M+H]^+$.

Ejemplo 107

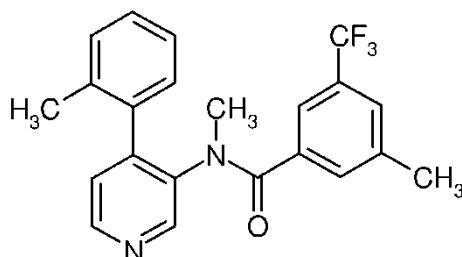
20 *N*-(2-Ciclopropilmetoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de *N*-(4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 98, intermedio a) y 2-(ciclopropilmetoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (RN CAS 848243-26-5) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (63 %). EM (IEN): $m/z = 498,146 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 108

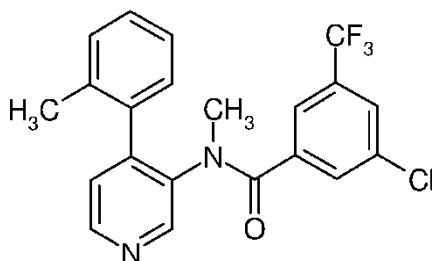
3-*N*-Dimetil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3-metil-5-(trifluorometil)benzoico (RN CAS 117186-02-4) después de un tiempo de reacción de 67 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70). Aceite de color pardo claro (9 %). EM (IEN): $m/z = 385,15[M+H]^+$.

10 Ejemplo 109

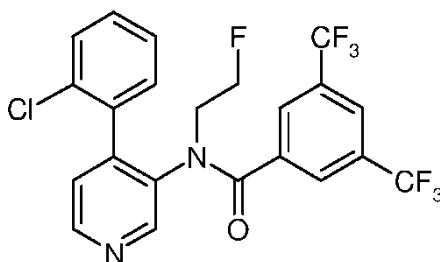
3-Cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3-cloro-5-(trifluorometil)benzoico (RN CAS 39226-97-6) después de un tiempo de reacción de 68 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70). Las fracciones que contenían producto se agruparon y se evaporaron. El producto se disolvió en EtOAc y se extrajo tres veces con HCl acuoso 1 M. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó una segunda vez por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70). Sólido de color pardo claro (47 %). EM (IEN): $m/z = 405,10 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 110

N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-fluoro-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-fluoro-etil)-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica para dar un primer lote de compuesto (sólido de color amarillo claro). Una segunda purificación cromatográfica de las fracciones impuras restantes y licor madre dieron un segundo lote de compuesto. Sólido de color amarillo (25 % del total). EM (IEN): $m/z = 491,08 [M+H]^+$.

Intermedios

40 a) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-fluoro-etil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *tert*-butilico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-fluoro-etil)-carbámico. Sólido de color pardo claro (98 %). EM (IEN): $m/z = 251,07 [M+H]^+$.

5 b) Éster *tert*-butilico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-fluoro-etil)-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *tert*-butilico del ácido (2-fluoro-etil)-(4-yodo-piridin-3-il)-carbámico y ácido 2-clorofenilborónico (RN CAS 1679-18-1). Aceite de color amarillo (86 %). EM (IEN): $m/z = 351,13 [M+H]^+$.

10

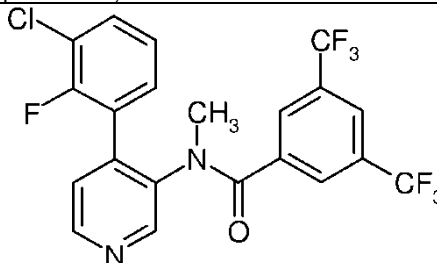
c) Éster *tert*-butilico del ácido (2-fluoro-etil)-(4-yodo-piridin-3-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *tert*-butilico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y 1-bromo-2-fluoroetano (RN CAS 762-49-2) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (71 %). EM (IEN): $m/z = 367,03 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 111

20 N-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

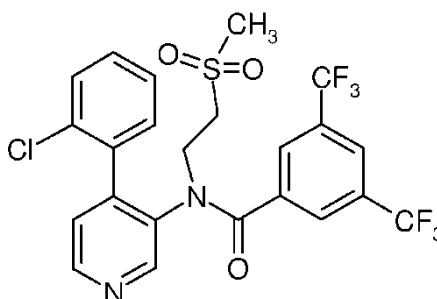


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de *N*-(4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 98, intermedio a) y ácido 3-cloro-2-fluorofenilborónico (RN CAS 352535-82-1) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (64 %). EM (IEN): $m/z = 477,061 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 112

30 N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-(2-metanosulfonil-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72. intermedio, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonil-etil)-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil) benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Espuma de color amarillo claro (36 %). EM (IEN): $m/z = 551,06 [M+H]^+$.

35

Intermedios

40

a) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonil-etil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85. intermedio a, a partir del éster *tert*-butilico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonil-etil)-carbámico. Espuma incolora (84 %). EM (IEN): $m/z = 311,02 [M+H]^+$.

45

b) Éster *tert*-butilico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonil-etil)-carbámico

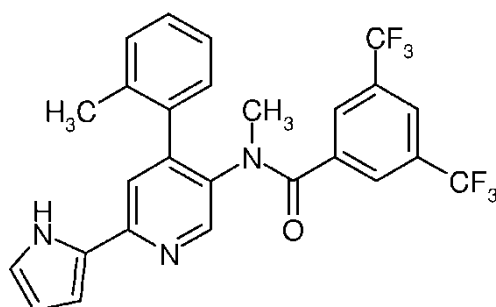
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metanosulfonil-etil)-carbámico y ácido 2-clorofenilborónico (RN CAS 1679-18-1). El producto se purificó por HPLC preparativa (columna fenomenex gemini) con un gradiente de acetonitrilo : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (10: 90 a 98 : 2). Espuma de color pardo claro (67 %). EM (IEN): $m/z = 411,11 [M+H]^+$.

5 c) Éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metanosulfonil-etil)-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c., a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 14, intermedio d) y 1-bromo-2-metanosulfonil-etano (RN CAS 16523-02-7) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (11 %). EM (IEN): $m/z = 427,02 [M+H]^+$.

Ejemplo 113

15 N-Metil-N-[6-(1H-pirrol-2-il)-4-*o*-tolil-piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-4-*o*-tolil-piridin-2-il}-pirrol-1-carboxílico (39 mg, 64,6 μ mol) en CH_2Cl_2 (2 ml), se le añadió TFA (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se vertió en 30 ml de una solución acuosa de $NaHCO_3$ y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Sólido de color amarillo claro (32 mg, 98 %). EM (IEN): $m/z = 504,151 [M+H]^+$.

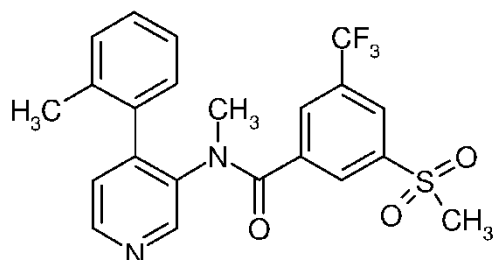
Intermedio

30 Éster *terc*-butílico del ácido 2-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-4-*o*-tolil-piridin-2-il}-pirrol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de *N*-(6-cloro-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 12) y ácido 1-(*terc*-butoxicarbonilo)pirrol-2-borónico (RN CAS 135884-31-0) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (18 %). EM (IEN): $m/z = 604,202 [M+H]^+$.

Ejemplo 114

3-Metanosulfonil-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3-metanosulfonil-5-trifluorometilbenzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 64 horas. El compuesto se purificó por dos cromatografías sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color pardo claro (30 %). EM (IEN): $m/z = 449,11 [M+H]^+$.

Intermediosa) Ácido 3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoico

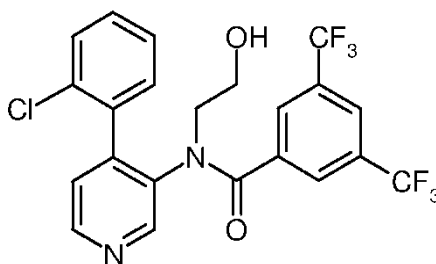
5 A una solución de éster metílico del ácido 3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoico (1,0 g, 3,54 mmol) en dioxano (15 ml), se le añadió agua (15 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (186 mg, 4,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vertió en 100 ml de HCl acuoso 1 M y 100 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 100 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Sólido incoloro
10 (930 mg, 98 %). EM (IEN): m/z = 266,995 [N-H]⁺.

b) Éster metílico del ácido 3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoico

15 La mezcla que consistía en 1-bromo-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benceno (0,20 g, 0,66 mmol, Combi-Blocks, Inc.), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (20,4 mg, 0,025 mmol, RN CAS 72287-26-4) y NEt₃ (0,134 g, 0,184 ml, 1,32 mmol) en EtOAc (2 ml) y metanol (2 ml) se agitó a 110 °C en una atmósfera de monóxido de carbono a 70 bar durante 20 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice y la suspensión de color pardo se evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50).
20 Aceite de color pardo claro (0,156 g; 83 %). EM (GOCEN (EI)): m/z = 282,0 [M].

Ejemplo 115N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

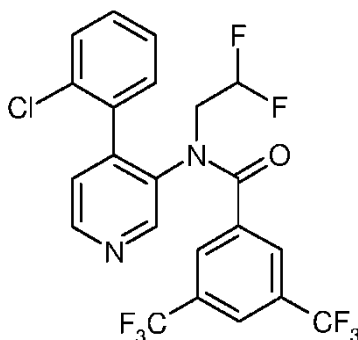
25



La solución de 2-(N-[4-(2-clorofenil)piridin-3-il]-3,5-bis(trifluorometil)benzamido)acetato de metilo (0,15 g, 0,29 mmol, ejemplo 88) en metanol (2,00 ml), se enfrió a to 0 °C. A la suspensión de color amarillo claro se le añadió NaBH₄ (22,0 mg, 0,58 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron parcialmente hasta que empezó la cristalización. La solución sobrenadante de color pardo claro se pipeteó y el sólido restante se secó a alto vacío. Cristales incoloros (0,024 g; 16 %). EM (IEN): m/z = 489,08 [M+H]⁺.

Ejemplo 116

40

N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-(2,2-difluoro-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

45 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2,2-difluoro-etil)-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y

usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 70 : 30) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (0,053 g; 11 %). EM (IEN): $m/z = 509,07 [M+H]^+$.

Intermedios

5

a) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2,2-difluoro-etil)-amina

10

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85. intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2,2-difluoro-etil)-carbámico. Sólido de color pardo claro (94 %). EM (IEN): $m/z = 269,07 [M+H]^+$.

b) Éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2,2-difluoro-etil)-carbámico

15

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de éster *terc*-butílico del ácido (2,2-difluoro-etil)-(4-yodo-piridin-3-il)-carbámico y ácido 2-clorofenilborónico (RN CAS 1679-18-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Aceite de color pardo claro (0,726 g; 89 %). EM (IEN): $m/z = 369,12 [M+H]^+$.

20

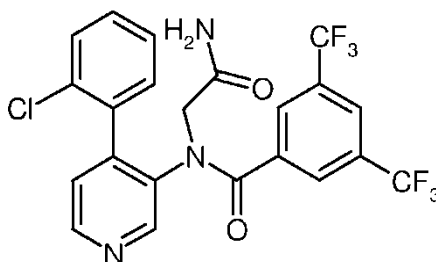
c) Éster *terc*-butílico del ácido (2,2-difluoro-etil)-(4-yodo-piridin-3-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85. intermedio c, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85. intermedio d) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (RN CAS 359-07-9). Sólido de color pardo claro (0,85 g; 77 %). EM (IEN): $m/z = 385,02 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 117

N-Carbamoilmetil-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



30

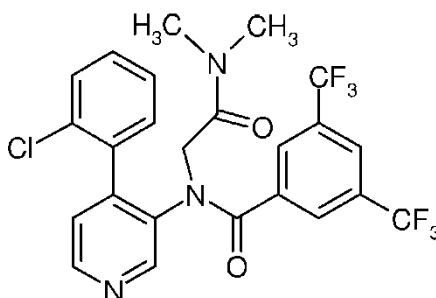
Una suspensión de ácido {(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético (0,15 g. 298 μmol . ejemplo 102. intermedio) y EDC (172 mg. 895 μmol) en DMF (2 ml) se trató con 1-hidroxi-7- azabenzotriazol (122 mg. 895 μmol . RN CAS 39968-33-7) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min para dar una solución de color amarillo. Se añadieron cloruro de amonio (160 mg. 2,98 mmol) y DIPEA (386 mg. 521 μl . 2,98 mmol) y la reacción se agitó durante 3,75 h más. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (0,099 g; 66 %). EM (IEN): $m/z = 502,07 [M+H]^+$.

40

Ejemplo 118

45

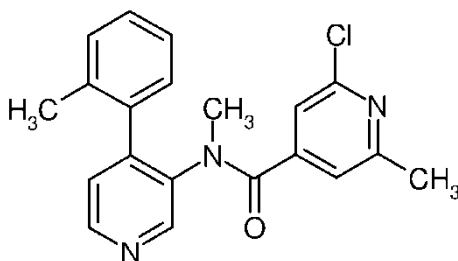
N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-dimetilcarbamoilmetil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



Una solución de ácido {(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético (0,15 g, 298 μ mol, ejemplo 102, intermedio), HATU (136 mg, 358 μ mol) y clorhidrato de dietilamina (29,2 mg, 358 μ mol) en DMF (2 ml) se trató con DIPEA (116 mg, 156 μ l, 895 μ mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color amarillo claro (0,127 g; 80 %). EM (IEN): $m/z = 530,12$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 119

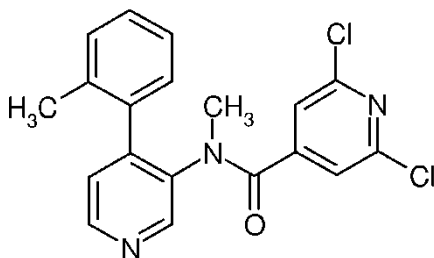
2-Cloro-6-N-dimetil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-isonicotinamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (RN CAS 25462-85-5) después de un tiempo de reacción de 64 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color pardo claro (7 %). EM (IEN): $m/z = 352,12$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 120

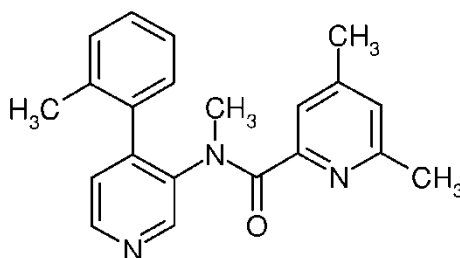
2,6-Dicloro-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-isonicotinamida



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (RN CAS 5398-44-7) después de un tiempo de reacción de 18 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC, eluyendo con EtOAc (isocrático). Las fracciones que contenían producto se agruparon se evaporaron para dar una espuma incolora. La espuma se disolvió en EtOAc y se lavó tres veces con una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Espuma incolora (13 %). EM (IEN): $m/z = 372,07$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 121

Metil-(4-o-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4,6-dimetil-piridin-2-carboxílico

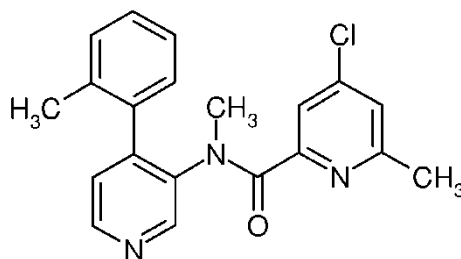


40

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 4,6-dimetilpiridin-2-carboxílico (RN CAS 18088-10-3) después de un tiempo de reacción de 64 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite de color pardo claro (37 %). EM (IEN): $m/z = 332,18 [M+H]^+$.

Ejemplo 122

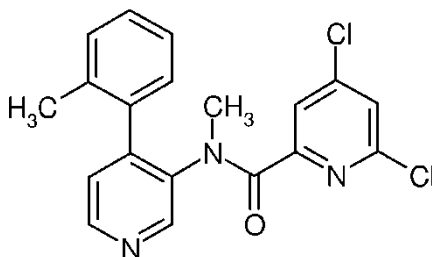
Metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-cloro-6-metil-piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 4-cloro-6-metilpiridin-2-carboxílico (RN CAS 30235-19-9). Sólido incoloro (35 %). EM (IEN): $m/z = 352,12 [M+H]^+$.

Ejemplo 123

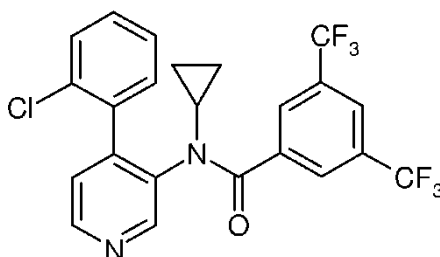
Metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4,6-dicloro-piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 4,6-dicloro-piridin-2-carboxílico (RN CAS 88912-25-8) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (7 %). EM (IEN): $m/z = 372,07 [M+H]^+$.

Ejemplo 124

N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8). El compuesto se purificó por dos cromatografías posteriores sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (columna de 10 g, gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) y *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 60 : 40)) y por HPLC preparativa (columna fenomenex gemini) con un gradiente de acetonitrilo : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (10: 90 a 98 : 2). Sólido incoloro (24 %). EM (IEN): $m/z = 485,08 [M+H]^+$.

Intermedios

a) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-amina

5 Una solución enfriada con hielo de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(1-metoxi-ciclopropil)-amina (0,105 g, 0,382 mmol) en THF (2 ml) se trató con LiAlH_4 (14,5 mg, 0,382 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2,25 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera. se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido incoloro (0,074 g; 79 %). EM (IEN): $m/z = 245,08$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-(1-metoxi-ciclopropil)-amina

15 Etapa a: Una solución de 4-(2-clorofenil)piridin-3-amina (0,3 g, 1,47 mmol) en MeOH (1,5 ml) y AcOH (352 mg, 0,336 ml, 5,86 mmol) se trató gota a gota con (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (294 mg, 0,338 ml, 1,69 mmol, RN CAS 27374-25-0) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 h, la mezcla de reacción se calentó a reflujo, se agitó durante 22,5 horas y después se evaporó. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

20 Etapa b: A una suspensión enfriada con hielo de NaBH_4 (111 mg, 2,93 mmol) en THF (2 ml), se le añadió gota a gota un complejo de éter dimetilico de trifluoruro de boro (416 mg, 0,372 ml, 2,93 mmol, RN CAS 353-42-4) y la suspensión de color blanco se agitó a 0 °C durante 1 h. A esta mezcla de reacción, se le añadió gota a gota una solución del producto en bruto de la etapa a en THF (4 ml) durante 45 min. Después de agitarse a 0 °C durante 15 min, el baño refrigerante se retiró y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche y después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa 2 M de NaOH y EtOAc. Después de agitarse durante 15 min las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100), seguido de tres cromatografías adicionales sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido incoloro (0,044 g). EM (IEN): $m/z = 275,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

c) 4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-ilamina

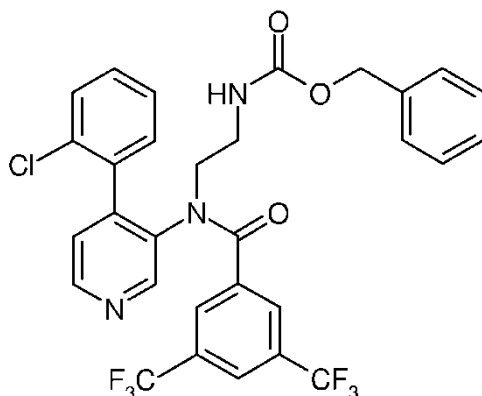
35 Una solución enfriada con hielo de éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-carbámico (1,08 g, 3,54 mmol) en CH_2Cl_2 (11 ml), se trató con TFA (4,04 g, 2,73 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Los extractos volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (0,658 g, 90 %). EM (IEN): $m/z = 205,05$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) Éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-carbámico

45 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y ácido 2-clorofenilborónico (672 mg, 4,3 mmol, RN CAS 1679-18-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Espuma de color amarillo claro (1,08 g, 90 %). EM (IEN): $m/z = 305,11$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 125

Éster bencílico del ácido (2-((3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino)-etil)-carbámico



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de éster bencílico del ácido {2-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-ilamino]-etil}-carbámico y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (36 %). EM (IEN): m/z = 622,13 [M+H]⁺.

Intermedios

10 a) Éster bencílico del ácido {2-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-ilamino]-etil}-carbámico

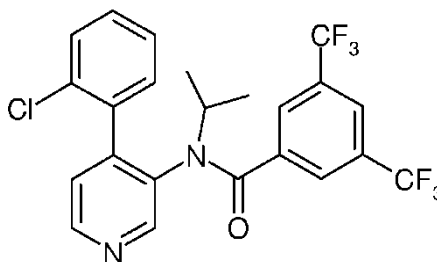
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (2-benciloxycarbonilamino- etil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-carbámico. Espuma de color pardo claro (97 %). EM (IEN): m/z = 382,13 [M+H]⁺.

15 b) Éster *tert*-butílico del ácido (2-benciloxycarbonilamino-etil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-carbámico

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-carbámico (ejemplo 124, intermedio d) y (2-bromo-etil)-carbámico éster bencílico del ácido (RN CAS 53844-02-3) y usando un gradiente de n-heptano : *tert*-butilo metil éter (100 : 0 a 30 : 70) para la separación cromatográfica. Espuma incolora (53 %). EM (IEN): m/z = 482,18 [M+H]⁺.

Ejemplo 126

25 N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-isopropil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-isopropil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (19 %). EM (IEN): m/z = 487,10 [M+H]⁺.

Intermedios

35 a) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-isopropil-amina

40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-isopropil-carbámico. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Aceite incoloro (88 %). EM (IEN): m/z = 247,1 [M+H]⁺.

b) Éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-isopropil-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-isopropil-carbámico y ácido 2-clorofenilborónico (RN CAS 1679-18-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Aceite incoloro (85 %). EM (IEN): m/z = 347,15 [M+H]⁺.

5

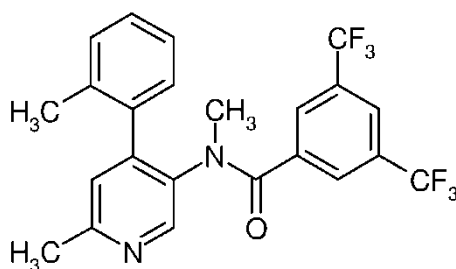
c) Éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-isopropil-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y 2-bromo-propano (RN CAS 75-26-3) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (53 %). EM (IEN): m/z = 363,06 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 127

15 N-Metil-N-(6-metil-4-o-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



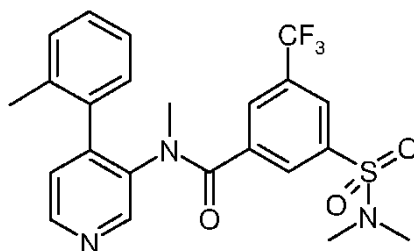
A una solución de *N*-(6-cloro-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida (0,15 g, 0,317 mmol, ejemplo 12) en THF (2 ml), se le añadieron cloruro de metilcinc (0,238 ml, 0,476 mmol, solución 2 M en THF), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (0,4 ml, RN CAS 80-73-9) y dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidena)(3-cloropiridil)paladio (II) (4,31 mg, 0,00635 mmol, Sigma-Aldrich) y la reacción se agitó a 50 °C (temperatura del baño de aceite) durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Aceite incoloro (0,122 g; 85 %). EM (IEN): m/z = 453,14 [M+H]⁺.

20

25

30 Ejemplo 128

3-Dimetilsulfamoil-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



35

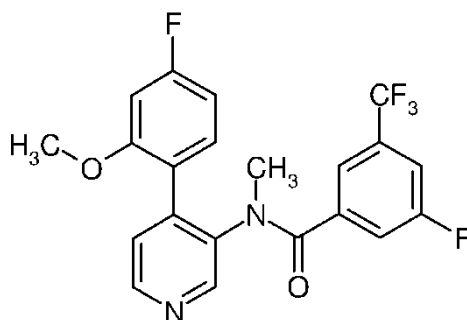
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3-[(dimetilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)benzoico (Butt Park Ltd.). El producto se purificó una segunda vez usando HPLC preparativa (columna Fenomenex Gemini®) y un gradiente de acetonitrilo : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (10 : 90 a 98 : 2). Espuma de color pardo claro (20 %). EM (IEN): m/z = 478,1 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 129

3-Fluoro-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida

45



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina y cloruro de ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (RN CAS 171243-30-4). El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Las fracciones que contenían producto se agruparon y se evaporaron. El sólido de color amarillo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna Fenomenex Gemini®) con un gradiente de acetonitrilo : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (50 : 50 a 95 : 5). Sólido de color amarillo claro (23 %). EM (IEN): $m/z = 423,113 [M+H]^+$.

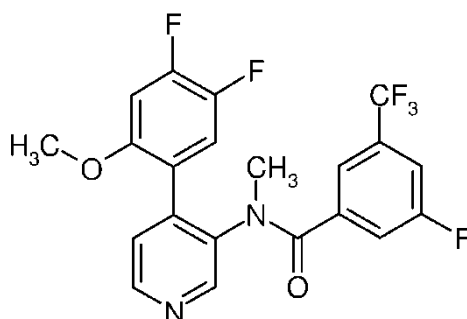
10 Intermedio

[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 98, intermedio b) y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (CAS 179899-07-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (85 %). EM (IEN): $m/z = 233,108 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 130

N-[4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-fluoro-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina y cloruro de ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (RN CAS 171243-30-4) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (33 %). EM (IEN): $m/z = 441,103 [M+H]^+$.

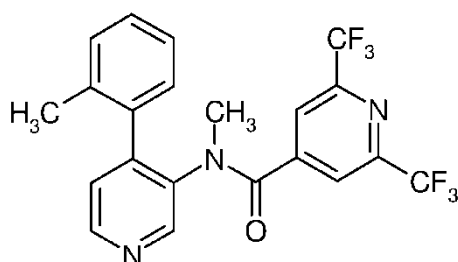
30 Intermedio

[4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 98, intermedio b) y ácido 4,5-difluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 870777-32-5) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la separación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (91 %). EM (IEN): $m/z = 251,099 [M+H]^+$.

40 Ejemplo 131

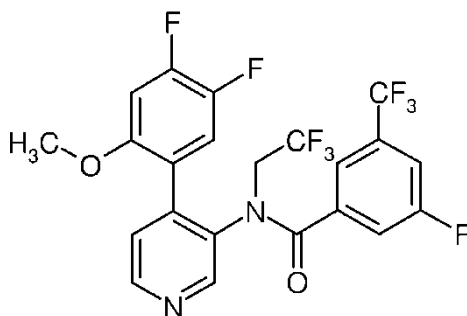
N-Metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.). El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ : EtOAc (100 : 0 a 70 : 30). Espuma de color amarillo claro (61 %). EM (IEN): *m/z* = 440,118 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 132

N-[4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-fluoro-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina y cloruro del ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (RN CAS 171243-30-4) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Espuma de color amarillo claro (39 %). EM (IEN): *m/z* = 509,091 [M+H]⁺.

20 Intermedios

a) [4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

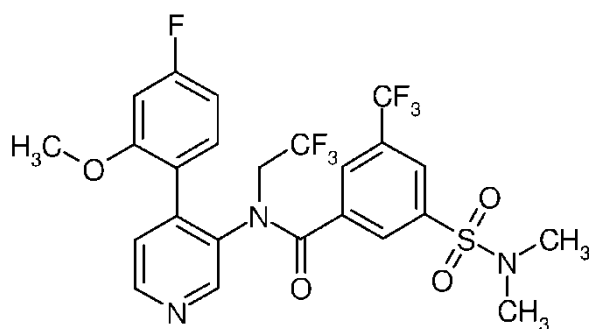
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *tert*-butílico del ácido [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico. Sólido incoloro (99 %). EM (IEN): *m/z* = 319,087 [M+H]⁺.

b) Éster *tert*-butílico del ácido [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico

30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico y (ejemplo 85, intermedio c) y ácido 4,5-difluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 870777-32-5) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (79 %). EM (IEN): *m/z* = 419,139 [M+H].

35 Ejemplo 133

3-Dimetilsulfamoil-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina y ácido 3-dimetilsulfamoil-5-trifluorometilbenzoico (Buttpark Ltd.) y usando un gradiente de CH_2Cl_2 : EtOAc (100 : 0 a 90 : 10) para la purificación cromatográfica. Espuma de color amarillo claro (42 %). EM (IEN): $m/z = 580,112$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedios

10 a) [4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *tert*-butílico del ácido [4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico. Sólido incoloro (94 %). EM (IEN): $m/z = 301,096$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

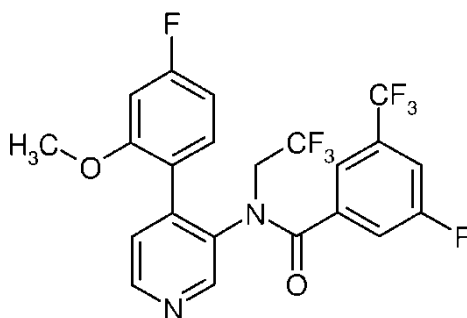
b) Éster *tert*-butílico del ácido [4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico (ejemplo 85. intermedio c) y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 179899-07-1) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (74 %). EM (IEN): $m/z = 401,148$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 134

25 3-Fluoro-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida

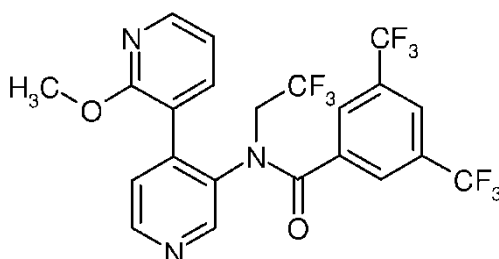


30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72. intermedio, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (ejemplo 133, intermedio a) y cloruro de ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (RN CAS 171243-30-4). El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50), seguido de HPLC preparativa usando un gradiente de metanol : agua (10 : 50 a 95 : 5). Sólido incoloro (22 %). EM (IEN): $m/z = 491,099$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Ejemplo 135

N-(2-Metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de (2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Espuma de color amarillo claro (21 %). EM (IEN): m/z = 524,100 [M+H]⁺.

Intermedios

10 a) (2-Metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico. Sólido de color amarillo claro (92 %). EM (EI): m/z = 283 [M].

15

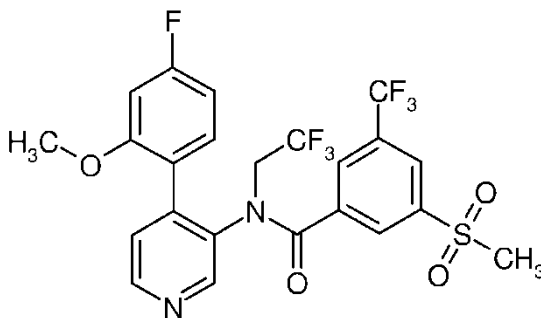
b) Éster *terc*-butílico del ácido (2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico (ejemplo 85, intermedio c) y ácido 2-metoxipiridin-3-borónico (RN CAS 163105-90-6) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (87 %). EM (IEN): m/z = 384,154 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 136

25 N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida

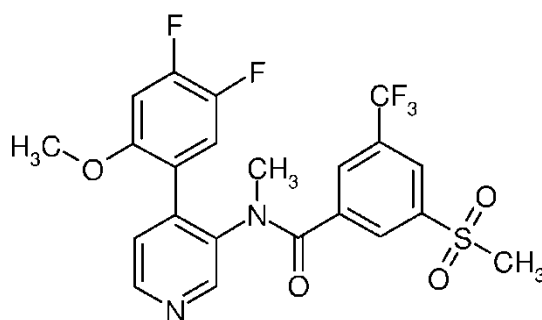


30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (ejemplo 133, intermedio a) y ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ : EtOAc (100 : 0 a 85 : 15). Espuma de color amarillo claro (43 %). EM (IEN): m/z = 551,087 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 137

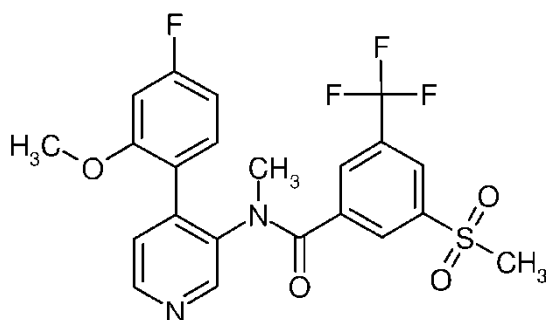
N-[4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (ejemplo 114, intermedio) y ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 43, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 5 días. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50), seguido de HPLC preparativa usando un gradiente de metanol : agua (10 : 90 a 95 : 5). Espuma incolora (46 %). EM (IEN): $m/z = 501,091 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 138

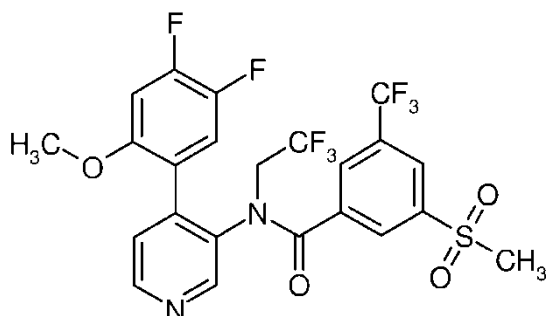
N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-metil-amina (ejemplo 129, intermedio a) y ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50), seguido de HPLC preparativa usando un gradiente de metanol: agua (10 : 90 a 95 : 5). Espuma incolora (44 %). EM (IEN): $m/z = 483,099 [M+H]^+$.

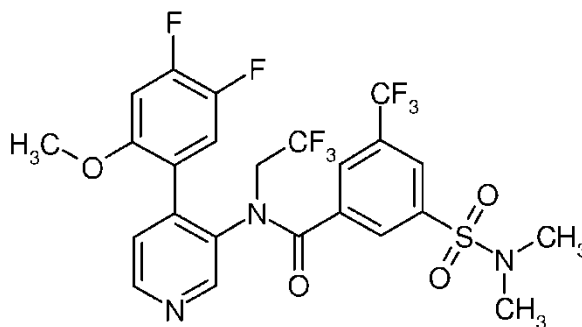
20 Ejemplo 139

25 N-[4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-trifluorometil-benzamida



30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (ejemplo 132, intermedio a) y ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : EtOAc (100 : 0 a 85 : 15). Espuma de color pardo claro (21 %). EM (IEN): $m/z = 569,077 [M+H]^+$.

35

Ejemplo 140N-[4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-dimetilsulfamoil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-trifluorometil-benzamida

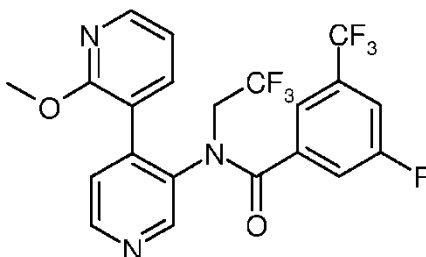
5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (ejemplo 132, intermedio a) y ácido 3-dimetilsulfamoil-5-trifluorometil-benzoico (Buttpark Ltd.). El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : EtOAc (100 : 0 a 90 : 10), seguido de por HPLC preparativa usando un gradiente de metanol : agua (10 : 50 a 95 : 5). Espuma de color pardo claro (13 %). EM (IEN): $m/z = 598,104$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 141

15

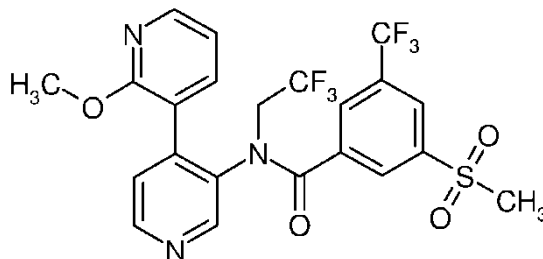
3-Fluoro-N-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometilbenzamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de (2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (ejemplo 135, intermedio a) y ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (RN CAS 161622-05-5) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro (16 %). EM (IEN): $m/z = 474,104$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 142

25

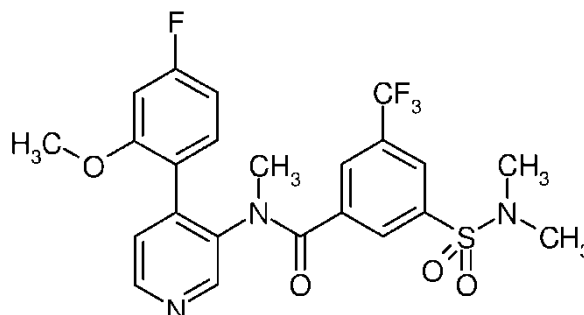
3-Metanosulfonil-N-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de (2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (ejemplo 135, intermedio a) y ácido 3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : EtOAc (100 : 0 a 85 : 15), seguido de HPLC preparativa usando un gradiente de metanol : agua (10 : 50 a 95 : 5). Espuma de color amarillo claro (28 %). EM (IEN): $m/z = 534,090$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

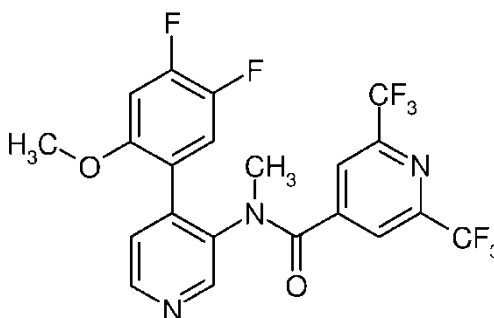
35

Ejemplo 143

3-Dimetilsulfamoil-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-metil-amina (ejemplo 129, intermedio) y ácido 3-dimetilsulfamoil-5-trifluorometil-benzoico (Buttpark Ltd.) después de un tiempo de reacción de 65 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC, eluyendo con EtOAc. Espuma de color pardo claro (19 %). EM (IEN): $m/z = 512,13 [M+H]^+$.

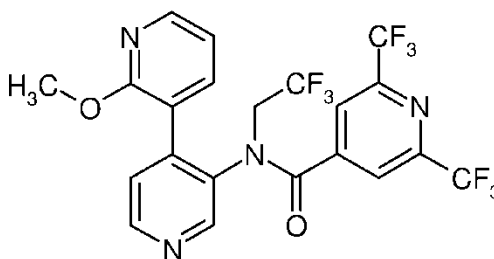
10

Ejemplo 144N-[4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida

15

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (ejemplo 130, intermedio) y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 23 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color pardo claro (38 %). EM (IEN): $m/z = 492,10 [M+H]^+$.

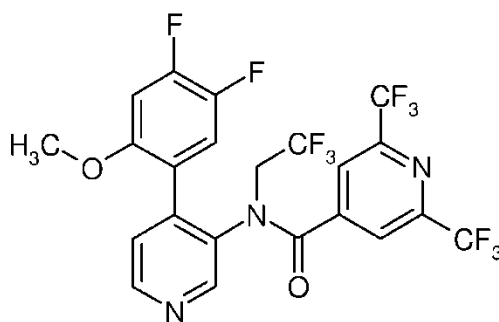
20

Ejemplo 145N-(2-Metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de (2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (ejemplo 135, intermedio a) y ácido 2,6-bis trifluorometil isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 96 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color amarillo claro (41 %). EM (IEN): $m/z = 525,10 [M+H]^+$.

30

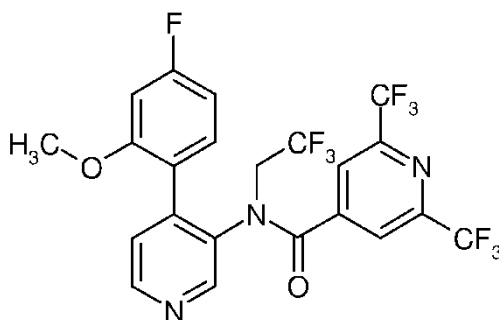
Ejemplo 146N-[4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (ejemplo 132, intermedio a) y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 96 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (31 %). EM (IEN): $m/z = 560,08 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 147

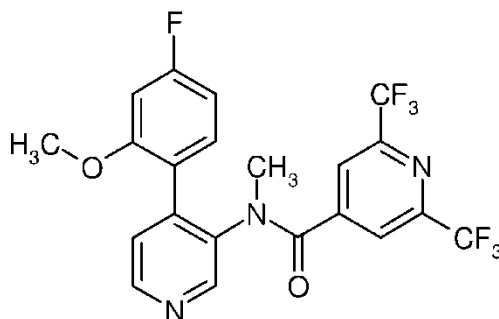
N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (ejemplo 133, intermedio a) y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 96 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (44 %). EM (IEN): $m/z = 542,09 [M+H]^+$.

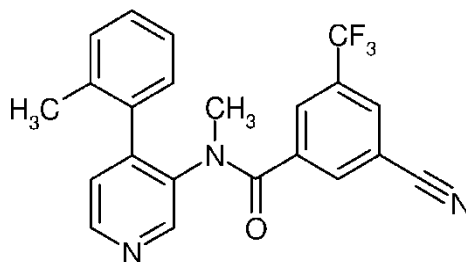
20 Ejemplo 148

25 N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida



30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-metil-amina (ejemplo 129, intermedio) y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 22 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color pardo claro (73 %). EM (IEN): $m/z = 474,11 [M+H]^+$.

35 Ejemplo 149

3-Ciano-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3-ciano-5-trifluorometil-benzoico después de un tiempo de reacción de 94 horas. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna de 10 g eluyendo con EtOAc seguido por una segunda cromatografía en una columna de 5 g eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido incoloro (2 %). EM (IEN): $m/z = 396,13 [M+H]^+$.

10

Intermediosa) Ácido 3-ciano-5-trifluorometil-benzoico

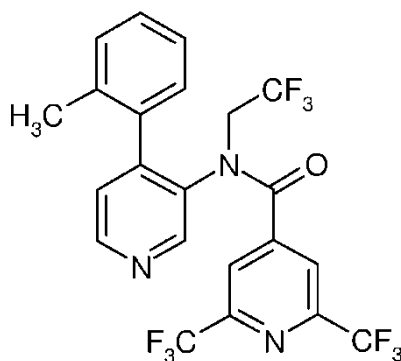
15 A una solución de éster metílico del ácido 3-ciano-5-trifluorometil-benzoico (0,084 g, 0,367 mmol) en dioxano (0,5 ml), se le añadió agua (0,5 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (19,2 mg, 0,458 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se recogió en dioxano y una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. Sólido de color pardo claro (0,09 g; 98 %). EM (IEN): $m/z = 214,01 [N-H]^+$.

20

b) Éster metílico del ácido 3-ciano-5-trifluorometil-benzoico

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 114, intermedio b, a partir de 3-bromo-5-trifluorometil-benzonitrilo (RN CAS 691877-03-9). El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (51 %). EM (GC-EM (EI)): $m/z = 229 [M]$.

25

Ejemplo 15030 N-(4-o-Tolil-piridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de (4-*o*-tolil-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Kev Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 23 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (26 %). EM (IEN): $m/z = 508,11 [M+H]^+$.

40 Intermediosa) (4-*o*-Tolil-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

45 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina y ácido 2-metilfenilborónico (RN CAS 16419-60-6) y usando un

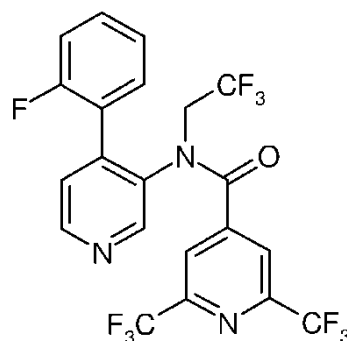
gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (91 %). EM (IEN): $m/z = 267,11 [M+H]^+$.

b) (4-Yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85. intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico (ejemplo 85. intermedio c). Sólido incoloro (98 %). EM (IEN): $m/z = 302,96 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 151

N-[4-(2-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Kev Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 25 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (38 %). EM (IEN): $m/z = 512,08 [M+H]^+$.

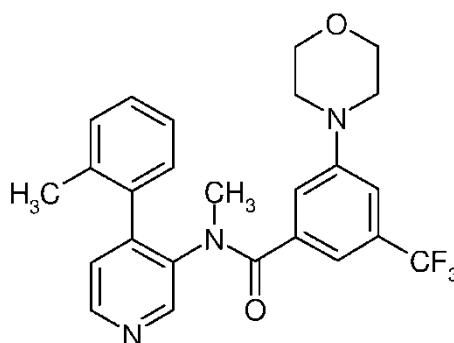
Intermedio

[4-(2-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

25 El compuesto del título se preparó a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (ejemplo 150, intermedio b) y ácido 2-fluorofenilborónico (RN CAS 1193-03-9) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (85 %). EM (IEN): $m/z = 271,09 [M+H]^+$.

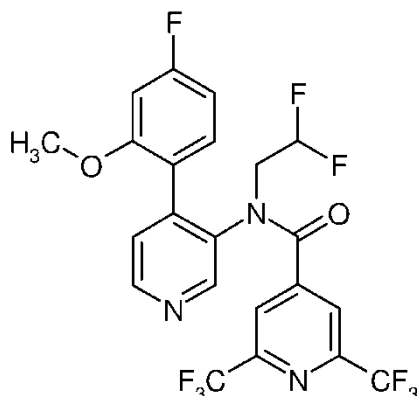
30 Ejemplo 152

N-Metil-3-morfolin-4-il-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3-morfolin-4-il-5-trifluorometilbenzoico (RN CAS 250682-08-7) después de un tiempo de reacción de 5 días. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Sólido incoloro (12 %). EM (IEN): $m/z = 456,188 [M+H]^+$.

Ejemplo 153

N-(2,2-Difluoro-etil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de (2,2-difluoro-etil)-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 68 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (57 %). EM (IEN): m/z = 524,10 [M+H]⁺.

10

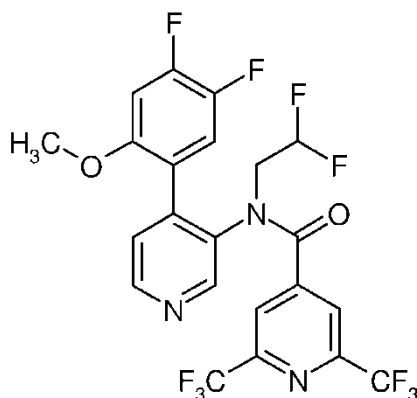
Intermediosa) (2,2-Difluoro-etil)-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (2,2-difluoro-etil)-(4-yodo-piridin-3-il)-amina y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 179899-07-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (78 %). EM (IEN): m/z = 283,18 [M+H]⁺.

20 b) (2,2-Difluoro-etil)-(4-yodo-piridin-3-il)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de éster *tert*-butílico del ácido (2,2-difluoro-etil)-(4-yodo- piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 116. intermedio c). Sólido de color blancuzco (98 %). EM (IEN): m/z = 284,97 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 154N-(2,2-Difluoro-etil)-N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida

30

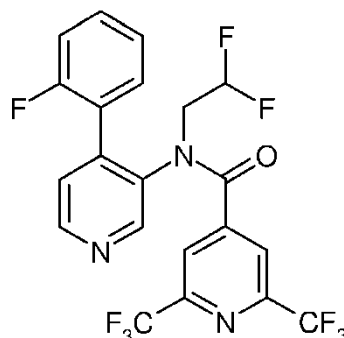
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de (2,2-difluoro-etil)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Kev Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 66 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (66 %). EM (IEN): m/z = 542,09 [M+H]⁺.

35

Intermedio

(2,2-Difluoro-etil)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina

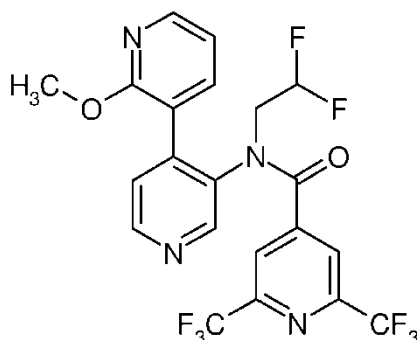
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (2,2-difluoro-etil)-(4-yodo-piridin-3-il)-amina (ejemplo 153, intermedio b) y ácido 4,5-difluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 870777-32-5) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (73 %). EM (IEN): m/z = 301,10 [M+H]⁺.

Ejemplo 15510 N-(2,2-Difluoro-etil)-N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de (2,2-difluoro-etil)-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 68 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (44 %). EM (IEN): m/z = 494,09 [M+H]⁺.

20 Intermedio(2,2-Difluoro-etil)-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-amina

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (2,2-difluoro-etil)-(4-yodo-piridin-3-il)-amina (ejemplo 153, intermedio b) y ácido 2-fluorofenilborónico (RN CAS 1193-03-9) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (87 %). EM (IEN): m/z = 252,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 15630 N-(2,2-Difluoro-etil)-N-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de (2,2-difluoro-etil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 67 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (64 %). EM (IEN): m/z = 507,11 [M+H]⁺.

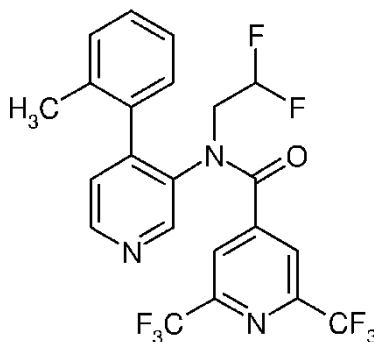
40 Intermedio(2,2-Difluoro-etil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amina

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (2,2-difluoro-etil)-(4-yodo-piridin-3-il)-amina (ejemplo 153, intermedio b) y ácido 2-metoxipiridin-3-borónico (RN CAS 163105-90-6) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (83 %). EM (IEN): m/z = 266,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 157

10

N-(2,2-Difluoro-etil)-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida



15

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de (2,2-difluoro-etil)-(4-o-tolil-piridin-3-il)-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Kev Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 68 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (34 %). EM (IEN): m/z = 490,11 [M+H]⁺.

20

Intermedio

(2,2-Difluoro-etil)-(4-o-tolil-piridin-3-il)-amina

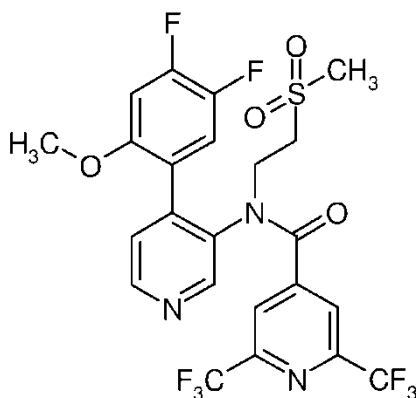
25

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (2,2-difluoro-etil)-(4-yodo-piridin-3-il)-amina (ejemplo 153, intermedio b) y ácido 2-metilfenilborónico (RN CAS 16419-60-6) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (93 %). EM (IEN): m/z = 248,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 158

30

N-[4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-pvndin-3-il]-N-(2-metanosulfonyl-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida



35

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonyl-etil)-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Kev Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 15 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color pardo (42 %). EM (IEN): m/z = 584,09 [M+H]⁺.

40

Intermedios

a) [4-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonyl-etil)-amina

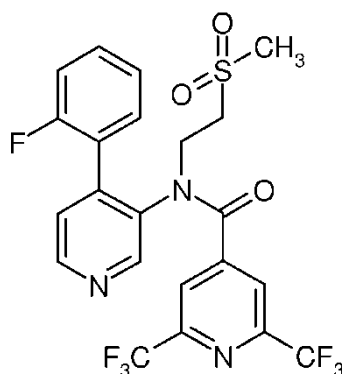
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metanosulfonyl-etil)-amina y ácido 4,5-difluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 870777-32-5) y usando un gradiente de CH₂Cl₂ : metanol (100 : 0 a 85 : 15) para la purificación cromatográfica. Espuma de color pardo claro (76 %). EM (IEN): m/z = 343,09 [M+H]⁺.

b) (4-Yodo-piridin-3-il)-(2-metanosulfonyl-etil)-amina

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metanosulfonyl-etil)-carbámico (ejemplo 112. intermedio c). Sólido de color blancuzco (98 %). EM (IEN): m/z = 326,97 [M+H]⁺.

Ejemplo 159

15

N-[4-(2-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-(2-metanosulfonyl-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonyl-etil)-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Kev Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 15 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color blancuzco (38 %). EM (IEN): m/z = 536,09 [M+H]⁺.

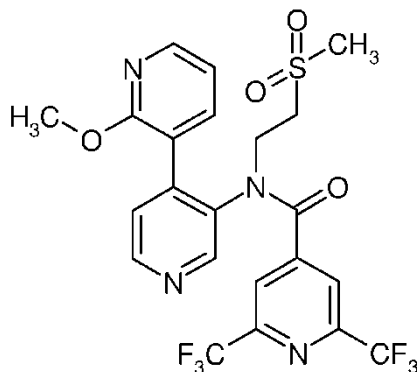
25

Intermedio[4-(2-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonyl-etil)-amina

30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metanosulfonyl-etil)-amina (ejemplo 158. intermedio b) y ácido 2-fluorofenilborónico (RN CAS 1193-03-9) y usando un gradiente de CH₂Cl₂ : metanol (100 : 0 a 70 : 30) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (85 %). EM (IEN): m/z = 295,09 [M+H]⁺.

Ejemplo 160

35

N-(2-Metanosulfonyl-etil)-N-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida

40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de (2-metanosulfonyl-etil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics

Ltd.) después de un tiempo de reacción de 15 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color pardo claro (14 %). EM (IEN): $m/z = 549,10 [M+H]^+$.

5 Intermedio

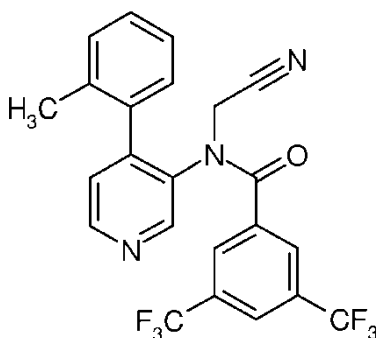
(2-Metanosulfonil-etil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amina

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metanosulfonil-etil)-amina (ejemplo 158, intermedio b) y ácido 2-metoxipiridin-3-borónico (RN CAS 163105-90-6) y usando un gradiente de CH_2Cl_2 : metanol (100 : 0 a 85 : 15) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo (89 %). EM (IEN): $m/z = 308,11 [M+H]^+$.

Ejemplo 161

15

N-Cianometil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de (4-o-tolil-piridin-3-ilamino)-acetonitrilo y ácido 3,5-bis-trifluorometil-benzoico (RN CAS 725-89-3) después de un tiempo de reacción de 18 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Las fracciones que contenían producto se agruparon, se evaporaron hasta que se formó una suspensión. El sólido incoloro se retiró por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de una mezcla de EtOAc : n-heptano (1 : 6). Sólido incoloro (37 %). EM (IEN): $m/z = 464,12 [M+H]^+$.

25

Intermedios

30 a) (4-o-Tolil-piridin-3-ilamino)-acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-ilamino)-acetonitrilo y ácido 2-metilfenilborónico (RN CAS 16419-60-6) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (48 %). EM (IEN): $m/z = 224,12 [M+H]^+$.

35

b) (4-Yodo-piridin-3-ilamino)-acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido cianometil-(4-yodo-piridin-3-il)-carbámico. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Aceite de color pardo claro (62 %). EM (IEN): $m/z = 259,97 [M+H]^+$.

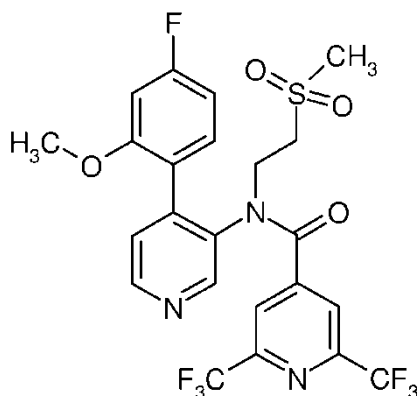
40

c) Éster *terc*-butílico del ácido cianometil-(4-yodo-piridin-3-il)-carbámico

45 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y bromoacetonitrilo (RN CAS 590-17-0) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (95 %). EM (IEN): $m/z = 360,02 [M+H]^+$.

50 Ejemplo 162

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(2-metanosulfonil-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonyl-etil)-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 17 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Una segunda cromatografía (HPLC preparativa (columna Fenomenex Gemini®), gradiente de acetonitrilo : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (10: 90 a 98 : 2)) dio el producto deseado en forma de una espuma de color blancuzco (10 %). EM (IEN): m/z = 566,10 [M+H]⁺.

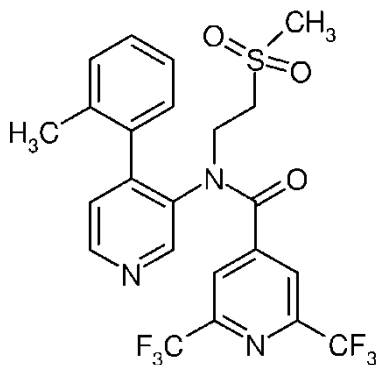
Intermedio

[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonyl-etil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metanosulfonyl-etil)-amina (ejemplo 158, intermedio b) y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 179899-07-1) y usando un gradiente de CH₂Cl₂ : metanol (100 : 0 a 85 : 15) para la purificación cromatográfica. Espuma incolora (55 %). EM (IEN): m/z = 325,10 [M+H]⁺.

Ejemplo 163

N-(2-Metanosulfonyl-etil)-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de (2-metanosulfonyl-etil)-(4-o-tolil-piridin-3-il)-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 17 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Una segunda cromatografía (HPLC preparativa (columna fenomenex gemini), gradiente de acetonitrilo : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (10: 90 a 98 : 2)) produjo el producto deseado en forma de un sólido de color blancuzco (10 %). EM (IEN): m/z = 532,11 [M+H]⁺.

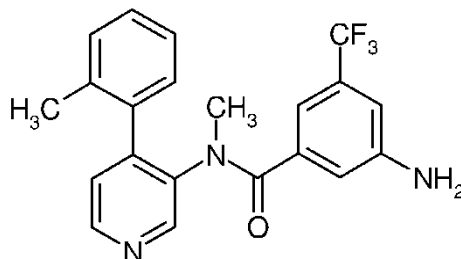
Intermedio

(2-Metanosulfonyl-etil)-(4-o-tolil-piridin-3-il)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metanosulfonyl-etil)-amina (ejemplo 158, intermedio b) y ácido 2-metilfenilborónico (RN CAS 16419-60-6) y usando un gradiente de CH₂Cl₂ : metanol (100 : 0 a 85 : 15) para la purificación cromatográfica. Aceite de color pardo (85 %). EM (IEN): m/z = 291,12 [M+H]⁺.

Ejemplo 1643-Amino-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida

5



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de éster *terc*-butílico del ácido {3-[metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-carbamoil]-5-trifluorometil-fenil}-carbámico y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (94 %). EM (IEN): $m/z = 386,147 [M+H]^+$.

Intermediosa) Éster *terc*-butílico del ácido{3-[metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-carbamoil]-5-trifluorometil-fenil}-carbámico

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-trifluorometil-benzoico y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 60) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (4 %). EM (IEN): $m/z = 486,20 [M+H]^+$.

20

b) Ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-trifluorometil-benzoico

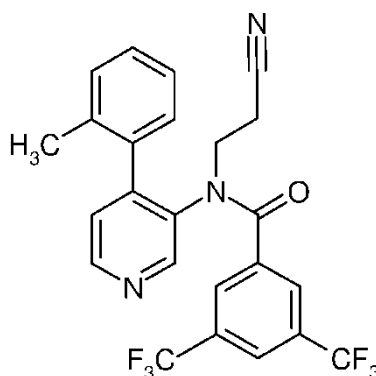
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del éster metílico del ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-trifluorometil-benzoico. EM (IEN): $m/z = 304,0809 [N-H]^+$.

25

c) Éster metílico del ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-trifluorometil-benzoico

30 A una solución de éster metílico del ácido 3-amino-5-trifluorometil-benzoico (2 g, 9,13 mmol, RN CAS 22235-25-2) en CH_2Cl_2 (30 ml), se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,99 g, 9,13 mmol, RN CAS 24424-99-5) y DMAP (1,11 g, 9,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con gel de sílice y se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 70 : 30). Sólido incoloro (76 %). EM (GOCEN (EI)): 319,1 (M^+).

35

Ejemplo 165N-(2-Ciano-etil)-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

40

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 3-(4-*o*-tolil-piridin-3-ilamino)-propionitrilo y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (RN CAS 725-89-3) después de un tiempo de reacción de 19 horas. El compuesto se purificó por dos cromatografías sobre gel de sílice (columnas de 10 g

y 5 g, respectivamente) usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido incoloro (2 %). EM (IEN): $m/z = 478,13 [M+H]^+$.

Intermedios

5

a) 3-(4-*o*-Tolil-piridin-3-ilamino)-propionitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 3-(4-yodo-piridin-3-ilamino)-propionitrilo y ácido 2-metilfenilborónico (RN CAS 16419-60-6) y usando un gradiente de heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (81 %). EM (IEN): $m/z = 238,13 [M+H]^+$.

b) 3-(4-Yodo-piridin-3-ilamino)-propionitrilo

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éter *terc*-butílico del ácido (2-cianoetil)-(4-yodo-piridin-3-il)-carbámico. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Sólido de color pardo claro (75 %). EM (IEN): $m/z = 273,98 [M+H]^+$.

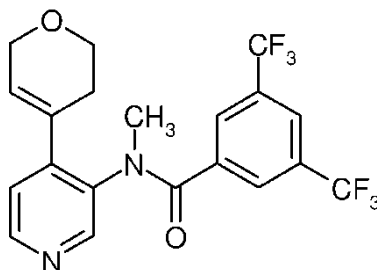
c) Éster *terc*-butílico del ácido (2-ciano-etil)-(4-yodo-piridin-3-il)-carbámico

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y 3-bromopropionitrilo (RN CAS 2417-90-5) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (92 %). EM (IEN): $m/z = 374,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 166

30

N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

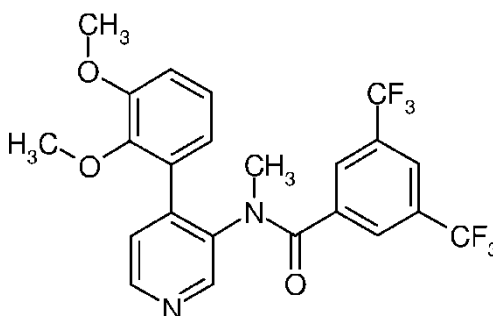


35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 73, a partir de *N*-(4-yodo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 98, intermedio a) y 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo éster del ácido trifluorometanosulfónico (RN CAS 188975-30-6). El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 40 : 60). Sólido incoloro (56 %). EM (IEN): $m/z = 431,177 [M+H]^+$.

Ejemplo 167

40

N-[4-(2,3-Dimetoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



45 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(2,3-dimetoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando

un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 40 : 60) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro (72 %). EM (IEN): $m/z = 485,127 [M+H]^+$.

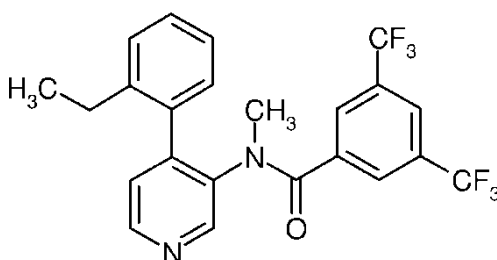
Intermedio

5

[4-(2,3-Dimetoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 98, intermedio b) y ácido 2,3-dimetoxifenilborónico (RN CAS 28611-39-4) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro (79 %). EM (IEN): $m/z = 245,128 [M+H]^+$.

Ejemplo 168

15 N-[4-(2-Etil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72. intermedio, a partir de [4-(2-etilfenil)-piridin-3-il]-metil-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 40 : 60) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro (54 %). EM (IEN): $m/z = 453,139 [M+H]^+$.

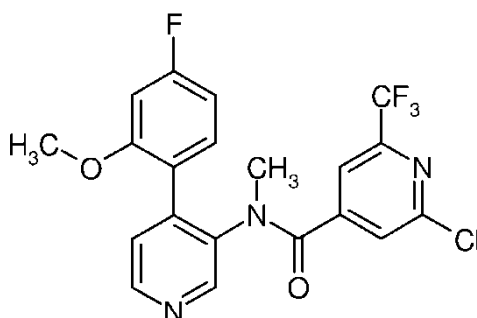
Intermedio

25

[4-(2-Etil-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 36. intermedio b) y ácido 2-etilfenilborónico (RN CAS 90002-36-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 40 : 60) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro (87 %). EM (IEN): $m/z = 213,138 [M+H]^+$.

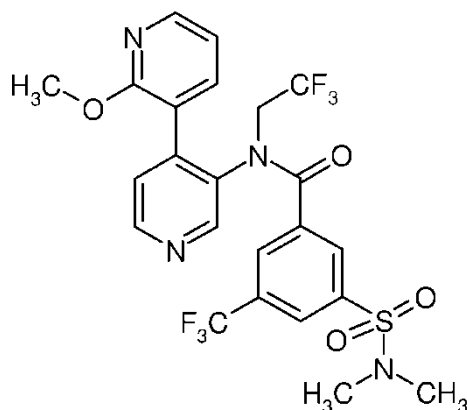
Ejemplo 169

35 2-Cloro-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-6-trifluorometil-isonicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-metil-amina (ejemplo 129. intermedio) y ácido 2-cloro-6-trifluorometil-isonicotínico (preparado de manera análoga al F. Cottet. M. Schlosser. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 18. 3793-3798) después de un tiempo de reacción de 18 horas. El compuesto se purificó por dos cromatografías sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido incoloro (26 %). EM (IEN): $m/z = 440,08 [M+H]^+$.

45

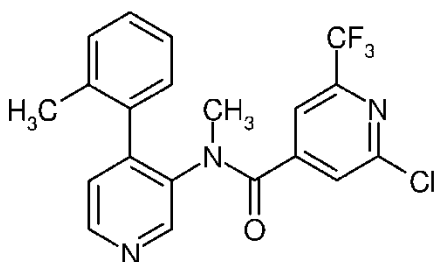
Ejemplo 170

3-Dimetilsulfamoil-N-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir del (2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (ejemplo 135, intermedio a) y cloruro de 3-dimetilsulfamoil-5-trifluorometil-benzoilo (preparado de manera análoga al ejemplo 74 a partir del ácido 3-dimetilsulfamoil-5-trifluorometil-benzoico, Buttpark Ltd.). El compuesto se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Una cromatografía final usando HPLC preparativa (columna fenomenex gemini) y un gradiente de acetonitrilo : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (10: 90 a 98 : 2) dio el producto del título en forma de un sólido incoloro (24 %). EM (IEN): m/z = 563,12 [M+H]⁺.

Ejemplo 171

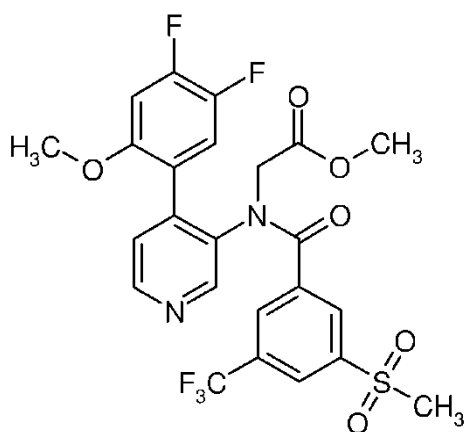
15

2-Cloro-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-6-trifluorometil-isonicotinamida

- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de N-metil-4-o-tolilpiridin-3-amina (ejemplo I, intermedio a) y ácido 2-cloro-6-trifluorometil-isonicotínico (preparado de manera análoga al F. Cottet, M. Schlosser, Eur. J. Org. Chem. 2004, 18, 3793-3798) después de un tiempo de reacción de 66 horas. El compuesto se purificó por dos cromatografías sobre gel de sílice (cada columna de 10 g, gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la primera y EtOAc para la segunda cromatografía), seguido de HPLC preparativa (columna fenomenex gemini, gradiente de acetonitrilo : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (10: 90 a 98 : 2)). Espuma incolora (49 %). EM (IEN): m/z = 406,09 [M+H]⁺.

Ejemplo 172

- 30 Éster metílico del ácido [[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonil-5-trifluorometilbenzoil)-amino]-acético



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del éster metílico del ácido [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilamino]-acético y ácido 3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114, intermedio a) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 80) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (30 %). EM (IEN): $m/z = 559,096 [M+H]^+$.

Intermedios

10 a) Éster metílico del ácido [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilamino]-acético

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster metílico del ácido (4-yodo-piridin-3-ilamino)-acético y ácido 4,5-difluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 870777-32-5) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (82 %). EM (IEN): $m/z = 309,104 [M+H]^+$.

b) Éster metílico del ácido (4-yodo-piridin-3-ilamino)-acético

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85. intermedio a, a partir del éster metílico del ácido *tert*-butoxicarbonil-(4-yodo- piridin-3-il)-amino]-acético. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion. Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (91 %). EM (IEN): $m/z = 292,980 [M+H]^+$.

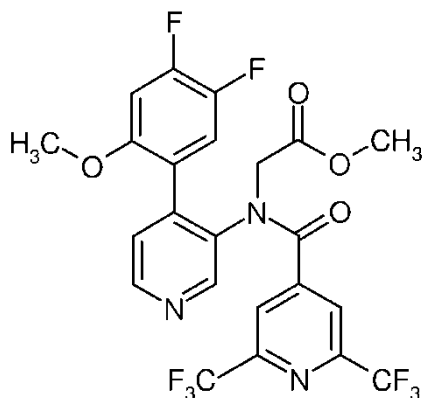
25 c) Éster metílico del ácido [*tert*-butoxicarbonil-(4-yodo-piridin-3-il)-amino]-acético

30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85. intermedio d) y éster metílico del ácido bromo-acético (RN CAS 96-32-2) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Aceite de color pardo claro (96 %). EM (IEN): $m/z = 393,030 [M+H]^+$.

Ejemplo 173

Éster metílico del ácido ((2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonilo)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino)-acético

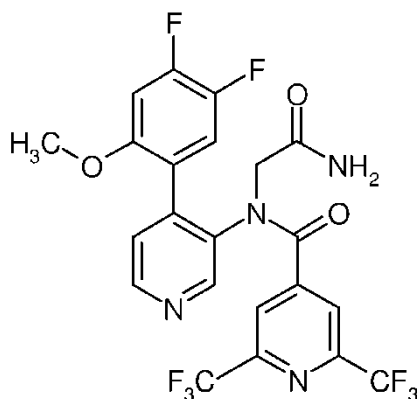
35



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del éster metílico del ácido [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilamino]-acético (ejemplo 172, intermedio a) ácido y 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 80). Sólido incoloro (48 %). EM (IEN): m/z = 550,102 [M+H]⁺.

Ejemplo 174

N-(2-Amino-2-oxoetil)-N-(4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonil)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc : metanol (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Espuma de color amarillo claro (63 %). EM (IEN): m/z = 535,100 [M+H]⁺.

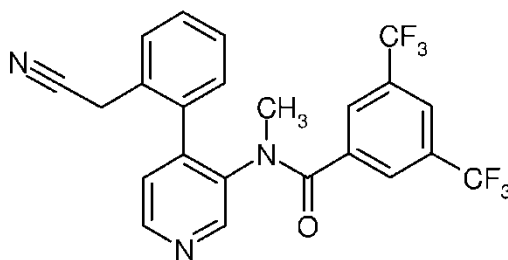
Intermedio

Ácido {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonilo)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del éster metílico del ácido {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonil)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético (ejemplo 173). Sólido de color amarillo claro (99 %). EM (IEN): m/z = 536,085 [M+H]⁺.

Ejemplo 175

N-[4-(2-Cianometil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [2-(3-metilaminopiridin-4-il)-fenil]-acetonitrilo y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (RN CAS 725-89-3) después de un tiempo de reacción de 5 días. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) seguido por una segunda cromatografía, usando HPLC preparativa (Columna Fenomenex Gemini®, gradiente de metanol: agua (10 : 90 a 95 : 5)). Sólido incoloro (3 %). EM (IEN): m/z = 464,118 [M+H]⁺.

Intermedio

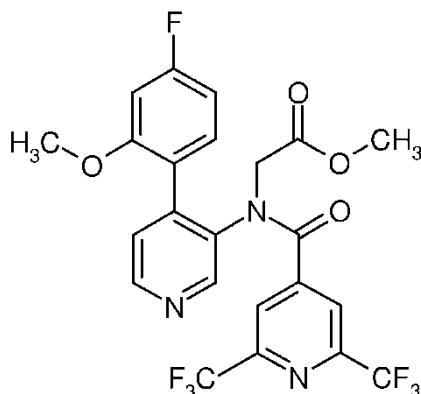
[2-(3-Metilamino-piridin-4-il)-fenil]-acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 98, intermedio b) y [2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetonitrilo (RN CAS 325141-71-7)

después de un tiempo de reacción de 6 días y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro (69 %). EM (IEN): $m/z = 224,118 [M+H]^+$.

Ejemplo 176

5 Éster metílico del ácido ((2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonilo)-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-amino)-acético



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de éster metílico del ácido [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-ilamino]-acético y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Sólido incoloro (46 %). EM (IEN): $m/z = 532,109 [M+H]^+$.

15

Intermedios

a) Éster metílico del ácido [4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilamino]-acético

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster metílico del ácido (4-yodo-piridin-3-ilamino)-acético y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 179899-07-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (73 %). EM (IEN): $m/z = 291,113 [M+H]^+$.

25 b) Éster metílico del ácido (4-yodo-piridin-3-ilamino)-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster metílico del ácido [terc-butoxicarbonil-(4-yodo-piridin-3-il)-amino]-acético. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (91 %). EM (IEN): $m/z = 292,980 [M+H]^+$.

30

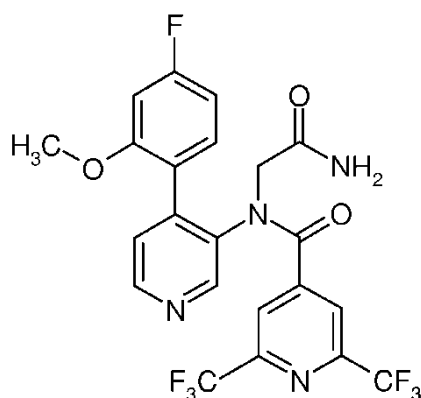
c) Éster metílico del ácido [terc-butoxicarbonil-(4-yodo-piridin-3-il)-amino]-acético

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster terc-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y éster metílico del ácido bromo-acético (RN CAS 96-32-2) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Aceite de color pardo claro (96 %). EM (IEN): $m/z = 393,030 [M+H]^+$.

Ejemplo 177

40

N-Carbamoilmetil-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometilisonicotinamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonil)-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc : metanol (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50) para la separación cromatográfica. Sólido incoloro (79 %). EM (IEN): m/z = 517,110 [M+H]⁺.

Intermedio

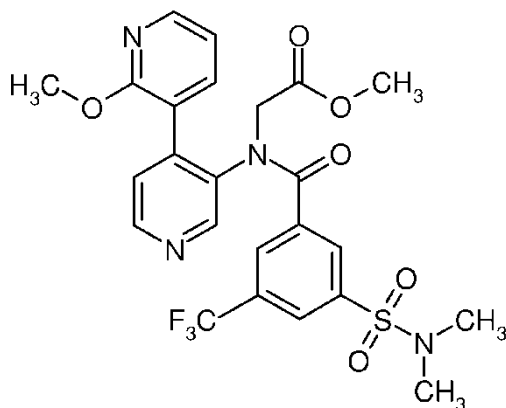
10 Ácido {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonilo)-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del éster metílico del ácido {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonil)-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético (ejemplo 176). Sólido de color amarillo claro (99 %). EM (IEN): m/z = 518,094 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 178

2-(3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-N-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-5-(trifluorometil)benzamido)acetato de metilo



20

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del éster metílico del ácido (2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-ilamino)-acético y ácido 3-dimetilsulfamoil-5-trifluorometil-benzoico (Buttpark Ltd.) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Las fracciones que contenían producto se agruparon se evaporaron y el residuo se vertió en 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con 30 ml de HCl acuoso 1 M seguido de 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Sólido de color amarillo claro (30 %). EM (IEN): m/z = 553,135 [M+H]⁺.

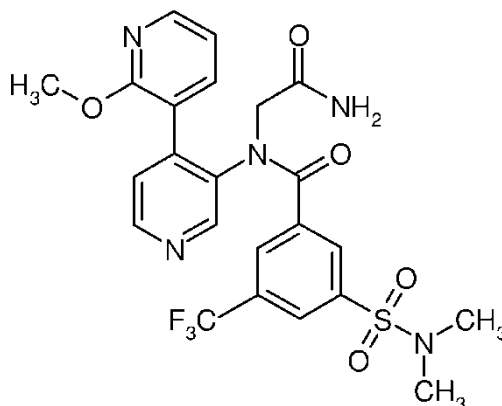
25

30

Intermedios

Éster metílico del ácido (2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-ilamino)-acético

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster metílico del ácido (4-yodo-piridin-3-ilamino)-acético (ejemplo 176, intermedio b) y ácido 2-metoxipiridin-3-borónico (RN CAS 163105-90-6) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (73 %). EM (IEN): m/z = 274,119 [M+H]⁺.

Ejemplo 179N-Carbamoilmetil-3-dimetilsulfamoil-N-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-5-trifluorometil-benzamida

5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido [(3-dimetilsulfamoil-5-trifluorometil-benzoil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amino]-acético (NEt₃ al 0,35 %mol%) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc : metanol (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (81 %). EM (IEN): m/z = 537,107 [N-H].

10

Intermedio

Ácido [(3-dimetilsulfamoil-5-trifluorometil-benzoil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amino]-acético, sal trietilamina (1:0,35)

15

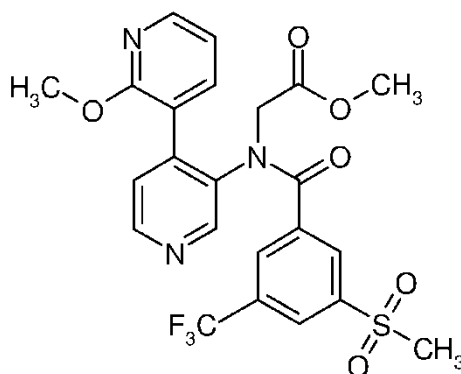
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir de 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)-N-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-5-(trifluorometil)benzamido)acetato de metilo. El compuesto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) con un gradiente de metanol: agua que contenía NEt₃ al 0,1 % (80 : 20 a 98 : 2). Sólido incoloro (75 %). EM (IEN): m/z = 537,107 [N-H].

20

Ejemplo 180

Éster metílico del ácido [(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amino]-acético

25



30

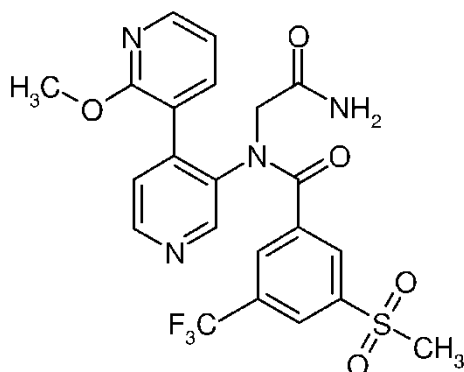
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del éster metílico del ácido (2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-ilamino)-acético (ejemplo 178. intermedio) y ácido 3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114. intermedio a) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion. Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se evaporaron. El sólido restante se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) con un gradiente de metanol: agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2). Espuma de color amarillo claro (32 %). EM (IEN): m/z = 524,108 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 181

N-Carbamoilmetil-3-metanosulfonil-N-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-5-trifluorometil-benzamida

40



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido [(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amino]-acético y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc : metanol (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (72 %). EM (IEN): $m/z = 509,109 [M+H]^+$

Intermedio

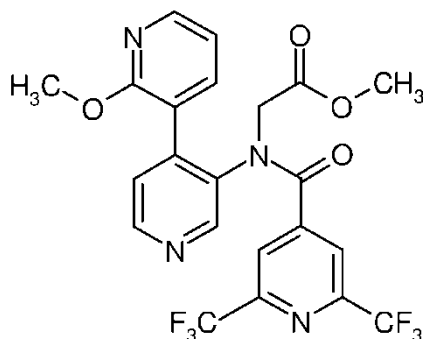
10 Ácido [(3-Metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amino]-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del éster metílico del ácido [(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amino]-acético. Sólido incoloro (76 %). EM (IEN): $m/z = 510,092 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 182

2-(N-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamido)acetato de metilo



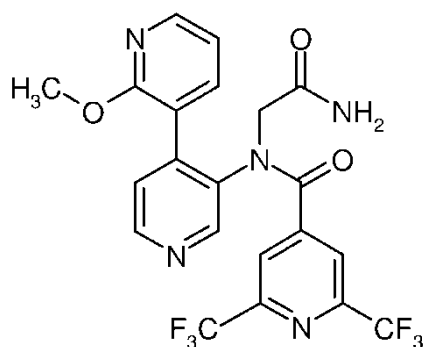
20

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del éster metílico del ácido (2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-ilamino)-acético (ejemplo 178, intermedio) y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Kev Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 48 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Sólido de color amarillo claro (55 %). EM (IEN): $m/z = 515,114 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 183

30 N-(2-Amino-2-oxoetil)-N-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-2,6-bis(trifluorometil)-isonicotinamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido [(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amino]-acético y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc : metanol (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Espuma de color amarillo claro (80 %). EM (IEN): m/z = 500,114 [M+H]⁺.

Intermedio

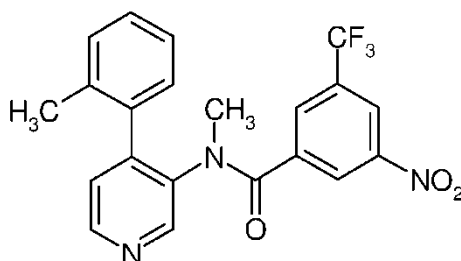
10 Ácido [(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil)-amino]-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del 2-(N-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamido)acetato de metilo (ejemplo 182). Espuma de color amarillo claro (99 %). EM (IEN): m/z = 501,099 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 184

N-Metil-3-nitro-N-(4-o-tolilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida



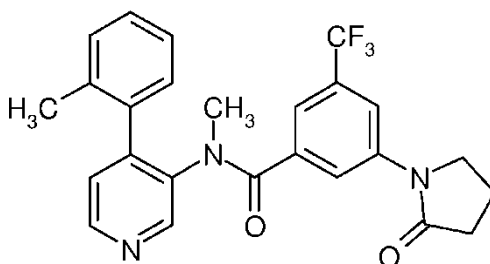
20

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de N-metil-4-o-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1. intermedio a) y ácido 3-nitro-5-trifluorometil-benzoico (RN CAS 328-80-3) después de un tiempo de reacción de 48 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion. Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 80). Las fracciones que contenían producto se agruparon y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con 30 ml de HCl acuoso 1 M y con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Sólido de color amarillo claro (66 %). EM (IEN): m/z = 416,121 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 185

N-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



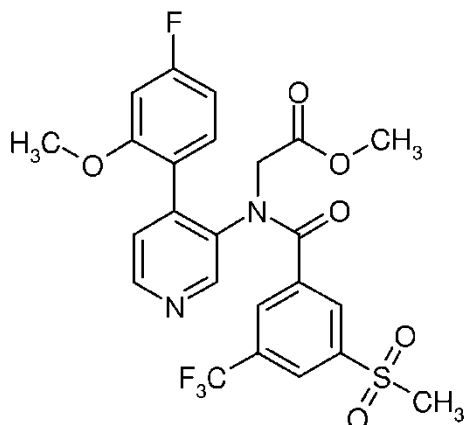
35

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de N-metil-4-o-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1. intermedio a) y ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-trifluorometil-benzoico (Selena Chemicals Inc.) después de

un tiempo de reacción de 120 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Fenomenex Gemini®) con un gradiente de acetonitrilo : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (10: 90 a 98 : 2). Sólido de color pardo claro (2 %). EM (IEN): m/z = 454,17 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 186

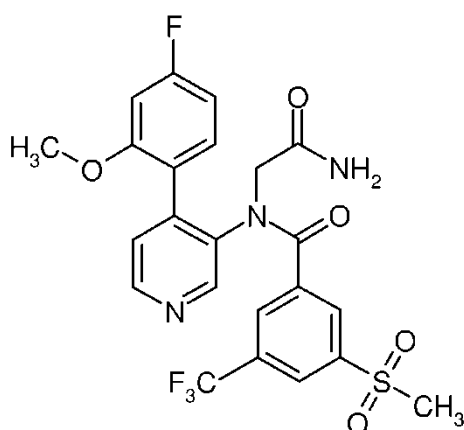
Éster metílico del ácido [[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del éster metílico del ácido [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-ilamino]-acético (ejemplo 176, intermedio a) y ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114, intermedio a). El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Las fracciones que contenían producto se agruparon y se evaporaron. El residuo se disolvió en 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con 30 ml de HCl acuoso 1 M y con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido de color amarillo restante se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) con un gradiente de metanol: agua con 0,05 % ácido fórmico (80 : 20 a 98 : 2). Sólido incoloro (20 %). EM (IEN): m/z = 504,104 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 187

N-Carbamoilmetil-N-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzamida



30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido [[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]1-(3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc : metanol (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (77 %). EM (IEN): m/z = 526,104 [M+H]⁺.

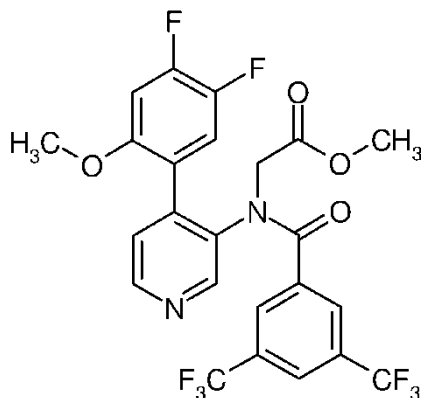
35 Intermedio

Ácido [[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del éster metílico del ácido [[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético (ejemplo 186). Sólido incoloro (100 %). EM (IEN): $m/z = 527,089 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 188

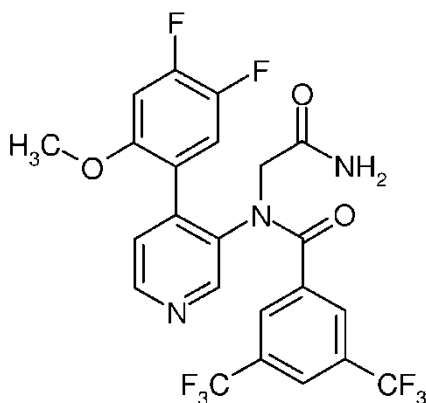
Éster metílico del ácido {(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del éster metílico del ácido [4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilamino]-acético (ejemplo 172. intermedio a) y ácido 3,5-bis(trifluorometil) benzoico (RN CAS 725-89-3) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion. Isco Inc.), eluyendo con un
15 gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Las fracciones que contenían producto se agruparon se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de metanol: agua con 0,05 % ácido fórmico (80 : 20 a 98 : 2). Sólido incoloro (10 %). EM (IEN): $m/z = 549,105 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 189

N-Carbamoilmetil-N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido {(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(4,5- difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc : metanol (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (100 %). EM (IEN): $m/z = 534,105 [M+H]^+$.

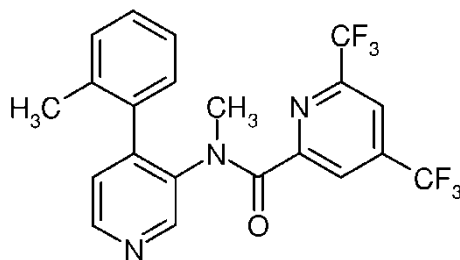
30 Intermedio

Ácido {(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del éster metílico del ácido {(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético (ejemplo 188). Sólido de color amarillo claro (98 %). EM (IEN): $m/z = 535,089 [M+H]^+$.

Ejemplo 190

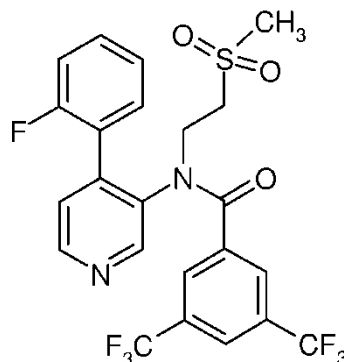
metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4,6-bis-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de *N*-metil-4-*o*-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1, intermedio a) y ácido 4,6-bis(trifluorometil)-2-piridinecarboxílico (Bionet Research) y usando un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Aceite de color pardo claro (66 %). EM (IEN): $m/z = 440,12 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 191

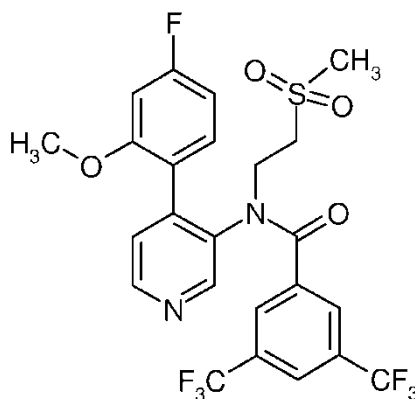
N-[4-(2-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-3,5-bis-trifluorometilbenzamida



- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonil-etil)-amina (ejemplo 159, intermedio) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (RN CAS 725-89-3) después de un tiempo de reacción de 40 horas. El compuesto se purificó por dos cromatografías sobre dos gel de sílice usando una columna de 10 g y una columna de 5 g, respectivamente, en un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). El sólido de color pardo resultante se suspendió en *tert*-butil metil éter, se filtró y se lavó con *tert*-butil metil éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blancuzco (8 %). EM (IEN): $m/z = 535,09 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 192

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

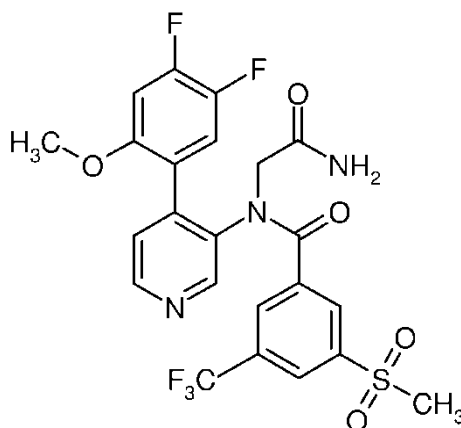


- 30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonil-etil)-amina (ejemplo 162, intermedio) y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (RN CAS

725-89-3) después de un tiempo de reacción de 40 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (ISCO) y una columna de 10 g y 5 g , respectivamente, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Una tercera cromatografía, usando HPLC preparativa (Columna Gemini NX) eluyendo con un gradiente de metanol: agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (20: 80 a 98 : 2), produjo el producto en forma de un sólido incoloro (4 %). EM (IEN): m/z = 565,10 [M+H]⁺.

Ejemplo 193

N-(2-Amino-2-oxoetil)-N-(4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido [[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc : metanol (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (78 %). EM (IEN): m/z = 588,0868 [M+HCOO]⁻.

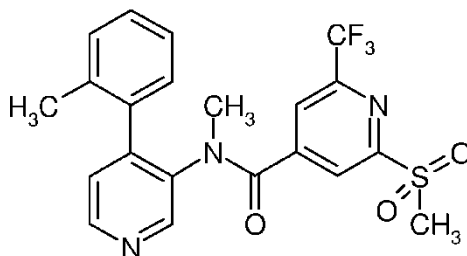
Intermedio

Ácido [[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonyl-5-trifluorometilbenzoil)-amino]-acético, sal trietilamina (1: 0,4)

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del éster metílico del ácido [[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético (ejemplo 172). El compuesto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de metanol: agua con 0,1 % NEt₃ (80 : 20 a 98 : 2). Sólido incoloro (53 %). EM (IEN): m/z = 545,079 [M+H]⁺.

Ejemplo 194

2-Metanosulfonyl-N-metil-N-(4-o-tolilpiridin-3-il)-6-trifluorometil-isonicotinamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de N-metil-4-o-tolilpiridin-3-amina (ejemplo 1. intermedio a) y ácido 2-metanosulfonyl-6-trifluorometil-isonicotínico después de un tiempo de reacción de 22 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con EtOAc como un eluyente. Las fracciones que contenían producto se agruparon, se evaporaron y la espuma de color pardo restante se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de metanol : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (40 %). EM (IEN): m/z = 450,11 [M+H]⁺.

Intermedios

a) Ácido 2-Metanosulfonil-6-trifluorometil-isonicotínico

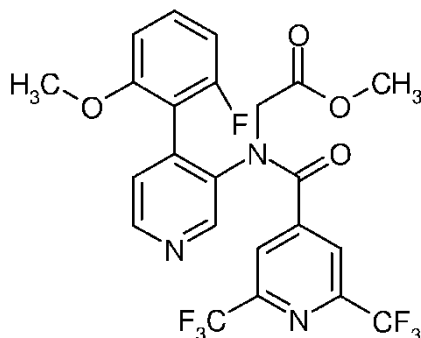
5 A una suspensión enfriada con hielo de oxone® (525 mg, 854 μmol , RN CAS 10058-23-8) en metanol (0,6 ml) y agua (0,6 ml), se le añadió gota a gota una solución de ácido 2-metilsulfanil-6-trifluorometil-isonicotínico (0,09 g, 341 μmol) en metanol (1,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó en un baño con hielo durante 2 horas. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4,5 horas más, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas se lavaron con agua, una solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. Sólido incoloro (0,106 g; 98 %). EM (IEN): $m/z = 267,99$ [$N\text{-H}$]. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) Ácido 2-metilsulfanil-6-trifluorometil-isonicotínico

15 A una suspensión de ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotínico (0,1 g, 443 μmol , preparado de acuerdo con F. Cottet, M. Schlosser, Eur. J. Org. Chem. 2004, 18, 3793-3798) en THF (5 ml), se le añadió tiometóxido sódico (155 mg, 2,22 mmol, RN CAS 50615-16-2) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C (temperatura del baño de aceite) durante 15 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (5 ml) y HCl acuoso 1 M (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blancuzco (0,105 g; 99 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN): $m/z = 236,01$ [$N\text{-H}$].

Ejemplo 195

25 2-(N-(4-(2-fluoro-6-metoxifenil)piridin-3-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamido)acetato de metilo



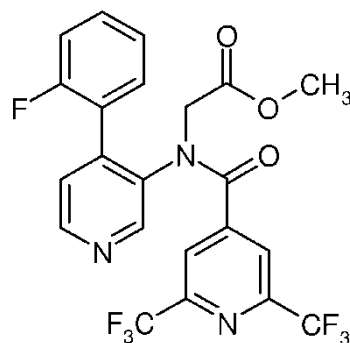
30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del éster metílico del ácido [4-(2-fluoro-6-metoxifenil)piridin-3-ilamino]-acético y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Kev Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Sólido de color amarillo claro (48 %). EM (IEN): $m/z = 532,109$ [$M\text{+H}$]⁺.

35 IntermedioÉster metílico del ácido [4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)piridin-3-ilamino]-acético

40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster metílico del ácido 4-yodo-piridin-3-ilamino)-acético (ejemplo 176, intermedio b) y ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico (RN CAS 78495-63-3) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (34 %). EM (GOCEN (TIC): $m/z = 290,1$ [$M\text{+}$]⁺.

45 Ejemplo 196

2-(N-(4-(2-fluorofenil)piridin-3-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamido)acetato de metilo



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del éster metílico del ácido [4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-ilamino]-acético y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Kev Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 72 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion. Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Sólido de color amarillo claro (39 %). EM (IEN): $m/z = 502,099 [M+H]^+$.

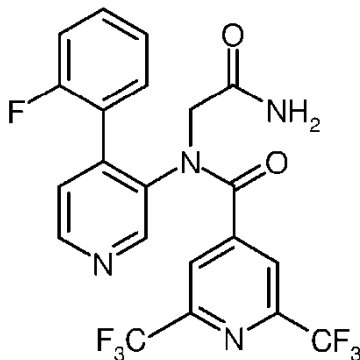
10 Intermedio

Éster metílico del ácido [4-(2-fluoro-fenil-piridin-3-ilamino)-acético

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster metílico del ácido (4-yodo-piridin-3-ilamino)-acético (ejemplo 176, intermedio b) y ácido 2-fluorofenilborónico (RN CAS 1193-03-9) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Sólido de color blancuzco (37 %). EM (IEN): $m/z = 261,104 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 197

N-Carbamoilmetil-N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometilisonicotinamida



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonil)-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc : metanol (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50). Sólido de color amarillo claro (74 %). EM (IEN): $m/z = 487,099 [M+H]^+$.

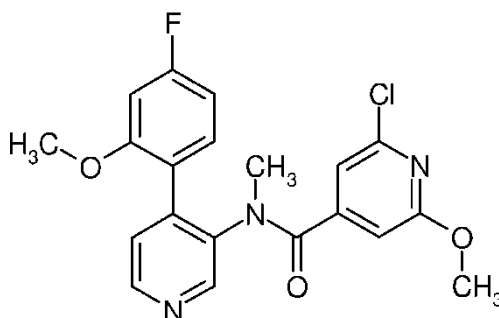
30 Intermedio

Ácido {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonilo)-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster metílico del ácido {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonil)-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético (ejemplo 196). Sólido de color blanco (89 %). EM (IEN): $m/z = 488,083 [M+H]^+$.

Ejemplo 198

40 2-Cloro-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-6-metoxi-N-metil-isonicotinamida

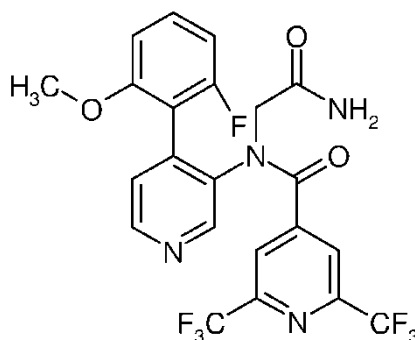


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de
 5 [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-metil-amina (ejemplo 129, intermedio) y ácido 2-cloro-6-metoxiisonicotínico (RN CAS 15855-06-8). Sólido incoloro (21 %). EM (IEN): $m/z = 402,10 [M+H]^+$.

Ejemplo 199

N-Carbamoilmetil-N-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometilisonicotinamida

10



15

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido
 {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonil)-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético. El compuesto se
 purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de
 n-heptano : EtOAc : metanol (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50). Sólido de color amarillo claro (78 %). EM (IEN): m/z
 = 517,109 $[M+H]^+$.

Intermedio

20

Ácido {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonilo)-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético

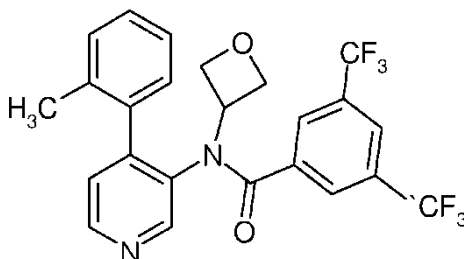
25

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del éster metílico del ácido
 {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonil)-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético (ejemplo 195). White
 sólido (99 %). EM (IEN): $m/z = 518,094 [M+H]^+$.

Ejemplo 200

30

N-Oxetan-3-il-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



35

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de
 oxetan-3-il-(4-o-tolil-piridin-3-il)-amina y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (RN CAS 1271-19-8) y usando un
 gradiente de gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70) para la purificación cromatográfica. Sólido de color
 amarillo claro (34 %). EM (IEN): $m/z = 481,13 [M+H]^+$.

Intermediosa) Oxetan-3-il-(4-o-tolil-piridin-3-il)-amina

5 Una solución de 4-o-tolilpiridin-3-amina (0,125 g, 678 μmol) y oxetan-3-ona (147 mg, 2,04 mmol, RN CAS 6704-31-0) en metanol (2 ml) se trató con cloruro de cinc (370 mg, 2,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó ligeramente y se formó una solución. Después, se añadieron tamicos moleculares 4Å (100 mg, 678 μmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 19 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente en otro baño se añadió oxetan-3-ona (147 mg, 2,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo a reflujo durante 24 horas más antes de añadirse cloruro de cinc (185 mg, 1,36 mmol). Después de agitarse durante 2 horas más, se añadió cianoborohidruro sódico (128 mg, 2,04 mmol, RN CAS 25895-60-7) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. Después de agitarse a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y la mezcla se filtró sobre dicalita. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color blancuzco (0,072 g; 42 %). EM (IEN): $m/z = 241,13$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

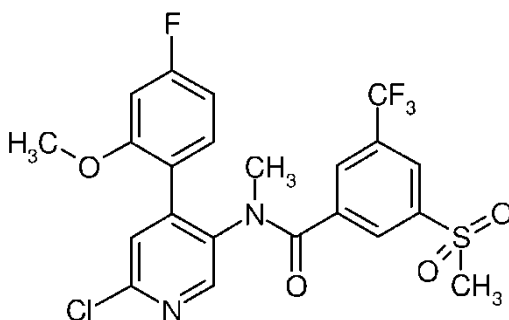
b) 4-o-Tolilpiridin-3-amina

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-o-tolil-piridin-3-il)-carbámico. Sólido de color pardo (100 %). EM (IEN): $m/z = 185,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

a) Éster *terc*-butílico del ácido (4-o-tolil-piridin-3-il)-carbámico

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y ácido 2-metilfenilborónico (RN CAS 16419-60-6) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (94 %). EM (IEN): $m/z = 285,16$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Ejemplo 201N-[6-Cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida

35

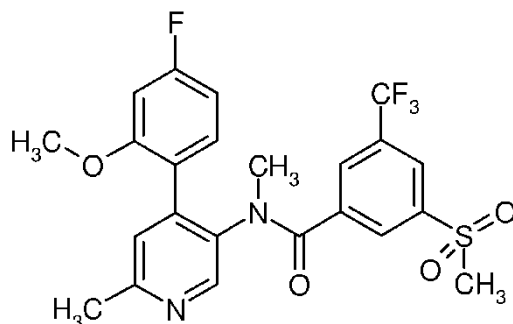
40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 90, a partir del [6-cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina y ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 17 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Los extractos volátiles se evaporaron hasta que se formó un precipitado. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó tres veces con una pequeña cantidad de una mezcla de EtOAc : n-heptano (1 : 4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (61 %). EM (IEN): $m/z = 517,06$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediosa) [6-Cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

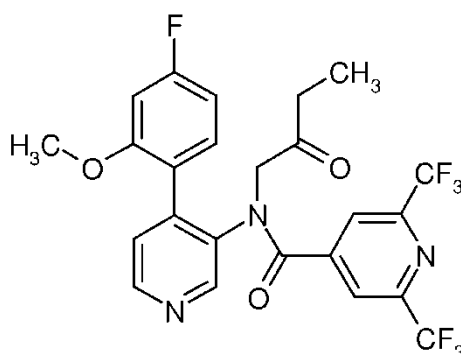
50 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (preparada de acuerdo con el documento n° WO2006013050) y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 179899-07-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color blancuzco (81 %). EM (IEN): $m/z = 267,07$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 202

55

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida

- 5 A una solución de *N*-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzamida (0,1 g, 0,193 mmol, ejemplo 201) en THF (2 ml), se le añadieron metilcloruro de cinc (0,145 ml, 0,29 mmol, solución 2 M en THF, RN CAS 5158-46-3), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (0,4 ml, RN CAS 80-73-9) y dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI-IPr, 2,63 mg, 3,87 μ mol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min y después se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano EtOAc (100 : 0 a 0 : 100), seguido de una segunda cromatografía, usando HPLC preparativa (Columna Gemini NX) eluyendo con un gradiente de metanol: agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,073 g; 76 %). EM (IEN): m/z = 497,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 203N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(2-oxo-butil)-2,6-bis-trifluorometilisonicotinamida

- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 1-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilamino]-butan-2-ona y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 24 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 5 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100), seguido de una segunda cromatografía usando HPLC preparativa (Columna Gemini NX) y un gradiente de metanol: agua (con ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2). Sólido incoloro (10 %). EM (IEN): m/z = 530,130 [M+H]⁺.

Intermediosa) 1-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilamino]-butan-2-ona

- 35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 72, a partir de 1-(4-yodo-piridin-3-ilamino)-butan-2-ona y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 179899-07-1) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo (43 %). EM (IEN): m/z = 289,134 [M+H]⁺.

b) 1-(4-Yodo-piridin-3-ilamino)-butan-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2-oxo-butil)-carbámico. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en

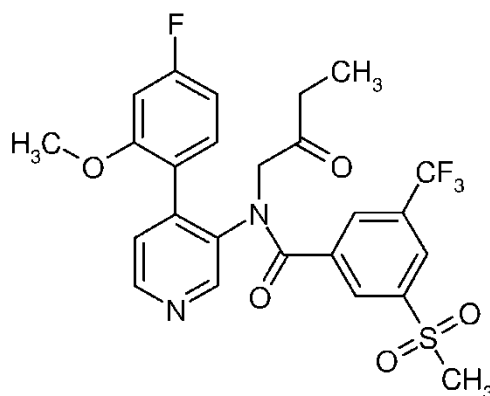
una columna de 50 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (95 %). EM (IEN): $m/z = 290,999 [M+H]^+$.

c) Éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2-oxo-butil)-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y 1-bromo-butan-2-ona (RN CAS 816-40-0) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 40 : 60) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (85 %). EM (IEN): $m/z = 391,051 [M+H]^+$.

Ejemplo 204

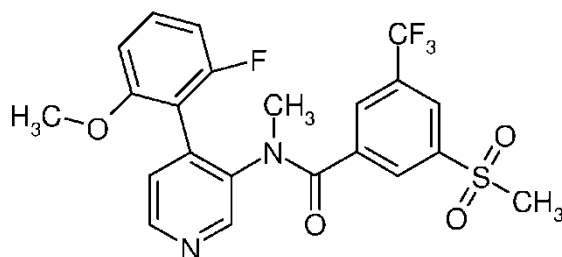
N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2-oxo-butil)-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 90, a partir de 1-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilamino]-butan-2-ona (ejemplo 203, intermedio a) y ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 24 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano EtOAc (100 : 0 a 0 : 100), seguido de una segunda cromatografía usando HPLC preparativa (Columna Gemini NX) y un gradiente de metanol: agua (con ácido fórmico al 0,5 %) (80 : 20 a 98 : 2). Espuma de color rojo claro (13 %). EM (IEN): $m/z = 539,126 [M+H]^+$.

Ejemplo 205

N-[4-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida

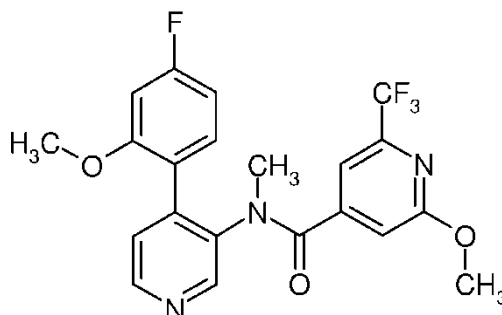


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 90, a partir de [4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-piridin-3-il]-metil-amina y ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). White sólido (58 %). EM (IEN): $m/z = 483,100 [M+H]^+$.

Intermedio

[4-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 36, intermedio b) y ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico (RN CAS 78495-63-3) y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (65 %). EM (IEN): $m/z = 233,109 [M+H]^+$.

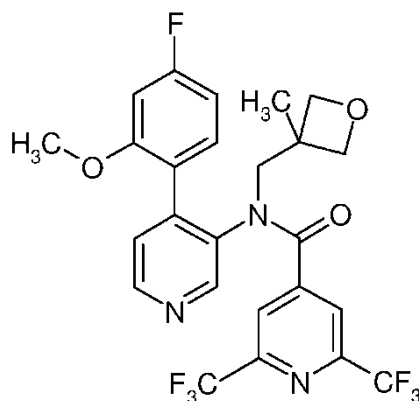
Ejemplo 206N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-metoxi-N-metil-6-trifluorometilisonicotinamida

5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-metil-amina (ejemplo 129, intermedio) y ácido 2-metoxi-6-trifluorometil-isonicotínico después de un tiempo de reacción de 64 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100), seguida de una segunda cromatografía usando HPLC preparativa (Columna Gemini NX) y un gradiente de metanol: agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2) como eluyente. Sólido incoloro (33 %). EM (IEN): m/z = 436,13 [M+H]⁺.

15 IntermedioÁcido 2-metoxi-6-trifluorometil-isonicotínico

A una solución de ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotínico (0,15 g, 665 μmol, preparado de acuerdo con F. Cottet, M. Schlosser, Eur. J. Org. Chem. 2004, 18, 3793-3798) en metanol (2 ml), se le añadió metóxido sódico (79,0 mg, 1,46 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadieron 287 mg más (5,32 mmol) de metóxido sódico y la suspensión de color blanco se agitó a temperatura de reflujo durante toda la noche. Después de 23 horas, la suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución saturada 1 M de HCl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron para dar el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro (0,133 g; 90 %). EM (IEN): m/z = 220,02 [N-H]⁺.

30 Ejemplo 207N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-[3- metil-oxetan-3-ilmetil]-amina y ácido 2,6-bis(trifluorometil)isonicotínico (Key Organics Ltd.) después de un tiempo de reacción de 16 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) seguido de una segunda cromatografía usando HPLC preparativa (Columna Gemini NX) y un gradiente de metanol: agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2) como eluyente. Sólido incoloro (12 %). EM (IEN): m/z = 544,15 [M+H]⁺.

40 Intermedios

a) [4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amina

Una solución de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il((3-metiloxetan-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,3 g, 745 μ mol) en 2,2,2-trifluoretanol (3,0 ml) se agitó en un horno de microondas a 150 °C durante 2 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (0,111 g; 49 %). EM (IEN): $m/z = 303,1 [M+H]^+$.

10 b) 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il((3-metiloxetan-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

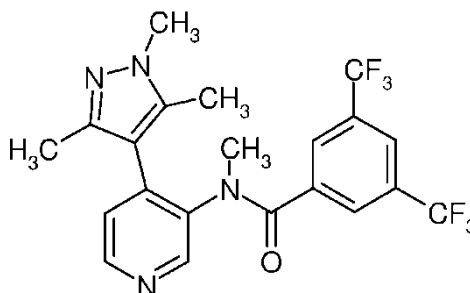
A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-carbámico (0,878 g, 2,17 mmol) en DME (10 ml) en una atmósfera de argón, se le añadieron ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (424 mg, 2,5 mmol, RN CAS 179899-07-1) y una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (2,77 ml, 5,54 mmol). Después de agitarse durante 30 min a temperatura ambiente, se añadieron acetato de paladio (II) (24,4 mg, 0,109 mmol, RN CAS 3375-31-3) y polímero de trifenilfosfina enlazada (73,0 mg, 0,217 mmol, RN CAS 39319-11-4) y la reacción se agitó a reflujo (temperatura del baño de aceite de 90 °C) durante 22 horas. Se añadió más ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (111 mg, 0,652 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas más antes de que se añadiese ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (111 mg, 0,652 mmol). Después de agitarse a temperatura de reflujo durante 18 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) para dar el compuesto del títulos en forma de un aceite de color pardo claro (0,784 g; 89 %). EM (IEN): $m/z = 403,20 [M+H]^+$.

Éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y 3-clorometil-3-metil-oxetano (RN CAS 8 22-48-0). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 horas más, se añadieron NaH (75,0 mg, 1,72 mmol) y 3-(clorometil)-3-metiloxetano (207 mg, 1,72 mmol) y se continuó agitando a 60 °C durante 64 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blancuzco (0,888 g; 70 %). EM (IEN): $m/z = 405,07 [M+H]^+$.

40 Ejemplo 208

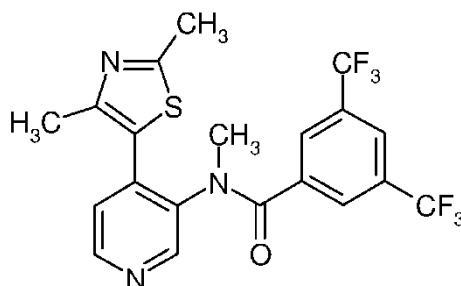
N-Metil-3,5-bis-trifluorometil-N-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-benzamida



45 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (RN CAS 844891-04-9) y usando DMF como disolvente de reacción. Líquido pegajoso de color amarillo pálido (11 %). EM (IEN): $m/z = 457,6 [M+H]^+$.

50 Ejemplo 209

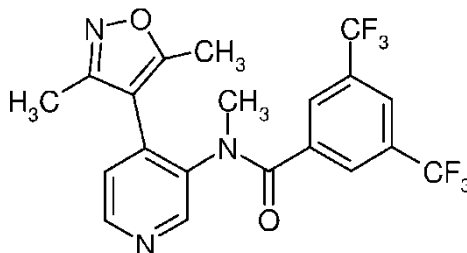
N-[4-(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



Una mezcla de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (200 mg, 0,468 mmol, ejemplo 25, intermedio a), 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol (107,4 mg, 0,7 mmol, RN CAS 859833-13-9) y K_2CO_3 (193,75 mg, 1,4 mmol) en DMF (6 ml), se recogió en un tubo cerrado herméticamente, se desgasificó bien durante 30 min con argón. A esta mezcla se le añadió S-FOS (50,1 mg, 0,25 mmol, RN CAS 657408-07-6) y $Pd(PPh_3)_4$ (54 mg, 0,05 mmol), y se desgasificó de nuevo durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min, se irradió con microondas. Después de la finalización de la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y el residuo se lavó con EtOAc (50 ml). Los extractos volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30-40 % en *n*-hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (15 mg, 7 %). EM (IEN): $m/z = 460,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 210

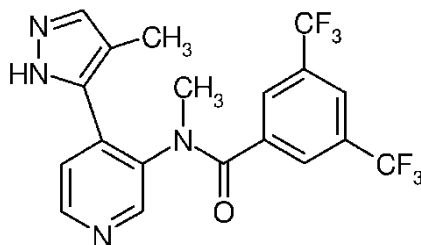
N-[4-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25, a partir de *N*-(4-bromo-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 25, intermedio a) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (RN CAS 16114-47-9) y usando DMF como disolvente de reacción. Sólido de color pardo claro (20 %). EM (IEN): $m/z = 444,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 211

N-Metil-*N*-[4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



A una solución de *N*-[4-(2-benciloximetil-4-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (70 mg, 128 μ mol) en TFA (3 ml), se le añadió CH_2Cl_2 (300 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de $NaHCO_3$ y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (20 mg, 37 %). EM (IEN): $m/z = 429,114 [M+H]^+$.

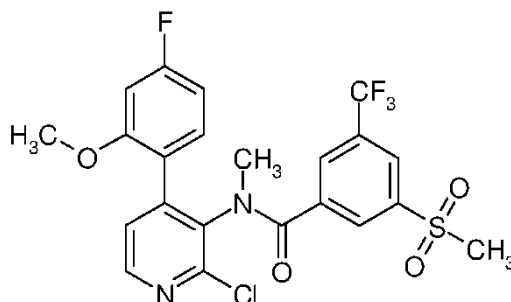
Intermediosa) N-[4-(2-Benciloximetil-4-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

5 A una solución de N-(4-yodo-piridin-3-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (138 mg. 422 μ mol. ejemplo 98. intermedio a) en THF (4 ml), se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (solución 2 M en THF. 211 μ l. 422 μ mol) a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 20 minutos. Se añadió gota a gota ZnCl₂ (solución 1 M en THF. 1,69 ml. 1,69 mmol) preparado recientemente a -40 °C. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadieron una solución de 10
10 1-benciloximetil-5-yodo-4-metil-1H-pirazol (200 mg. 422 μ mol) en THF (4 ml) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (24,4 mg. 21,1 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas y después se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % NaHCO₃ y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Espuma de color amarillo claro (79 mg. 34 %). EM (IEN): m/z = 549,170 [M+H]⁺.

Se preparó una solución 1 M de ZnCl₂ en THF por fusión sólida de ZnCl₂ a alto vacío por calentamiento con una pistola de calor. El matraz se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se ventiló con argón. Después, el ZnCl₂ seco, se disolvió en una atmósfera de argón con la cantidad requerida de THF.
20

b) 1-Benciloximetil-5-yodo-4-metil-1H-pirazol

25 A una solución de 5-yodo-4-metil-1H-pirazol (0,5 g. 2,4 mmol. RN CAS 24086-18-8) en CH₂Cl₂ (5 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (342 mg. 450 μ l. 2,64 mmol) y bencil éter de clorometilo (460 mg. 407 μ l. 2,64 mmol. RN CAS 3587-60-8) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y 30 ml CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion. Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 70 : 30). Aceite incoloro (610 mg. 77 %). EM (IEN): m/z = 329,014 [M+H]⁺.
30

Ejemplo 21235 N-[2-Cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida

40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [2-cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina y ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114. intermedio a) después de un tiempo de reacción de 66 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50), seguido de una segunda cromatografía usando HPLC preparativa (Columna Gemini NX) eluyendo con un gradiente de metanol: agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (30 %). EM (IEN): m/z = 517,06 [M+H]⁺.
45

Intermediosa) [2-Cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

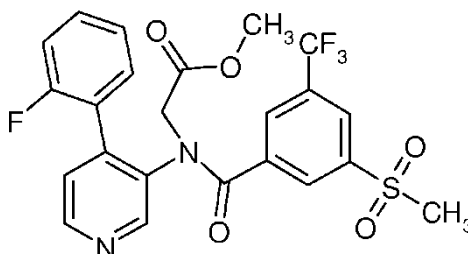
50 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (2-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (RN CAS 179899-07-1). El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 60 : 40). Sólido de color amarillo claro (78 %). EM (IEN): m/z = 267,07 [M+H]⁺.
55

b) (2-Cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina

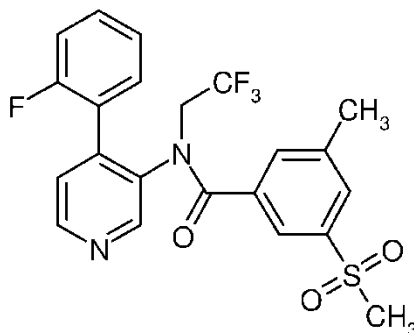
A una solución enfriada con hielo de éster *terc*-butílico del ácido (2-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-carbámico (0,97 g, 2,63 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), se le añadió TFA (6,00 g, 4,05 ml, 52,6 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de que se añadiese más TFA (6,00 g, 4,05 ml, 52,6 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 horas, la solución transparente se evaporó. El residuo se recogió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ (30 ml cada vez) y las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Aceite incoloro (0,61 g; 86 %). EM (IEN): m/z = 268,93 [M+H]⁺.

c) Éster *terc*-butílico del ácido (2-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (2-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (RN CAS 855784-39-3) y yoduro de metilo y usando un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (88 %). EM (IEN): m/z = 368,99 [M+H]⁺.

Ejemplo 213Éster metílico del ácido [[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético

A una solución de 2-(4-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)acetato de metilo (272 mg, 1,05 mmol; ejemplo 196, intermedio) en CH₂Cl₂ (3 ml), se le añadió ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (280 mg, 1,05 mmol, ejemplo 114, intermedio a) y tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (343 mg, 1,25 mmol) y *N,N*-diisopropil-amina (270 mg, 365 µl, 2,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml de NaHCO₃ acuoso al 10 % y 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color pardo claro (323 mg, 61 %). EM (IEN): m/z = 511,094 [M+H]⁺.

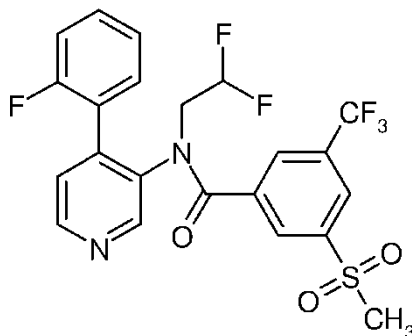
Ejemplo 214N-[4-(2-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida

A una solución de 4-(2-fluorofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-amina (79 mg, 292 µmol, ejemplo 151, intermedio) en CH₂Cl₂ (2 ml), se le añadió ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (78,4 mg, 292 µmol, ejemplo 114, intermedio) y tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (96,1 mg, 351 µmol) y *N,N*-diisopropil-etilamina (75,6 mg, 102 µl, 585 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de HCl acuoso 1 N y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml de NaHCO₃ acuoso al 10 % y 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron

al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (37 mg, 24 %). EM (IEN): $m/z = 521,076 [M+H]^+$.

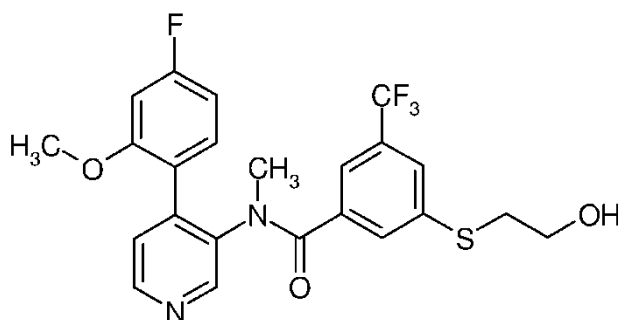
5 Ejemplo 215

N-(2,2-Difluoro-etil)-N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida



10 A una solución de *N*-(2,2-difluoroetil)-4-(2-fluorofenil)piridin-3-amina (112 mg, 444 μmol) en CH_2Cl_2 (3 ml), se le añadió ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (119 mg, 444 μmol , ejemplo 114, intermedio) y tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (146 mg, 533 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (115 mg, 155 μl , 888 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 y 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Sólido de color amarillo (84 mg, 38 %). EM (IEN): $m/z = 503,085 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 216 *N*-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida



25 Una solución de *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-mercapto-5,*N*-dimetilbenzamida (0,15 g, 344 μmol) en acetonitrilo (4 ml) se trató con 2-bromoetanol (51,5 mg, 29,2 μl , 412 μmol) y DIPEA (88,8 mg, 120 μl , 687 μmol) y la solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (0,14 g; 84 %). EM (IEN): $m/z = 481,12 [M+H]^+$.

30 Intermedios

a) *N*-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-mercapto-5,*N*-dimetil-benzamida

35 A una solución de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-3-(trifluorometil)-5-(2-(trimetilsilil)etil)benzamida (0,711 g, 1,32 mmol) en THF (12,6 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilaminonio (solución 1 M en THF, 6,96 ml, 6,96 mmol) y la solución de color amarillo claro transparente se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOH (100 : 0 a 90 : 10). Sólido incoloro (0,41 g; 63 %). EM (IEN): $m/z = 437,09 [M+H]^+$.

b) *N*-[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il]-*N*-metil-3-(trifluorometil)-5-(2-(trimetilsilil)etil)benzamida

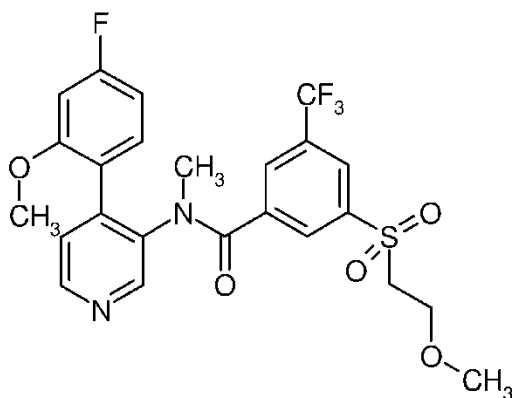
Una solución de 3-bromo-*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,135 g, 279 μ mol) y 2-(trimetilsilil)etanol (37,5 mg, 44,1 μ l, 279 μ mol) en dioxano (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón durante 5 minutos en un tubo cerrado herméticamente. A la solución de color amarillo claro transparente se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,4 mg, 6,98 μ mol, RN CAS 52409-22-0) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (8,08 mg, 14,0 μ mol, RN CAS 161265-03-8) y DIPEA (72,2 mg, 97,6 μ l, 559 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C. Después de agitarse durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente, el calentamiento se detuvo. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (0,116 g; 77 %). EM (IEN): *m/z* = 537,17 [M+H]⁺.

c) 3-Bromo-*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-5-(trifluorometil)-benzamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-*N*-metilpiridin-3-amina (ejemplo 129, intermedio) y ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico después de un tiempo de reacción de 22 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Sólido de color blancuzco (68 %). EM (IEN): *m/z* = 483,03 [M+H]⁺.

Ejemplo 217

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metoxi-etanosulfonil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida



A una solución enfriada con hielo de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-(2-metoxietil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,032 g, 64,7 μ mol) en MeOH (4 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió oxone® (99,5 mg, 162 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La suspensión de color blanco se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc. Las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con una solución acuosa al 10 % de trisulfato sódico y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 5 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (0,027 g; 79 %). EM (IEN): *m/z* = 527,13 [M+H]⁺.

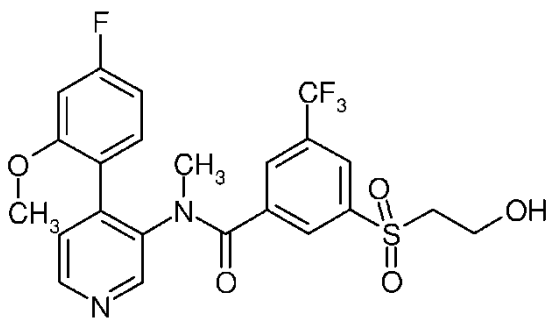
Intermedio

a) *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-(2-metoxietil)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida

Una solución de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-mercapto-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,065 g, 149 μ mol, ejemplo 216, intermedio a) en acetonitrilo (2 ml) se trató con 1-bromo-2-metoxietano (24,8 mg, 16,8 μ l, 179 μ mol) y DIPEA (38,5 mg, 52,0 μ l, 298 μ mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (0,04 g; 54 %). EM (IEN): *m/z* = 495,14 [M+H]⁺.

Ejemplo 218

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida

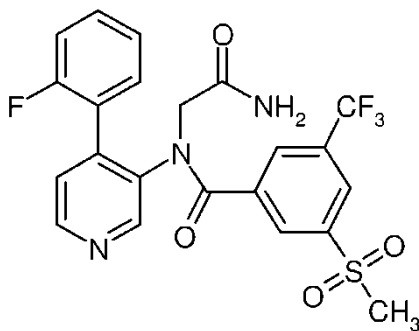


5 A una solución enfriada con hielo de *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-hidroxietilsulfanil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida (0,1 g, 208 μ mol, ejemplo 216) en MeOH (4 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió oxone® (320 mg, 520 μ mol) y la suspensión de color blanco se agitó a temperatura ambiente durante 3,25 horas. La suspensión de color blanco se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con una solución acuosa al 10 % de trisulfato sódico y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 5 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (0,069 g; 64 %). EM (IEN): $m/z = 513,11 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 219

15

N-Carbamoilmetil-*N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometilbenzamida



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido 2-(*N*-[4-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamido)acético después de un tiempo de reacción de 4 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc : MeOH (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50). La purificación adicional por HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro (67,5 %). EM (IEN): $m/z = 496,095 [\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Intermedios

30 a) Ácido 2-(*N*-[4-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamido)-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del éster metílico del ácido [[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético. Espuma de color amarillo (103 %). EM (IEN): $m/z = 497,079 [\text{M}+\text{H}]^+$.

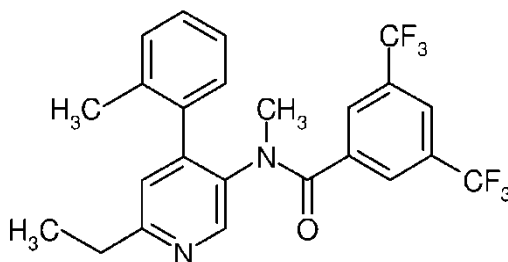
35

b) Éster metílico del ácido [[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del éster metílico del ácido [4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-ilamino]-acético (ejemplo 196, intermedio) y ácido 3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoico (280 mg, 1,05 mmol, ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 22 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color pardo claro (323 mg, 61 %). EM (IEN): $m/z = 511,094 [\text{M}+\text{H}]^+$.

40

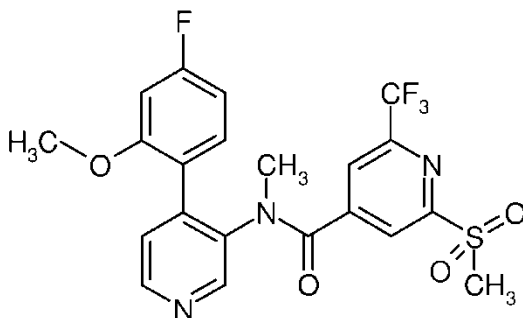
45 Ejemplo 220

N-(6-Etil-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

- 5 A una solución de *N*-(6-cloro-4-o-tolilpiridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)-benzamida (0,1 g, 212 μ mol, ejemplo 12) en THF (1 ml), se le añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (12,2 mg, 10,6 μ mol) y dietilcinc (solución 1 M en n-hexano, 137 μ l, 137 μ mol) y la solución de color pardo se agitó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se evaporó y la goma de color pardo se diluyó con HCl acuoso 1 M y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70). Sólido de color amarillo claro (0,051 g; 51 %). EM (IEN): $m/z = 467,16 [M+H]^+$.

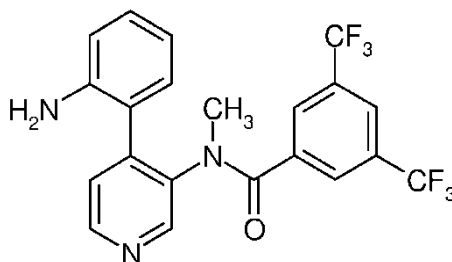
Ejemplo 221

15

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-metanosulfonyl-N-metil-6-trifluorometil-isonicotinamida

- 20 Una suspensión de L-prolina (15,7 mg, 136 μ mol) en DMSO (2 ml) se trató con hidruro sódico (5,46 mg, 136 μ mol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión se añadió a un matraz que contenía 2-cloro-*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-6- (trifluorometil)isonicotinamida (0,075 g, 171 μ mol, ejemplo 169). Después, se añadieron metanosulfonato sódico (139 mg, 1,36 mmol) y yoduro de cobre (I) (26,0 mg, 136 μ mol) y la mezcla se calentó a 120 °C. Después de 1,5 horas, la solución turbia de color azul claro se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 25 : 75). Sólido incoloro (0,045 g; 54 %). EM (IEN): $m/z = 484,09 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 222N-[4-(2-Amino-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

35

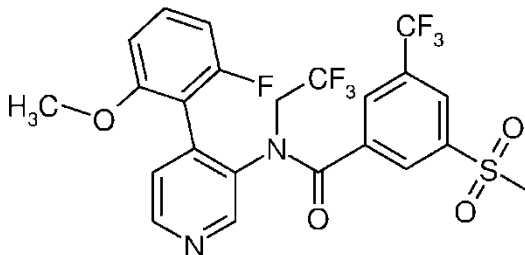
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de *N*-(4-yodopiridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (ejemplo 98, intermedio a) y ácido 2-aminofenilborónico después de un tiempo de reacción de 4 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una

columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). La purificación adicional por HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2). Sólido incoloro (19 %). EM (IEN): m/z = 440,119 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 223

N-[4-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida



10

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de [4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina y cloruro de 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoilo después de un tiempo de reacción de 12 horas. El compuesto se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio acetato/acetonitrilo). Sólido de color blancuzco (27 %). EM (IEN): m/z = 551,1 [M+H]⁺.

15

Intermedios

a) [4-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

20

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina y ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 18 horas. El compuesto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-hexano : EtOAc (20 : 80 a 0 : 100). Líquido de color amarillo (62 %). CL-EM(IEN): m/z = 301,6 [M+H]⁺.

25

b) (4-Yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido 4-yodopiridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico. Sólido de color amarillo (95 %). CL-EM(IEN): m/z = 303,0 [M+H]⁺.

30

c) Éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodopiridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo después de un tiempo de reacción de 24 horas. El compuesto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-hexano : EtOAc (70 : 30 a 60 : 40). Aceite de color amarillo claro (67 %). CL-EM(IEN): m/z = 403,0 [M+H]⁺.

35

d) Cloruro de 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoilo

40

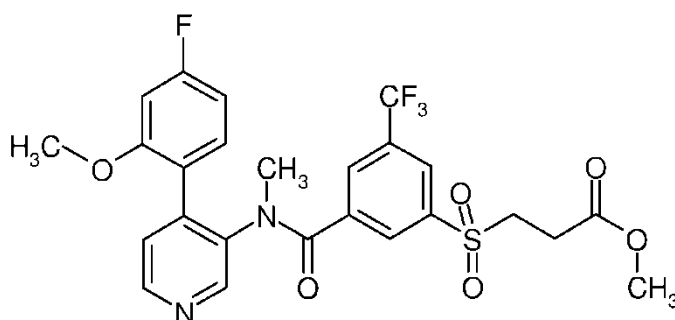
A una solución de ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoico (70 mg, 0,26 mmol) en tolueno (5 ml), se le añadió una cantidad catalítica de DMF y SOCl₂ (0,2 ml, 2,61 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. El disolvente se evaporó y el cloruro de 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoilo resultante (70 mg, en bruto) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

Ejemplo 224

Éster metílico del ácido 3-(3-([4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil)-5-trifluorometilbencenosulfonyl)-propiónico

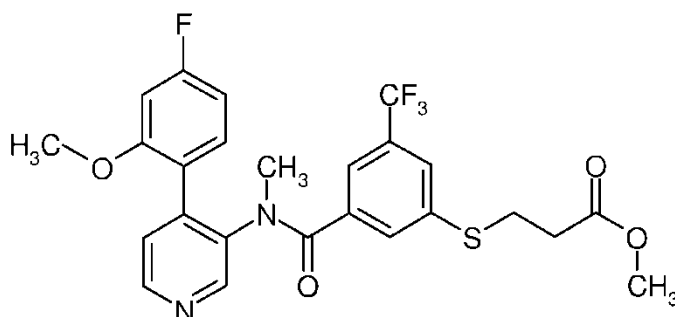
50



5 A una suspensión de 3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)-carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propanoato de metilo (0,2 g, 383 μ mol, Ejemplo 225) en MeOH (6 ml) y agua (0,5 ml) a 0 °C, se le añadió oxone® (588 mg, 957 μ mol) y la mezcla incolora se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 horas. La suspensión de color blanco se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc. Las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (0,165 g; 77 %). EM (IEN): m/z = 555,12 [M+H]⁺.

Ejemplo 225

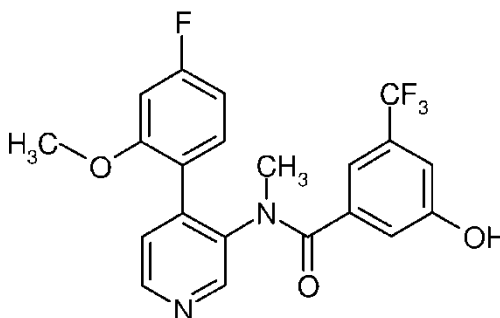
15 Éster metílico del ácido 3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)-carbamoil)-5-trifluorometil)fenil)propiónico



20 A una suspensión de N-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-mercapto-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,2 g, 458 μ mol, ejemplo 216, intermedio a) en acetonitrilo (4 ml), se le añadieron DIPEA (118 mg, 160 μ l, 917 μ mol) y 3-bromopropanoato de metilo (91,8 mg, 60,0 μ l, 550 μ mol) y la solución incolora y transparente se agitó a temperatura ambiente durante 2,25 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (0,178 g; 74 %). EM (IEN): m/z = 523,13 [M+H]⁺.

Ejemplo 226

30 N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-hidroxi-N-metil-5-trifluorometilbenzamida

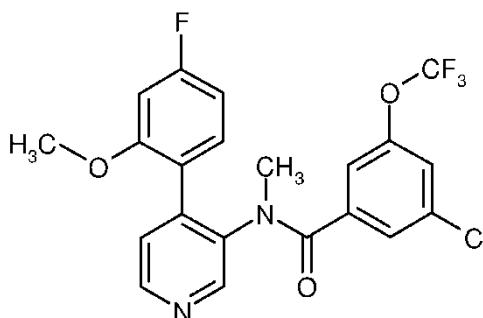


35 A una solución de 3-bromo-N-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,1 g, 207 μ mol, ejemplo 216, intermedio c) en THF (1 ml), se le añadió borato de triisopropilo (75,1 mg, 92,7 μ l, 399 μ mol) y

se instaló un baño de refrigeración. Se añadió gota a gota, a -75 °C, n-butilitio (solución 1,6 M en n-hexano, 136 µl, 217 µmol) y la mezcla de color pardo se agitó a -75 °C durante 2 horas. A esta mezcla a 0 °C, se le añadió una solución de ácido acético (52,7 mg, 50,2 µl, 877 µmol) en agua (0,05 ml), seguido de adición de peróxido de hidrógeno (solución al 35 % agua, 30,2 mg, 27,2 µl, 310 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,25 horas, después se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,020 g; 23 %). EM (IEN): m/z = 421,12 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 227

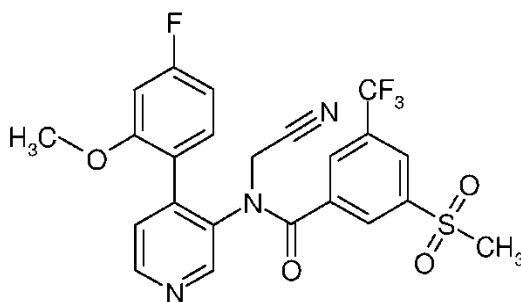
3-Cloro-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometoxibenzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-metilpiridin-3-amina (ejemplo 129, intermedio) y ácido 3-cloro-5-(trifluorometoxi)benzoico (228 mg, 947 µmol, RN CAS 433926-46-6) después de un tiempo de reacción de 19,5 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (47 %). EM (IEN): m/z = 455,08 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 228

25 N-Cianometil-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzamida



30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 2-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-ilamino)acetonitrilo y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color pardo claro (51 %). EM (IEN): m/z = 508,096 [M+H]⁺.

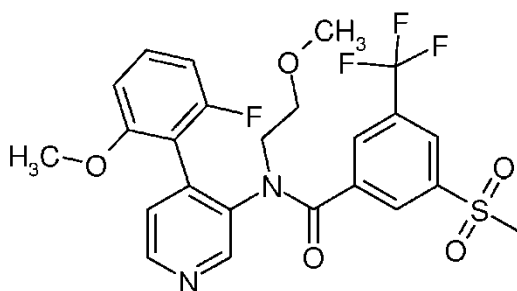
35 Intermedio

a) 2-(4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-ilamino)acetonitrilo

40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de cianometil(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 161, intermedio c) después de un tiempo de reacción de 4 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (37 %). EM (IEN): m/z = 258,105 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 229

N-[4-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2-metoxi-etil)-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 223, a partir de [4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metoxi-etil)-amina y cloruro de 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoilo (ejemplo 223, intermedio d) y usando HPLC preparativa (acetato de amonio/acetonitrilo) para la purificación. Sólido de color amarillo (17 %). EM (IEN): $m/z = 527,2 [M+H]^+$.

Intermedios

10 a) [4-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metoxi-etil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metoxi-etil)-carbámico después de un tiempo de reacción de 2 horas. Líquido pegajoso incoloro (82 %). EM (IEN): $m/z = 277,0 [M+H]^+$.

15 b) Éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metoxi-etil)-carbámico

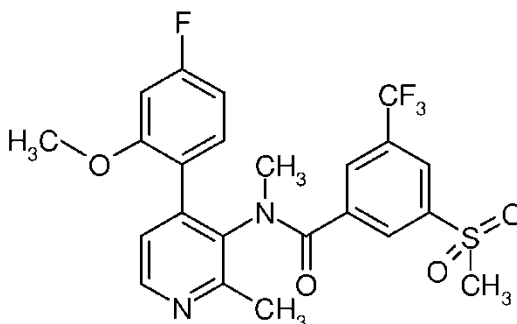
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metoxi-etil)-carbámico y 2-fluoro-6-metoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 18 horas a 100 °C. El compuesto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de n-hexano : EtOAc (50 : 50 a 0 : 100). Líquido de color amarillo (52 %). EM (IEN): $m/z = 377,0 [M+H]^+$.

20 c) Éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-(2-metoxi-etil)-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio d, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y 1-bromo-2-metoxietano y usando un gradiente de n-hexano : EtOAc (70 : 30 a 60 : 40) para la purificación cromatográfica. Aceite de color amarillo claro (63 %). EM (IEN): $m/z = 379,2 [M+H]^+$.

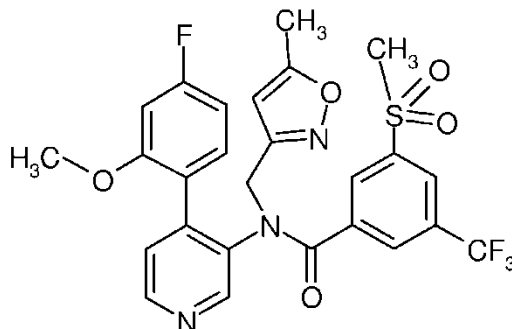
30 Ejemplo 230

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



A una solución de *N*-(2-cloro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzamida (0,1 g, 193 μ mol, Ejemplo 212) en THF (3 ml), se le añadieron cloruro de metilcinc (II) (193 μ l, 387 μ mol), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) (0,6 ml) y PEPPSI-IPr (CAS 905459-27-0) (2,7 mg, 3,87 μ mol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía trietilamina al 0,05 %) (20: 80 a 60 : 40). Sólido incoloro (0,035 g; 36 %). EM (IEN): $m/z = 497,12 [M+H]^+$.

Ejemplo 231

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida

5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il]-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amina y ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color pardo claro (53 %). EM (IEN): m/z = 564,121 [M+H]⁺.

10

Intermedios

15

a) [4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il((5-metil-isoxazol-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo después de un tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (82 %). EM (IEN): m/z = 314,130 [M+H]⁺.

20

b) 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il((5-metil-isoxazol-3-il)metil)-carbamato de *tert*-butilo

25

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodopiridin-3-il((5-metil-isoxazol-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 18 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (88 %). EM (IEN): m/z = 414,182 [M+H]⁺.

30

c) 4-Yodopiridin-3-il((5-metil-isoxazol-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir de 4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (ejemplo 85, intermedio d) y 3-(bromometil)-5-metil-isoxazol (RN CAS 130628-75-0) después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Sólido de color amarillo claro (66 %). EM (EI): m/z = 415 [M]⁺.

35

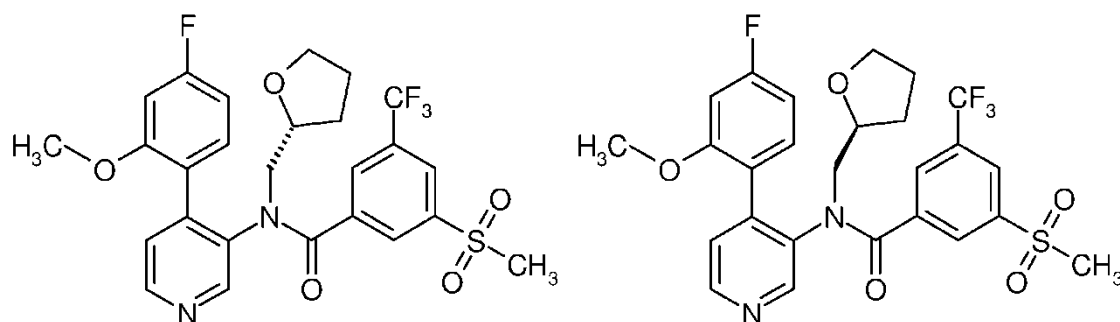
Ejemplo 232 y Ejemplo 233

40

(+)-N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-H-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-5-trifluorometil-benzamida

45 y

(-)-N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-H-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-5-trifluoro-metil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-[1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-amina y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil) benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla enantiomérica se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). La cromatografía quiral en columna Chiralpak AD con un gradiente de 2-propanol : n-heptano (30 : 70) proporcionó los dos enantiómeros con el enantiómero (+) eluyendo en primer lugar.

(+)-*N*-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-*N*-[1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-5-trifluorometil-benzamida: Aceite de color amarillo claro (28 mg, 43 %). EM (IEN): $m/z = 553,142 [M+H]^+$ y (-)-*N*-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-*N*-[(*S*)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil]-5-trifluorometil-benzamida: Aceite de color amarillo claro (49 %). EM (IEN): $m/z = 553,142 [M+H]^+$.

15 Intermedios

a) [4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-[1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il((tetrahidrofuran-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo después de un tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite incoloro (208 mg, 84,2 %). EM (IEN): $m/z = 303,150 [M+H]^+$.

25 b) 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il((tetrahidrofuran-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo y tetrahidrofurfurilcloruro después de un tiempo de reacción de 72 horas a 70 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (38 %). EM (IEN): $m/z = 403,205 [M+H]^+$.

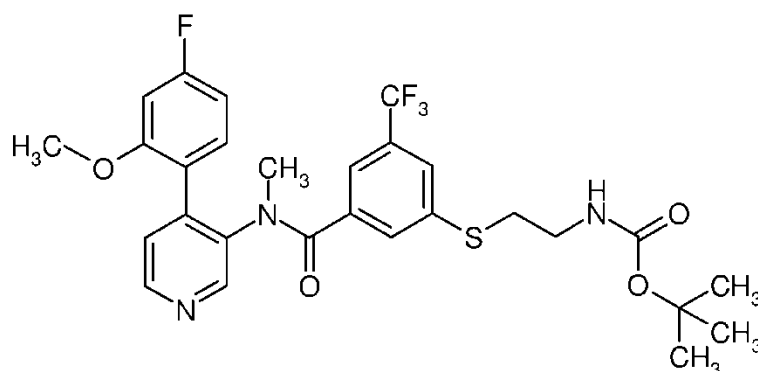
30 c) 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodopiridin-3-ilcarbamato *tert*-butilo (ejemplo 85, intermedio d) y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 18 horas a 90 °C. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 120 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion XL, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Sólido incoloro (67 %). EM (IEN): $m/z = 319,146 [M+H]^+$.

40 Ejemplo 234

Éster *tert*-butílico del ácido [2-(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoyl}-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-etil]-carbámico

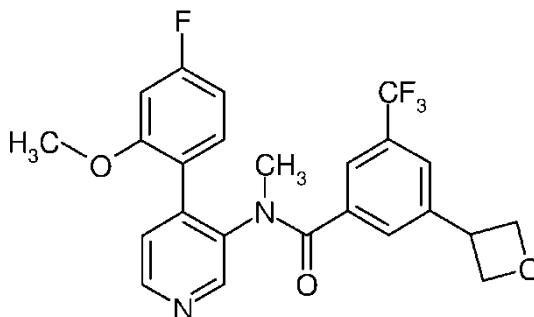
45



5 A una suspensión de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-mercapto-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,1 g, 229 μ mol, ejemplo 216, intermedio a) en acetonitrilo (2 ml), se le añadieron 2-bromoetilcarbamato de *tert*-butilo (56,5 mg, 252 μ mol) y DIPEA (59,2 mg, 80,0 μ l, 458 μ mol). Después de la adición de DIPEA, la suspensión de color blanco se convirtió en una solución de color amarillo, que se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (0,111 g; 83 %). EM (IEN): $m/z = 580,19 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 235

15 *N*-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-oxetan-3-il-5-trifluorometil-benzamida



20 A una suspensión de ácido 3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil- borónico (0,1 g, 223 μ mol) en 2-propanol (1 ml), se le añadieron 3-yodooxetano (41,0 mg, 223 μ mol), clorhidrato de (1*R*,2*R*)-2-amino- ciclohexanol (2,03 mg, 13,4 μ mol), yoduro de níquel (II) (4,18 mg, 13,4 μ mol) y hexametildisilazan sódico (40,9 mg, 223 μ mol) y la suspensión se calentó en un horno de microondas a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,004 g; 3 %). EM (IEN): $m/z = 461,15 [\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Intermedios

a) Ácido 3-((4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)-fenilborónico

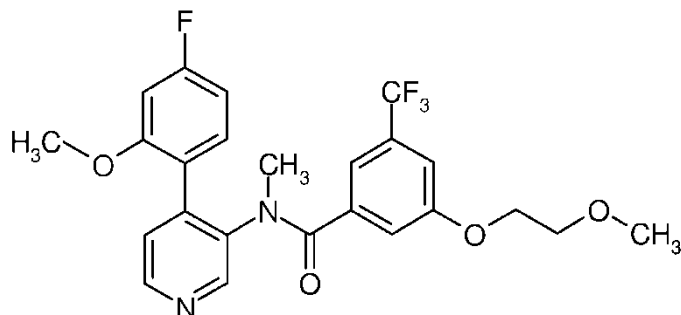
35 A una solución de 3-bromo-*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (1 g, 2,07 mmol, ejemplo 216, intermedio c) en THF (10,0 ml), se le añadió borato de triisopropilo (751 mg, 927 μ l, 3,99 mmol) y se instaló un baño de refrigeración. Se añadió gota a gota, a -75 °C, *n*-butillitio (solución 1,6 M en hexano, 1,36 ml, 2,17 mmol) y la mezcla de color pardo se agitó a -75 °C durante 2 horas. A esta mezcla a 0 °C, se le añadió una solución de ácido acético (527 mg, 502 μ l, 8,77 mmol) en agua (0,50 ml), seguido de adición de peróxido de hidrógeno (35 % en agua, 302 mg, 272 μ l, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,25 horas, después se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con una solución acuosa al 10 % de trisulfato sódico y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por SFC

preparativa (columna Waters Viridis SFC 2-Etilpiridina) usando una mezcla isocrática de MeOH : carbondióxido (40 : 60). Sólido de color pardo claro (0,363 g; 31 %). EM (IEN): $m/z = 493,12 [M+HCOO]^-$.

Ejemplo 236

5

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metoxi-etoxi)-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



10 A una suspensión de *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-hidroxi-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida (0,06 g, 143 μ mol) en acetonitrilo (1 ml), se le añadieron 1-bromo-2-metoxietano (19,8 mg, 143 μ mol) y DIPEA (22,1 mg, 29,9 μ l, 171 μ mol) y la suspensión de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió carbonato de potasio (23,7 mg, 171 μ mol) y se continuó agitando durante 2,75 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido de color pardo claro (0,048 g; 70 %). EM (IEN): $m/z = 479,16 [M+H]^+$.

20

Intermedios

a) N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-hidroxi-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida

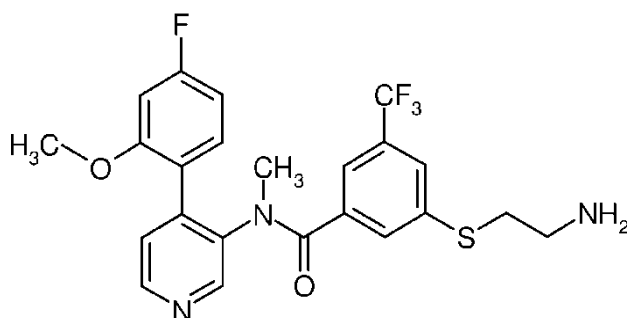
25 A una solución de 3-bromo-*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (1 g, 2,07 mmol, ejemplo 216, intermedio c) en THF (10,0 ml), se le añadió borato de triisopropilo (751 mg, 927 μ l, 3,99 mmol) y se instaló un baño de refrigeración. Se añadió gota a gota, a $-75^\circ C$, *n*-butillitio (solución 1,6 M en hexano, 1,36 ml, 2,17 mmol) y la mezcla de color pardo se agitó a $-75^\circ C$ durante 2 horas. A esta mezcla, a $0^\circ C$, se le añadió una solución de ácido acético (527 mg, 502 μ l, 8,77 mmol) en agua (0,50 ml), seguido de adición de peróxido de hidrógeno (35 % en agua, 302 mg, 272 μ l, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 2,25 horas, después se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con una solución acuosa al 10 % de trisulfato sódico y una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporaron. El producto se purificó por SFC preparativa (columna Waters Viridis SFC 2-Etilpiridina) usando una mezcla isocrática de MeOH : carbondióxido (40 : 60). Sólido de color pardo claro (0,195 g; 22 %). EM (IEN): $m/z = 421,12 [M+H]^+$.

35

Ejemplo 237

3-(2-Amino-etilsulfanil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida

40



45 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 2-(3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)-feniltio)etilcarbamoato de *tert*-butilo después de un tiempo de reacción de 2 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando

un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOHe (100 : 0 a 70 : 30). Espuma incolora (85 %). EM (IEN): $m/z = 480,14$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

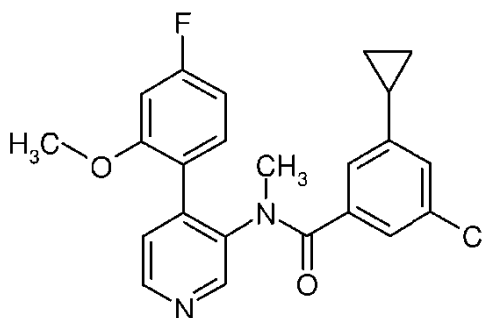
Intermedios

5 a) 2-(3-((4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)etilo carbamato de *tert*-butilo

A una suspensión de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-mercapto-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,1 g, 229 μmol , ejemplo 216, intermedio a) en acetonitrilo (2 ml), se le añadieron 2-bromoetilcarbamato de *tert*-butilo (56,5 mg, 252 μmol) y DIPEA (59,2 mg, 80,0 μl , 458 μmol). Después de la adición de DIPEA, la suspensión de color blanco se convirtió en una solución de color amarillo, que se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (0,111 g; 83 %). EM (IEN): $m/z = 580,19$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 238

20 3-Cloro-5-ciclopropil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del ácido 3-cloro-5-ciclopropilbenzoico y 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-*N*-metilpiridin-3-amina (0,18 g, 775 μmol , ejemplo 129, intermedio) después de un tiempo de reacción de 41 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,012 g; 3 %). EM (IEN): $m/z = 411,13$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedios

35 a) Ácido 3-cloro-5-ciclopropilbenzoico

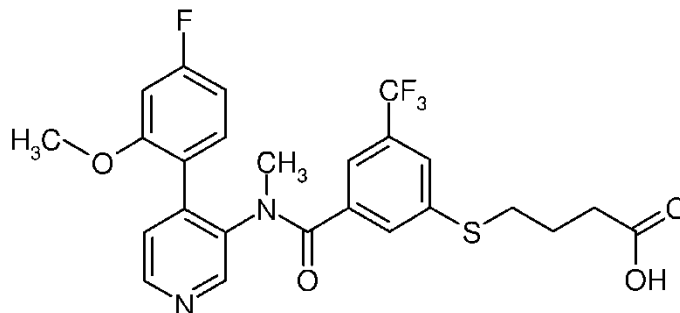
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir de 3-cloro-5-ciclopropilbenzoato de metilo. La cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) dio el compuesto deseado as a 2 : 1 mezcla con ácido 3,5-diciclopropil-benzoico. Sólido incoloro (76 %).

b) 3-Cloro-5-ciclopropilbenzoato de metilo

A una solución de 3-cloro-5-yodobenzoato de metilo (0,5 g, 1,69 mmol) en THF (5 ml), se le añadieron bromuro de ciclopropilcinc (II) (3,71 ml, 1,86 mmol), PEPPSI-IPr (22,9 mg, 33,7 μmol , RN CAS 905459-27-0) y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) (1 ml) y la solución turbia de color pardo claro se agitó a 50 °C durante 2,25 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 70 : 30). La fracción obtenida (aceite de color amarillo claro, 315 mg) se disolvió en THF (5 ml), a la solución transparente se le añadieron bromuro de ciclopropilcinc(II) (3,71 ml, 1,86 mmol), PEPPSI-IPr (22,9 mg, 33,7 μmol , RN CAS 905459-27-0) y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2,25 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron,

se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 40 : 60) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro (0,225 g; 63 %) que contenía éster metílico del ácido 3,5-diciclopropil-benzoico.

5

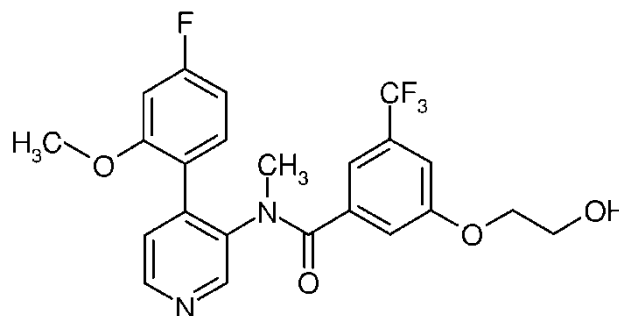
Ejemplo 239Ácido 4-(3-([4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil)-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-butírico

10

A una suspensión de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-mercapto-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,05 g, 115 μ mol, Ejemplo 216, intermedio a) en acetonitrilo (1 ml), se le añadieron ácido 4-bromobutanóico (36,4 mg, 218 μ mol) y DIPEA (29,6 mg, 40,0 μ l, 229 μ mol). Después de la adición de DIPEA, la suspensión de color blanco se convirtió en una solución de color amarillo claro, que se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas antes de que se añadiera otro baño de DIPEA (29,6 mg, 40,0 μ l, 229 μ mol) (la suspensión de color blanco se convirtió en una solución de color amarillo claro). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas más y después se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,01 g; 16 %). EM (IEN): $m/z = 523,13$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

20

Ejemplo 240*N*-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-hidroxi-etoxi)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida

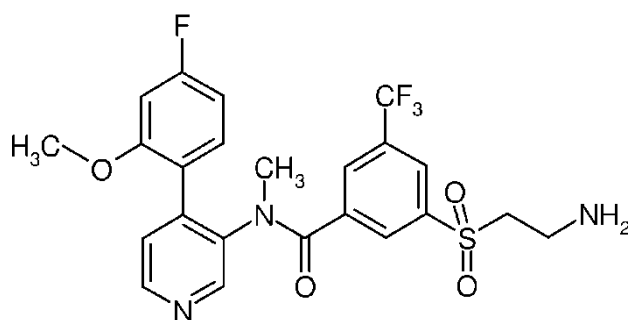
30

35

A una suspensión de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-hidroxi-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,06 g, 143 μ mol, Ejemplo 236, intermedio) en acetonitrilo (2 ml), se le añadieron 2-bromoetanol (21,4 mg, 12,1 μ l, 171 μ mol) y carbonato de potasio (23,7 mg, 171 μ mol) y la suspensión de color pardo claro se calentó a reflujo durante 24 horas antes de que se añadieran otro baño de 2-bromoetanol (21,4 mg, 12,1 μ l, 171 μ mol) y carbonato de potasio (29,6 mg, 214 μ mol). Después de calentar a reflujo durante 20 horas más, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Espuma incolora (0,021 g; 31 %). EM (IEN): $m/z = 465,14$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

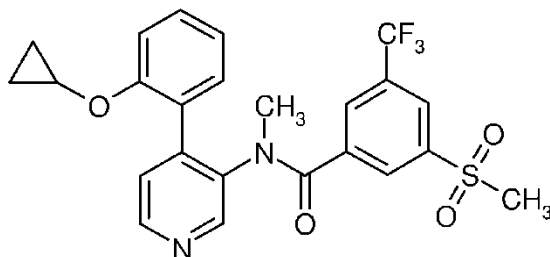
Ejemplo 2413-(2-Amino-etanosulfonil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida



5 A una solución enfriada con hielo de 3-(2-aminoetilitio)-N-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,064 g, 133 μmol , ejemplo 237) en MeOH (2 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió oxone (205 mg, 334 μmol) y la suspensión de color blanco se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (Flasmaster), eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOH (100 : 0 a 85 : 15). Sólido incoloro (0,016 g; 23 %). EM (IEN): $m/z = 512,13$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 242

15 N-[4-(2-Ciclopropoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(2-ciclopropoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color amarillo claro (65 %). EM (IEN): $m/z = 491,125$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

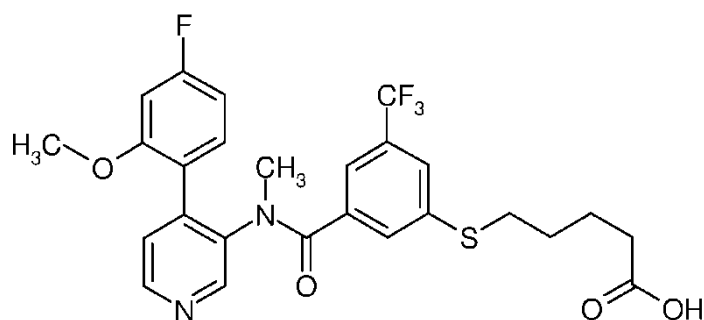
25 Intermedio

[4-(2-Ciclopropoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 36, intermedio b) y ácido 2-ciclopropoxifenilborónico después de agitarse a 90 °C durante 18 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite de color amarillo claro (94 %). EM (IEN): $m/z = 241,134$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Ejemplo 243

Ácido 5-(3-([4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoyl)-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-pentanóico

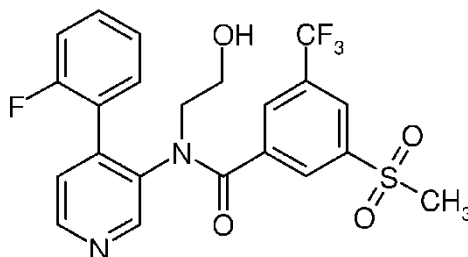


5 A una suspensión de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-mercapto-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,115 g, 264 μmol , Ejemplo 216, intermedio a) en acetonitrilo (2 ml), se le añadieron ácido 5-bromopentanóico (59,6 mg, 329 μmol) y DIPEA (85,1 mg, 115 μl , 659 μmol). Después de la adición de DIPEA, la suspensión de color blanco se convirtió en una solución de color amarillo claro, que se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOH (100 : 0 a 0 : 0). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,10 g; 70 %). EM (IEN): $m/z = 537,15$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 244

15

N-[4-(2-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida



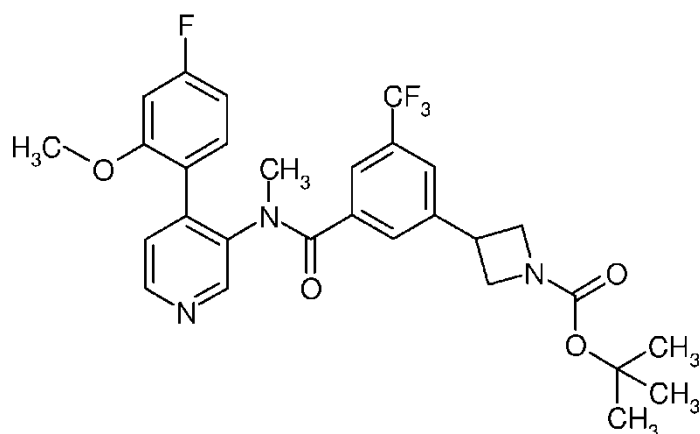
20 A una solución de éster metílico del ácido [[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil]-amino]-acético (80 mg, 157 μmol , ejemplo 186) en MeOH (2 ml), se le añadió NaBH_4 (11,9 mg, 313 μmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (9 mg, 12 %). EM (IEN): $m/z = 483,100$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ejemplo 245

30

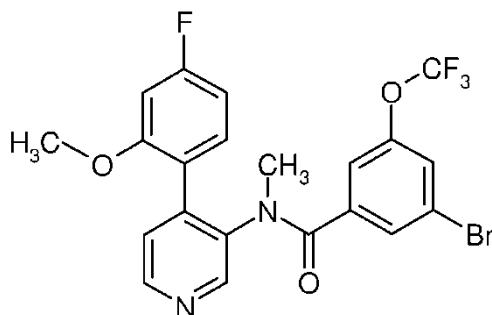
Éster *tert*-butílico del ácido 3-(3-([4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil)-5-trifluorometil-fenil)-azetidina-1-carboxílico



5 A una suspensión de ácido 3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil- borónico (0,1 g, 223 μmol , ejemplo 235, intermedio) en 2-propanol (1,0 ml), se le añadieron 3-yodoazetidín- 1-carboxilato de *terc*-butilo (63,2 mg, 223 μmol), clorhidrato de (1R,2R)-2-aminociclohexanol (2,03 mg, 13,4 μmol , RN CAS 13374-31-7), yoduro de níquel (II) (4,18 mg, 13,4 μmol) y hexametildisilazán sódico (40,9 mg, 223 μmol) y la suspensión se calentó en un horno de microondas a 80 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). El producto (sólido de color pardo claro, 0,048 g) se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,008 g; 6 %). EM (IEN): $m/z = 560,22 [\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 246

3-Bromo-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometoxi-benzamida

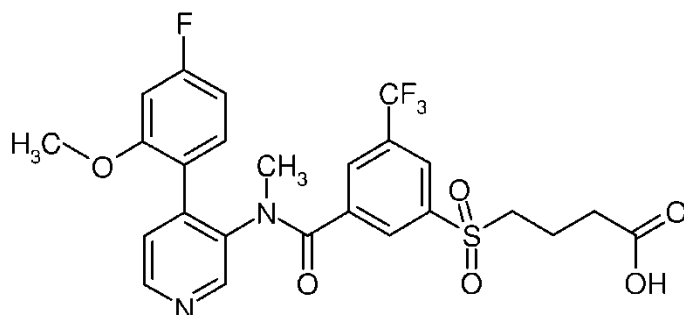


20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-*N*-metilpiridin-3-amina (ejemplo 129, intermedio) y ácido 3-bromo-5-(trifluorometoxi)benzoico (RN CAS 453565-90-7) después de un tiempo de reacción de 16 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (60 %). EM (IEN): $m/z = 501,03 [\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 247

Ácido 4-(3-([4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-butírico

30

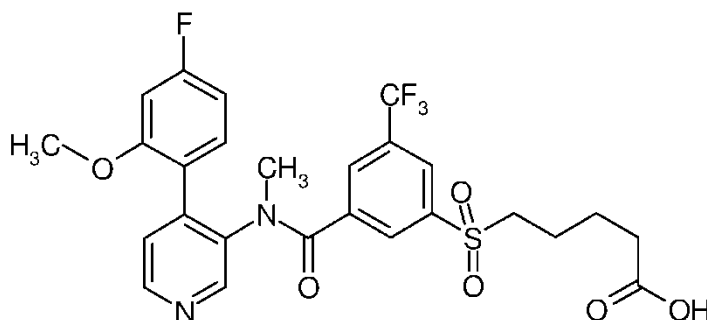


A una suspensión enfriada con hielo de ácido

4-(3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)feniltio)butanóico (0,027 g, 51,7 μ mol, ejemplo 239) en MeOH (2 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió oxone® (79,4 mg, 129 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de Na₂S₂O₃ y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Espuma incolora (0,012 g; 41 %). EM (IEN): m/z = 555,12 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 248

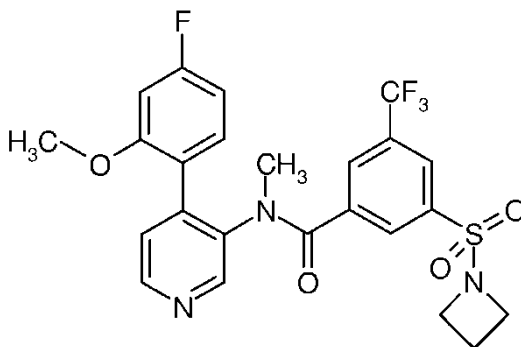
Ácido 5-(3-([4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-pentanóico



15 A una suspensión enfriada con hielo de ácido 5-(3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)-carbamoil)-5-(trifluorometil)feniltio)pentanoico (0,086 g, 160 μ mol, ejemplo 243) en MeOH (4 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió oxone® (246 mg, 401 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de Na₂S₂O₃ y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Espuma incolora (0,05 g; 54 %). EM (IEN): m/z = 569,13 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 249

3-(Azetidin-1-sulfonil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-metilpiridin-3-amina (ejemplo 129, intermedio) y ácido 3-(azetidin-1-sulfonil)-5-trifluorometil-benzoico después de un tiempo de reacción de 16,5 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con EtOAc (isocrático). Espuma incolora (43 %). EM (IEN): m/z = 524,13 [M+H]⁺.

Intermedios

40 a) Ácido 3-(azetidin-1-sulfonil)-5-trifluorometil-benzoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir de 3-(azetidin-1-sulfonil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo después de un tiempo de reacción de 2,25 horas. La solución de color amarillo claro transparente se evaporó hasta que se retiró el dioxano. El residuo se ajustó a pH 1

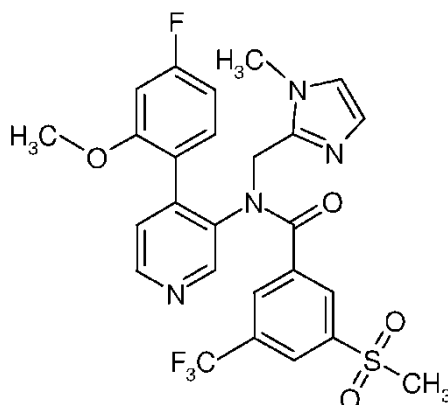
usando HCl acuoso 1 M. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con agua. Sólido incoloro (76 %). EM (IEN): $m/z = 308,02$ [$N-H$]⁻.

b) 3-(Azetidin-1-ilsulfonil)-5-(trifluorometilo)benzoato

5 A una solución de 3-(clorosulfonil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,3 g, 991 μ mol; Buttpark Ltd.) en CH_2Cl_2 (1 ml), se le añadieron DIPEA (192 mg, 260 μ l, 1,49 mmol) y azetidina (62,3 mg, 73,5 μ l, 1,09 mmol). La solución de color amarillo transparente se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las
10 fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. Sólido de color pardo claro (0,316 g; 98 %). EM (EI): $m/z = 323$ [M].

Ejemplo 250

15 N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina y ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOH (100 : 0 a 80 : 15). La purificación adicional por HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2).
25 Espuma de color amarillo claro (54 %). EM (IEN): $m/z = 563,135$ [$M+H$]⁺.

Intermedio

30 a) [4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodo-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piridin-3-amina y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 18 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOH (100 : 0 a 85 : 15). Sólido
35 de color amarillo claro (95 %). EM (IEN): $m/z = 313,145$ [$M+H$]⁺.

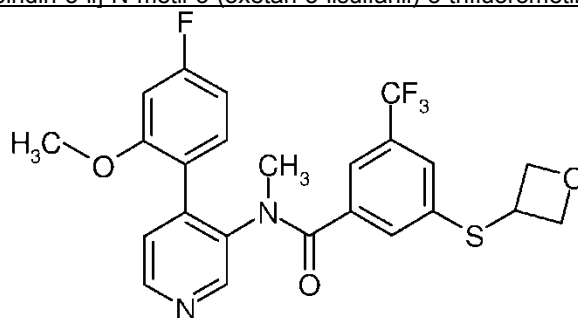
b) 4-Yodo-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 4-yodopiridin-3-il((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo después de un tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente. Sólido de color amarillo claro (83 %). EM (IEN): $m/z = 315,010$ [$M+H$]⁺.

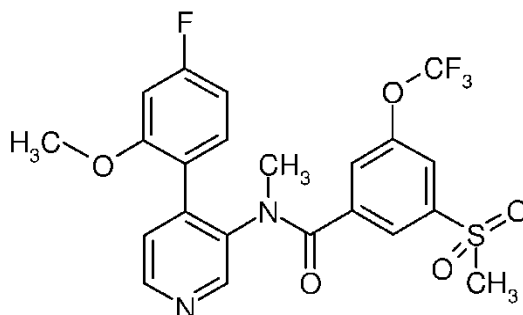
c) 4-Yodopiridin-3-il((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir de 4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (ejemplo 85, intermedio d) y clorhidrato de 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc : MeOH (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 50 : 50). Sólido incoloro (90 %). EM (IEN): $m/z = 437,046$ [$M+H$]⁺.

50 Ejemplo 251

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3-(oxetan-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzamida

5 A una solución de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-mercapto-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,1 g, 229 μ mol, ejemplo 129, intermedio) en acetonitrilo (2 ml), se le añadieron 3-yodooxetano (52,7 mg, 286 μ mol, RN CAS 26272-85-5) y DIPEA (74,0 mg, 100 μ l, 573 μ mol) y la solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, se instaló un calefactor y la solución de color amarillo se agitó a reflujo durante 2,5 horas. La solución incolora se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color pardo claro (0,052 g; 46 %). EM (IEN): $m/z = 493,12$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

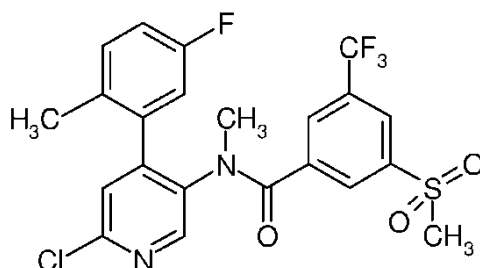
Ejemplo 252N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometoxi-benzamida

20 A una solución de L-prolina (18,4 mg, 160 μ mol) en DMSO (2 ml), se le añadió hidróxido sódico (6,41 mg, 160 μ mol) y la mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mezcla se añadió a 3-bromo-*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-5-trifluorometoxi-benzamida (0,1 g, 200 μ mol) y la suspensión resultante se trató con yoduro de cobre (I) (30,5 mg, 160 μ mol) y metanosulfonato sódico (164 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 $^{\circ}\text{C}$ durante 19 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (0,065 g; 65 %). EM (IEN): $m/z = 499,09$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedioa) 3-Bromo-*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-5-trifluorometoxi-benzamida

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-*N*-metilpiridin-3-amina (ejemplo 129, intermedio) y ácido 3-bromo-5-(trifluorometoxi)benzoico (RN CAS 453565-90-7) después de un tiempo de reacción de 16 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (60 %). EM (IEN): $m/z = 501,03$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 253N-[6-Cloro-4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [6-cloro-4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 64 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Espuma incolora (5 %). EM (IEN): m/z = 501,07 [M+H]⁺.

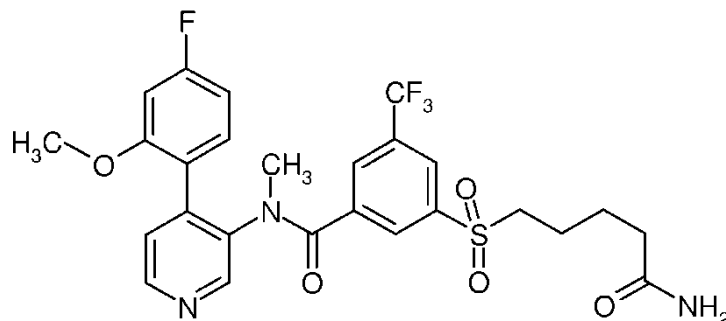
Intermedios

a) [6-Cloro-4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 6-cloro-4-yodo-N-metilpiridin-3-amina (prepara de acuerdo con el documento n° WO2006013050) y ácido 5-fluoro-2-metilfenilborónico después de que se calentara a reflujo durante 21 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (85 %). EM (IEN): m/z = 251,08 [M+H]⁺.

Ejemplo 254

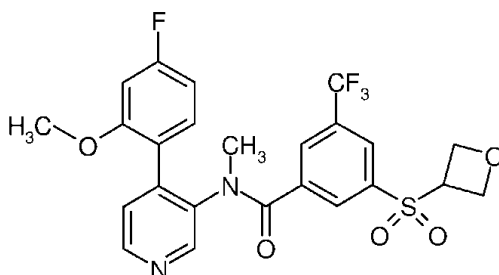
3-(4-Carbamoil-butan-1-sulfonyl)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil- benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido 5-(3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pentanoico (ejemplo 243) después de un tiempo de reacción de 68 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (Flasmaster), eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ : MeOH (100 : 0 a 40 : 60). Espuma incolora (84 %). EM (IEN): m/z = 568,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 255

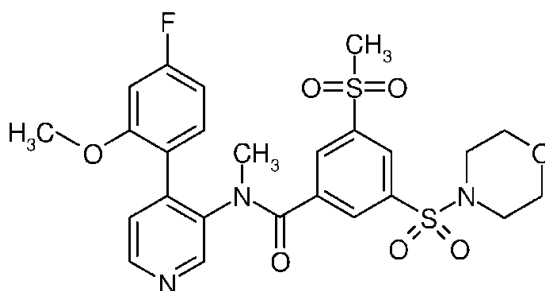
N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3-(oxetan-3-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzamida



5 A una solución enfriada con hielo de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-3-(oxetan-3-iltio)-5-(trifluorometil)benzamida (0,042 g, 85,3 μmol, ejemplo 251) en MeOH (2 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió oxone® (131 mg, 213 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,75 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de Na₂S₂O₃ y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 5 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Goma incolora (0,021 g; 46 %). EM (IEN): *m/z* = 525,11 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 256

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-(morfolin-4-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-*N*-metilpiridin-3-amina (ejemplo 129, intermedio) y ácido 3-(morfolin-4-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzoico después de un tiempo de reacción de 64 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con EtOAc (isocrático). Sólido de color amarillo claro (34 %). EM (IEN): *m/z* = 554,14 [M+H]⁺.

Intermedios

25 a) Ácido 3-(Morfolin-4-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzoico

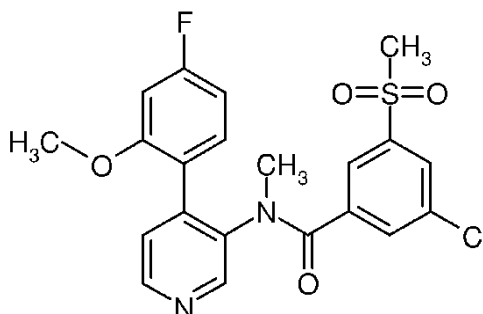
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir de 3-(morfolinosulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo después de un tiempo de reacción de 2,5 horas. El dioxano se evaporó y el residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 1 usando HCl concentrado. La suspensión de color blancuzco resultante se filtró y se lavó con agua. Sólido incoloro (75 %). EM (IEN): *m/z* = 338,03 [N-H]⁺.

30 b) metilo 3-(morfolinosulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoato

35 A una solución de 3-(clorosulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,3 g, 991 μmol, Buttpark Ltd.) en CH₂Cl₂ (1,0 ml), se le añadieron DIPEA (192 mg, 260 μl, 1,49 mmol) y morfolina (86,4 mg, 86,4 μl, 991 μmol). La solución de color amarillo claro transparente se agitó a temperatura ambiente durante 1,3 horas y después se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. Sólido de color pardo claro (0,357 g; 91 %). EM (EI): *m/z* = 353 [M].

40 Ejemplo 257

3-Cloro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-metanosulfonyl-*N*-metil-benzamida



45

A una solución de L-prolina (27,8 mg, 242 μ mol) en DMSO (3 ml), se le añadió hidruro sódico (9,66 mg, 242 μ mol, dispersión al 60 % en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron (I) (46,0 mg, 242 μ mol) y N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-yodo-5-metanosulfonil-N-metil-benzamida (150 mg, 302 μ mol) y metanosulfonato sódico (247 mg, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NH₄Cl y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (121 mg, 89,3 %). EM (IEN): m/z = 449,071 [M+H]⁺.

Intermedios

15 a) N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-yodo-5-metanosulfonil-N-metil-benzamida

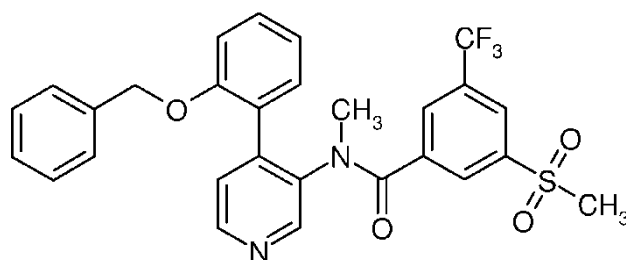
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-metil-amina (ejemplo 239, intermedio a) y ácido 3-cloro-5-yodobenzoico después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ : MeOH (100 : 0 a 80 : 15). Sólido de color amarillo claro (77 %). EM (IEN): m/z = 496,991 [M+H]⁺.

20 b) Ácido 3-Cloro-5-yodobenzoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir de 3-cloro-5-yodobenzoato de metilo después de un tiempo de reacción de 3 horas. Sólido incoloro (100 %). EM (IEN): m/z = 280,888 [N-H]⁺.

Ejemplo 258

30 N-[4-(2-Benciloxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(2-(benciloxi)fenil)-N-metilpiridin-3-amina y ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color amarillo claro (83 %). EM (IEN): m/z = 541,140 [M+H]⁺.

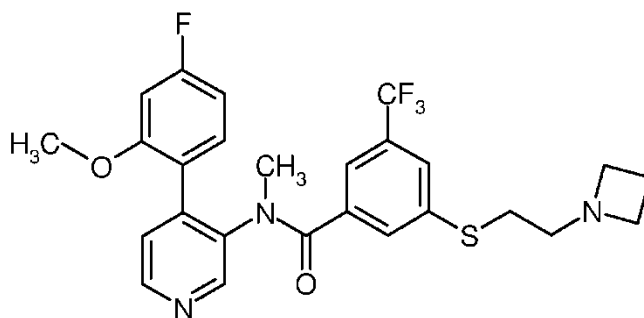
40 Intermedio

4-(2-(Benciloxi)fenil)-N-metilpiridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 36, intermedio b) y ácido 2-(benciloxi)fenilborónico después de un tiempo de reacción de 18 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite de color amarillo claro (81 %). EM (IEN): m/z = 291,149 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 259

3-(2-Azetidin-1-il-etilsulfanil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida

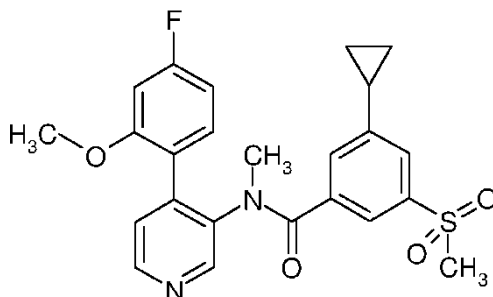


5 A una solución enfriada con hielo de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-(2-hidroxiethyltio)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,16 g, 333 μ mol, ejemplo 216) en CH_2Cl_2 (2 ml), se le añadieron trietilamina (50,5 mg, 69,6 μ l, 500 μ mol) y cloruro de metanosulfonilo (38,1 mg, 25,8 μ l, 333 μ mol) y la solución incolora transparente se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 3,75 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y CH_2Cl_2 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El mesilato intermedio se disolvió en isopropilacetato (2,0 ml), se trató con azetidina (41,8 mg, 49,4 μ l, 733 μ mol) y se calentó a reflujo (baño de aceite a 95 $^\circ\text{C}$) durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc . Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,055 g; 31 %). EM (IEN): $m/z = 520,17$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo 260

3-Ciclopropil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-metanosulfonil-*N*-metil-benzamida



20

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del ácido 3-ciclopropil-5-metanosulfonil-benzoico (119 mg, 495 μ mol) y 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-*N*-metilpiridin-3-amina (ejemplo 129, intermedio) después de un tiempo de reacción de 19,5 horas. El compuesto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido de color blancuzco (0,082 g; 36 %). EM (IEN): $m/z = 455,14$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Intermedios

30 a) Ácido 3-Ciclopropil-5-metanosulfonil-benzoico

35 A una solución de metilo 3-cloro-5-(metilsulfonil)benzoato (1,32 g, 5,31 mmol) en THF (15 ml), se le añadieron PEPSI-IPr (72,1 mg, 106 μ mol, RN CAS 905459-27-0), bromuro de ciclopropilcinc (II) (0,5 M solución en THF, 25,5 ml, 12,7 mmol) y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 22 horas antes de que se añadiera otro baño de bromuro de ciclopropilcinc (II) (solución 0,5 M en THF, 12,7 ml, 6,37 mmol). Se continuó agitando a reflujo durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc . Las fases orgánicas se lavaron una vez con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . El pH de la fase acuosa se ajustó a 1, saturado con cloruro sódico sólido y se extrajo tres veces con EtOAc . Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporaron. El producto se purificó por SFC preparativa (Columna Waters Viridis SFC 2-Etilpiridina) usando una mezcla isocrática de MeOH : carbondióxido (40 : 60). Sólido de color pardo claro (0,119 g; 9 %). EM (IEN): $m/z = 239,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

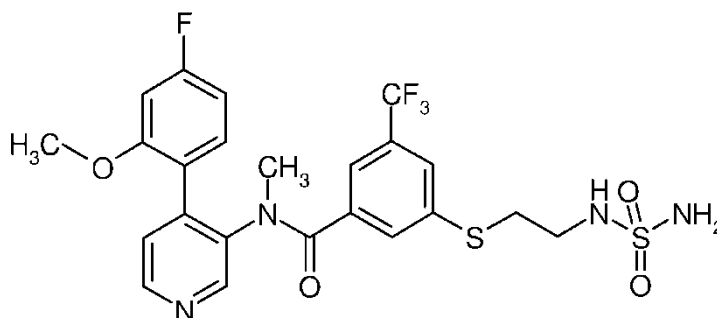
b) 3-Cloro-5-(metilsulfonil)benzoato de metilo

45

A una solución de L-prolina (77,7 mg, 675 μ mol) en DMSO (4 ml), se le añadió hidruro sódico (27,0 mg, 675 μ mol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de que se añadieran yoduro de cobre (I) (128 mg, 675 μ mol), 3-cloro-5-yodobenzoato de metilo (0,25 g, 843 μ mol) y metanosulfonato sódico (689 mg, 6,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente para dar una solución de color azul turbia. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc y se filtró. Las fases de filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Sólido de color pardo claro (0,135 g; 64 %). EM (EI): m/z = 248 [M].

10 Ejemplo 261

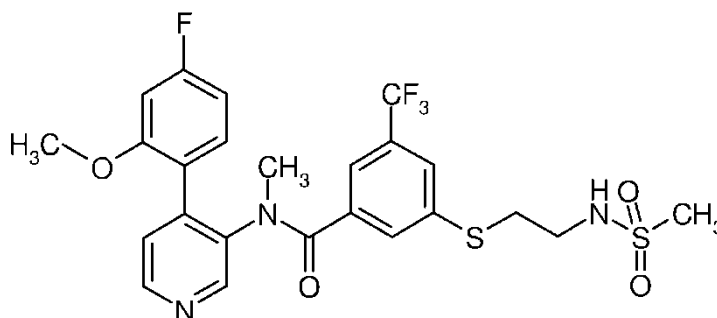
N-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il]-N-metil-3-[(2-(sulfamoilamino)etil-sulfanil]-5-(trifluorometil) benzamida



15 A una solución de 3-(2-aminoetiltio)-N-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,1 g, 209 μ mol, ejemplo 237) en isopropilacetato (2 ml), se le añadió sulfamida (80,2 mg, 834 μ mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 23 horas mientras que el disolvente se vaporizaba. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Espuma incolora (0,067 g; 57 %). EM (IEN): m/z = 559,11 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 262

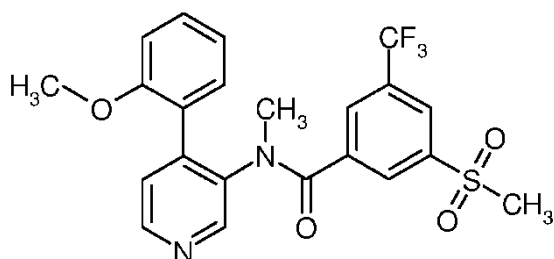
25 N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metanosulfonilamino-etilsulfanil)-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



30 A una solución enfriada con hielo de 3-(2-aminoetiltio)-N-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,12 g, 250 μ mol, ejemplo 237) y DIPEA (64,7 mg, 87,4 μ l, 501 μ mol) en CH₂Cl₂ (2 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (35,8 mg, 24,4 μ l, 313 μ mol) y la solución incolora transparente se agitó a 0 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y CH₂Cl₂ y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 5 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (0,121 g; 86 %). EM (IEN): m/z = 558,11 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 263

40 3-Metanosulfonil-N-[4-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



5 A una solución de *N*-[4-(2-hidroxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida (40 mg, 88,8 μ mol) en DMF (1 ml), se le añadió K_2CO_3 (24,5 mg, 178 μ mol) y metilioduro (13,9 mg, 6,09 μ l, 97,7 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de $NaHCO_3$ y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 5 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (28 mg, 68 %). EM (IEN): $m/z = 465,108 [M+H]^+$.

Intermedio

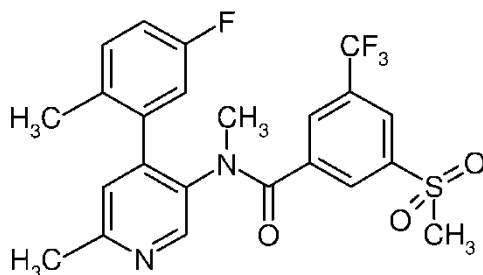
15 a) *N*-[4-(2-Hidroxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida

A una solución de *N*-[4-(2-benciloxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida (200 mg, 370 μ mol, ejemplo 258) en MeOH (2 ml) y EtOAc (2,00 ml), se le añadió paladio al 10 % sobre carbón vegetal (30 mg, 370 μ mol) en una atmósfera de argón. La reacción se evacuó y se purgó con un gas de hidrógeno. La reacción se agitó durante 5 horas a 1,7 bar en una atmósfera de H_2 . La mezcla de reacción se filtró sobre dicalita y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (150 mg, 90 %). EM (IEN): $m/z = 451,094 [M+H]^+$.

Ejemplo 264

25

N-[4-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida

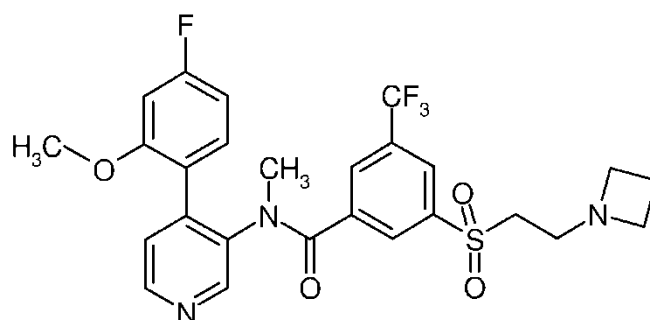


30 A una solución de *N*-(6-cloro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-*N*-metil-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida (0,055 g, 110 μ mol, ejemplo 253) en THF (1,5 ml), se le añadieron cloruro de metilcinc (II) (82,4 μ l, 165 μ mol), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) (0,3 ml) y PEPPSI-IPr (1,49 mg, 2,2 μ mol, RN CAS 905459-27-0) y la solución transparente se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 5 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 100 : 100). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía trietilamina al 0,05 %) (20: 80 a 98 : 2). Espuma incolora (0,022 g; 41 %). EM (IEN): $m/z = 481,12 [M+H]^+$.

40

Ejemplo 265

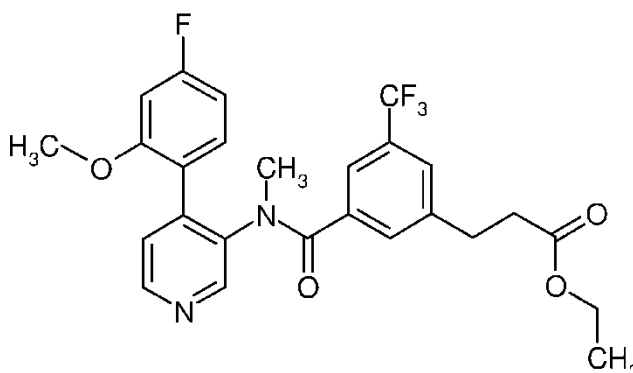
3-(2-Azetidin-1-il-etanosulfonil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida



- A una solución enfriada con hielo de
 3-(2-(azetidino-1-il)etil)io)-N-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,05 g,
 5 96,2 μmol , ejemplo 259) en MeOH (2 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió oxone® (148 mg, 241 μmol) y la suspensión de color blanco se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía trietilamina al 0,05 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,017 g; 32 %). EM (IEN): $m/z = 552,16 [M+H]^+$.

Ejemplo 266

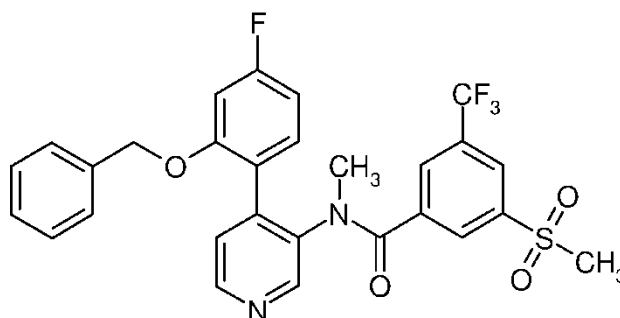
- 15 Éster etílico del ácido 3-(3-([4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoi)-5-trifluorometilfenil)-propiónico



- A una solución de 3-bromo-N-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,1 g,
 20 207 μmol , ejemplo 216, intermedio c) en DMF (1 ml), se le añadieron 3,3-dietoxiprop-1-eno (80,8 mg, 95,1 μl , 621 μmol), n-tributilamina (76,7 mg, 98,7 μl , 414 μmol), cloruro de tetrabutilaminonio (57,5 mg, 207 μmol) y acetato de paladio (II) (1,39 mg, 6,21 μmol) y la solución de color pardo claro se agitó a 90 °C durante 25 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 1 M de HCl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía trietilamina al 0,05 %) (20: 80 a 98 : 2). Goma incolora (0,015 g; 12 %). EM (IEN): $m/z = [M+H]^+$.

- 30 Ejemplo 267

N-[4-(2-Benciloxi-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(2-(benziloxi)-4-fluorofenil)-*N*-metilpiridin-3-amina y ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color pardo claro (637 mg, 69 %). EM (IEN): $m/z = 559,131 [M+H]^+$.

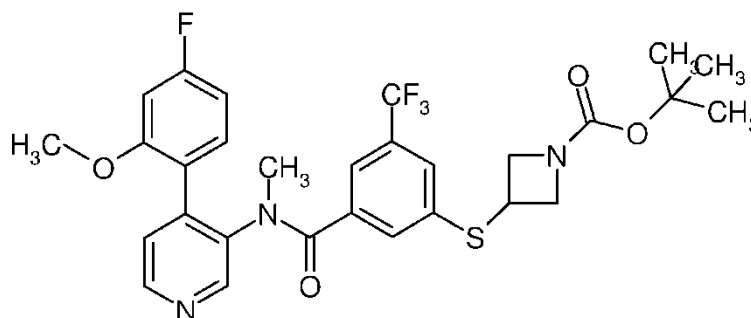
10 Intermedio

a) 4-(2-(Benziloxi)-4-fluorofenil)-*N*-metilpiridin-3-amina

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 36, intermedio b) y ácido 2-(benziloxi)-4-fluorofenilborónico después de un tiempo de reacción de 72 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (79 %). EM (IEN): $m/z = 309,140 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 268

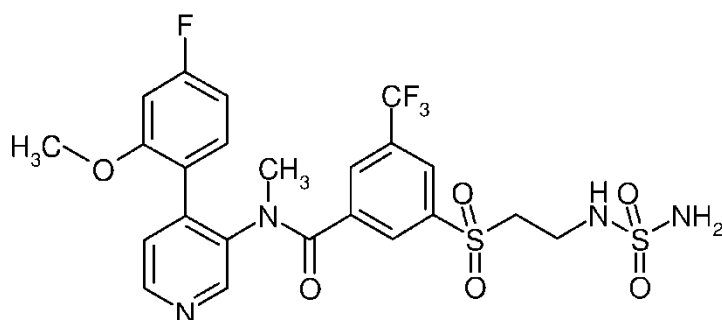
Éster *terc*-butílico del ácido 3-(3-([4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil)-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-azetidina-1-carboxílico



25 A una suspensión de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-mercapto-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,35 g, 802 μ mol, ejemplo 216, intermedio a) en acetonitrilo (4 ml), se le añadió DIPEA (259 mg, 350 μ l, 2,00 mmol). La solución de color amarillo formada inicialmente se trató con 3-yodoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (284 mg, 1,0 mmol) y se calentó a reflujo durante 75 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trató con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (0,405 g; 85 %). EM (IEN): $m/z = 592,19 [M+H]^+$.

35 Ejemplo 269

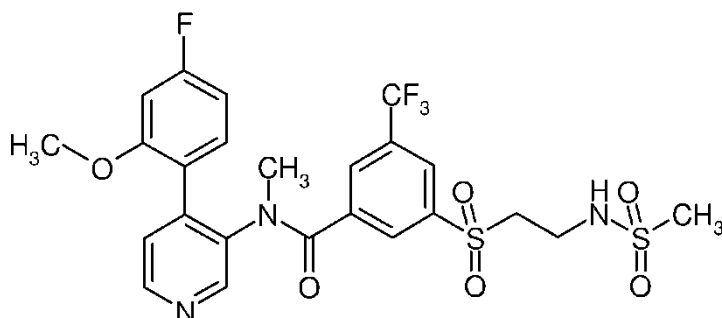
N-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-3-([2-(sulfamoiilamino)etil-sulfonil]-5-(trifluorometil) benzamida



5 A una solución enfriada con hielo de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-3-(2-(sulfamoylamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida (0,058 g, 104 μ mol, ejemplo 261) en MeOH (2 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió oxone (160 mg, 260 μ mol) y la suspensión de color blanco se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,047 g; 76 %). EM (IEN): $m/z = 591,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 270

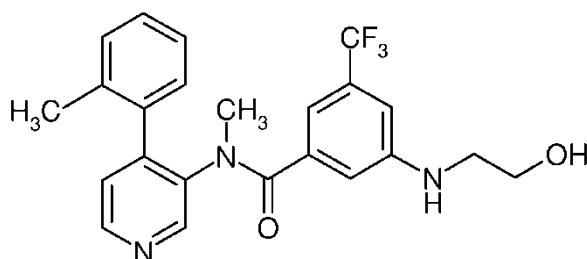
15 *N*-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metanosulfonilamino-etanosulfonil)-*N*-metil-5-trifluorometilo-benzamida



20 A una solución enfriada con hielo de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-3-(2-(metilsulfonamido)etil)-5-(trifluorometil)benzamida (0,105 g, 188 μ mol, ejemplo 262) en MeOH (3 ml) y agua (0,6 ml), se le añadió oxone® (289 mg, 471 μ mol) y la suspensión de color blanco se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Espuma incolora (0,094 g; 84 %). EM (IEN): $m/z = 590,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

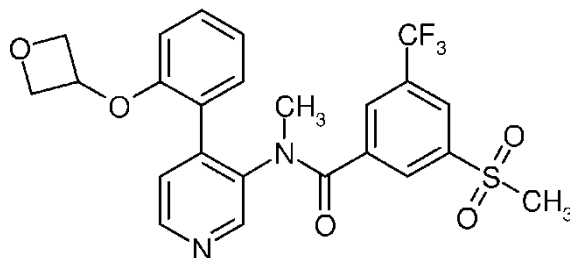
Ejemplo 271

30 3-(2-Hidroxi-etilamino)-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida

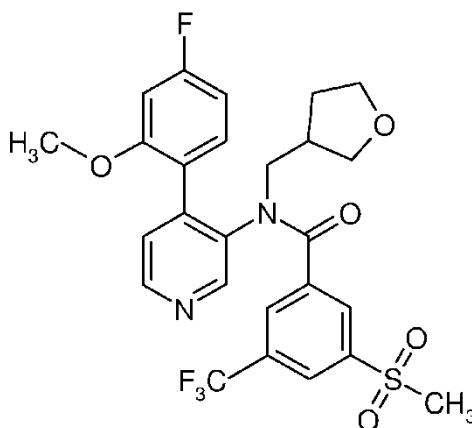


35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir de 3-amino-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida (ejemplo 164) y 2-bromoetanol después de un tiempo de reacción de 48 horas a 80 °C. Aceite de color amarillo claro (11 %). EM (IEN): $m/z = 430,175$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 272

3-Metanosulfonyl-N-metil-N-(4-[2-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida

5 A una solución *N*-(4-(2-hidroxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 222 μ mol, ejemplo 263, intermedio a) en DMF (2 ml), se le añadió K_2CO_3 (61,4 mg, 444 μ mol) y 3-yodooxetano (44,9 mg, 244 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de $NaHCO_3$ y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una
10 segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (52 mg, 46 %). EM (IEN): $m/z = 507,120 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 273N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-5-trifluorometil- benzamida

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-((tetrahidro-furan-3-il)metil)-amina y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 72 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC
25 (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). El aceite de color pardo resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2). Espuma incolora (11 %). EM (IEN): $m/z = 553,141 [M+H]^+$.

30 Intermedioa) [4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-((tetrahidro-furan-3-il)metil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de
35 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il((tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo después de un tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente. Espuma de color amarillo claro (99 %). EM (IEN): $m/z = 303,150 [M+H]^+$.

b) 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il((tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

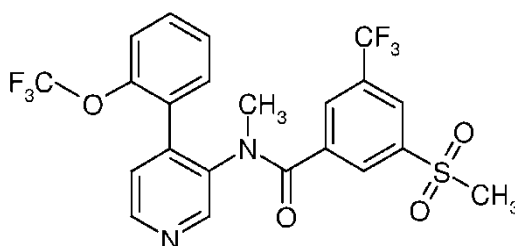
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de
40 4-yodopiridin-3-il((tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 18 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite de color amarillo claro (79 %). EM (IEN): $m/z = 403,203 [M+H]^+$.

c) 4-Yodopiridin-3-il((tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir de 4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (ejemplo 85, intermedio d) y 3-(bromometil)tetrahidrofurano (567 mg, 3,44 mmol) después de un tiempo de reacción de 18 horas a 60 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (883 mg, 69,9 %). EM (IEN): m/z = 405,064 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 274

3-Metanosulfonil-N-metil-N-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de metil-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina y ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color rojo claro (39 %). EM (IEN): m/z = 519,081 [M+H]⁺.

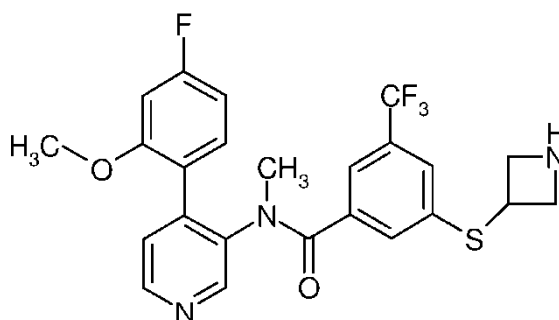
Intermedio

25 Metil-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina

30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 36, intermedio b) y ácido 2-(trifluorometoxi)fenilborónico después de un tiempo de reacción de 7 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color pardo claro (91 %). EM (IEN): m/z = 269,090 [M+H]⁺.

Ejemplo 275

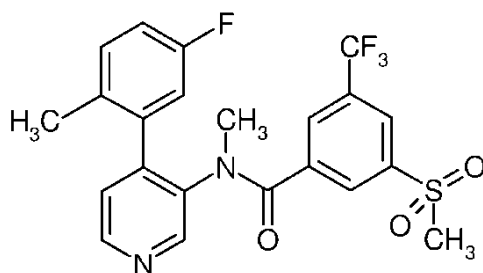
35 3-(Azetidín-3-ilsulfanil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 3-(3-((4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)-feniltio)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 268) después de un tiempo de reacción de 1,25 horas. El compuesto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Espuma incolora (81 %). EM (IEN): m/z = 492,14 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 276

N-[4-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(5-fluoro-2-metilfenil)-piridin-3-il]-metil-amina y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 20,5 horas. El compuesto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Espuma incolora (20 %). EM (IEN): $m/z = 467,10 [M+H]^+$.

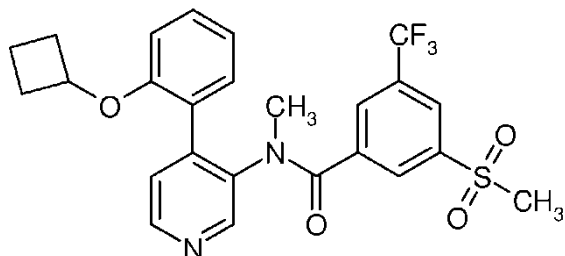
Intermedio

[4-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

Una solución de 6-cloro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-N-metilpiridin-3-amina (0,2 g, 798 μmol , ejemplo 253, intermedio a) en EtOAc (1 ml) y MeOH (1,0 ml) en una atmósfera de argón, se trató con paladio sobre carbono (21,2 mg, 19,9 μmol) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (sobrepresión de 0,5 bar) durante 4 horas. Se continuó agitando durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Dicalita y se evaporó. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. Sólido de color pardo claro (0,16 g; 92 %). EM (IEN): $m/z = 217,11 [M+H]^+$.

Ejemplo 277

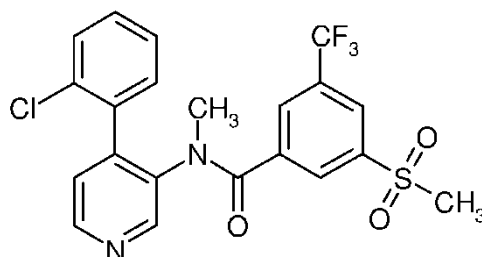
N-[4-(2-Ciclobutoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



A una solución N-[4-(2-hidroxifenil)piridin-3-il]-N-metil-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 222 μmol , ejemplo 263, intermedio a) en DMF (2 ml), se le añadió K_2CO_3 (61,4 mg, 444 μmol) y ciclobutil-bromuro (33,0 mg, 244 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 solución y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Una segunda etapa de purificación usando HPLC preparativa (Columna Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2) proporcionó el compuesto deseado en forma de una espuma incolora (39 mg, 35 %). EM (IEN): $m/z = 505,141 [M+H]^+$.

Ejemplo 278

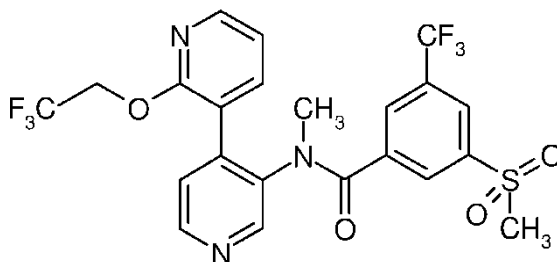
N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (preparada de acuerdo con el documento nº DE10008042) y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Otra etapa de purificación usando HPLC preparativa (Columna Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2) dio el compuesto deseado en forma de una espuma incolora (26 %). EM (IEN): m/z = 469,060 [M+H]⁺.

Ejemplo 279

15 3-(Metanosulfonyl)-N-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-[3,4']bipiridinil-3'-il]-5-trifluorometil-benzamida



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de metil-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-[3,4']bipiridinil-3'-il]-amina y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y CH₂Cl₂ y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con EtOAc (isocrático). La purificación adicional por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Espuma incolora (41 %). EM (IEN): m/z = 534,09 [M+H]⁺.

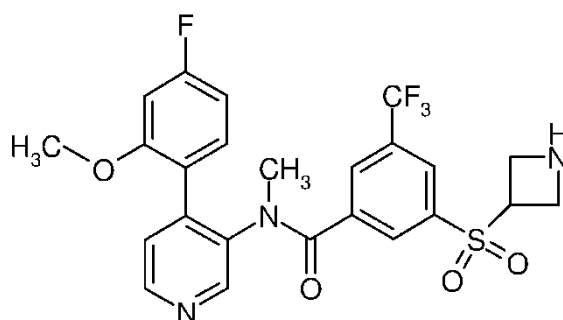
Intermedio

30 Metil-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-[3,4']bipiridinil-3'-il]-amina

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodo-N-metilpiridin-3-amina (ejemplo 98, intermedio b) y ácido 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilborónico después de un tiempo de reacción de 5 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite incoloro (76 %). EM (IEN): m/z = 284,10 [M+H]⁺.

Ejemplo 280

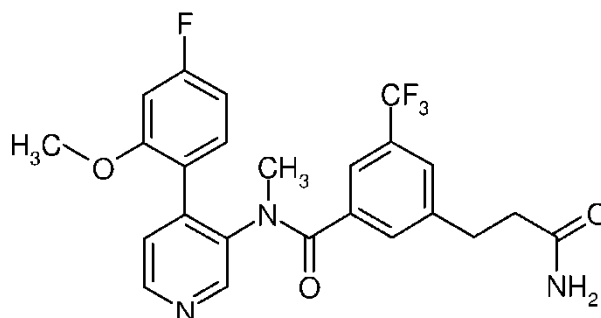
40 3-(Azetidín-3-sulfonyl)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



5 A una solución enfriada con hielo de 3-(azetidin-3-iltio)-N-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,257 g, 523 μmol , ejemplo 275) en MeOH (6 ml) y agua, se le añadió oxone® (804 mg, 1,31 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se saturó con cloruro sódico, se extrajo ocho veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto (43 mg) se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía trietilamina al 0,05 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,135 g; 49 %). EM (IEN): $m/z = 524,13 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 281

3-(2-Carbamoil-etil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del 3-(3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propanoico después de un tiempo de reacción de 18 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOH (100 : 0 a 90 : 10). Espuma incolora (38 %). EM (IEN): $m/z = 476,16 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio

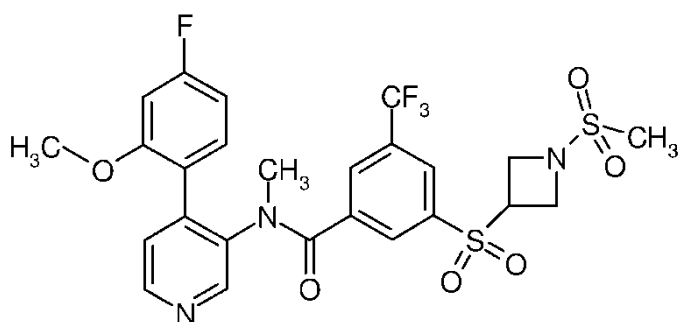
Ácido 3-(3-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil)-5-trifluorometilfenil)-propiónico

30 A una solución de 3-bromo-N-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,4 g, 828 μmol , ejemplo 216, intermedio c) en DMF (4,0 ml), se le añadieron 3,3-dietoxiprop-1-eno (323 mg, 380 μl , 2,48 mmol), n-tributilamina (921 mg, 1,18 ml, 4,97 mmol), cloruro de tetrabutilaminonio (230 mg, 828 μmol) y acetato de paladio (II) (13,9 mg, 62,1 μmol) y la solución de color pardo claro se agitó a 90 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 1 M de HCl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). El producto en bruto se disolvió en dioxano (4,0 ml) y agua (4,0 ml) y se añadió monohidrato de hidróxido de litio (34,7 mg, 828 μmol). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2), seguido de una segunda cromatografía en una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flasmaster), eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOH (100 : 0 a 90 : 10). Espuma incolora (0,139 g; 35 %). EM (IEN): $m/z = 477,14 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 282

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(1-metanosulfonyl-azetidin-3-sulfonyl)-N-metil-5-trifluorometil-benzamida

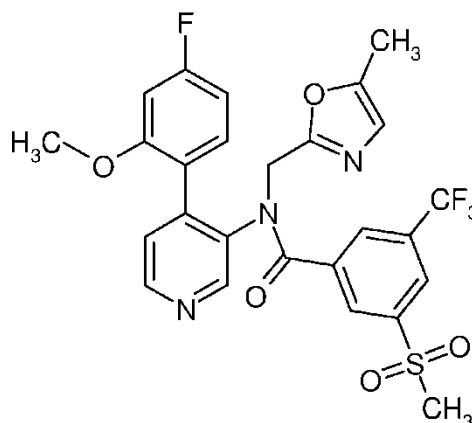
45



5 A una solución enfriada con hielo de 3-(azetidín-3-il-sulfonil)-*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,05 g, 95,5 μmol , ejemplo 280) y DIPEA (24,7 mg, 33,4 μl , 191 μmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (16,4 mg, 11,2 μl , 143 μmol) y se continuó agitando en un baño con hielo durante 1,75 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y CH_2Cl_2 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 5 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (0,044 g; 76 %). EM (IEN): $m/z = 602,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 283

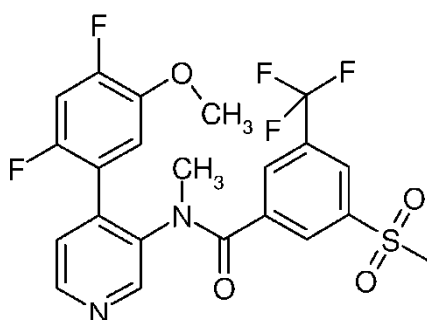
15 *N*-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(5-metil-oxazol-2-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-*N*-((5-metiloxazol-2-il)metil)piridin-3-amina (ejemplo 231, intermedio) y ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 23 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc : MeOH (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 90 : 10). La purificación adicional por HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2). Sólido incoloro (8 %). EM (IEN): $m/z = 564,120$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 284

30 *N*-[4-(2,4-Difluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida



A una solución de [4-(2,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (70 mg, 0,28 mmol) en 2,5 ml piridina, se le añadieron gota a gota ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) (90 mg, 0,34 mmol) y POCl₃ (2,3 ml) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 25 °C. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución acuosa 2 M de HCl (5 ml) seguido de una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio/acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (40 mg, 29 %). EM (IEN): m/z = 501,2 [M+H]⁺.

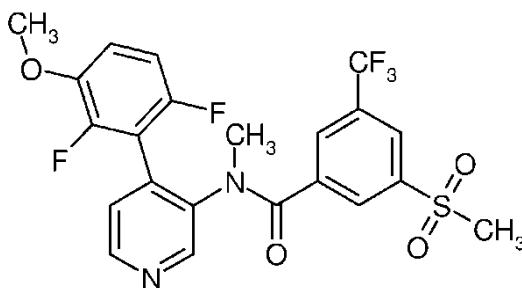
Intermedio

[4-(2,4-Difluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

A una solución de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (100 mg, 0,43 mmol, ejemplo 98, intermedio b) en THF (3 ml) y agua (1,5 ml), se le añadieron ácido 2,4-difluoro-5-metoxifenil-borónico (231 mg, 0,85 mmol) y fluoruro de potasio (50 mg, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 min. Después, se añadieron Pd₂(dba)₃ (78 mg, 0,09 mmol) y fosfina de trifenilo (22 mg, 0,09 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 45 min en un horno de microondas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de n-hexano : EtOAc (80 : 20 a 50 : 50) para dar el compuesto deseado en forma de un líquido de color amarillo (75 mg, 70 %). EM (IEN): m/z = 251,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 285

N-[4-(2,6-Difluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 284, a partir de [4-(2,6-difluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina y cloruro de 3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoilo (ejemplo 223, intermedio d) y usando HPLC preparativa (acetato de amonio/acetonitrilo) para la purificación. Sólido de color blancuzco (25 %). EM (IEN): m/z = 501,2 [M+H]⁺.

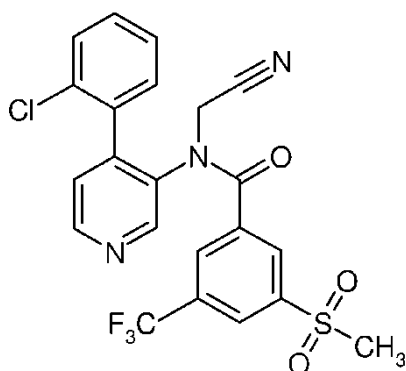
Intermedio

[4-(2,6-Difluoro-3-metoxil)fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto 284. intermedio, a partir de (4-yodopiridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 98. intermedio) y ácido 2,6-difluoro-3-metoxifenilborónico y usando un gradiente de n-hexano : EtOAc (70 : 30 a 60 : 40) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo (75 %). EM (IEN): m/z = 251,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 286

N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-cianometil-3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-ilamino]-acetonitrilo y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114. intermedio a) después de un tiempo de reacción de 6 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Otra etapa de purificación usando HPLC preparativa (Columna Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2) produjo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (25 %). EM (IEN): m/z = 494,055 [M+H]⁺.

Intermedios

a) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-ilamino]-acetonitrilo

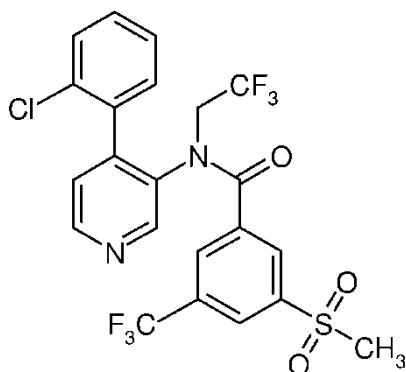
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 4-(2-clorofenil)piridin-3-il(cianometil)carbamato de *tert*-butilo después de un tiempo de reacción de 4 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (51 %). EM (IEN): m/z = 244,064 [M+H]⁺.

b) 4-(2-Clorofenil)piridin-3-il(cianometil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de cianometil(4-yodopiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 161. intermedio c) y ácido 2-clorofenilborónico después de un tiempo de reacción de 18 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion. Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite de color amarillo claro (83 %). EM (IEN): m/z = 344,116 [M+H]⁺.

Ejemplo 287

N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(2-clorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-amina y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). La purificación adicional por HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2). Sólido incoloro (31 %). EM (IEN): m/z = 537,045 [M+H]⁺.

Intermedio[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

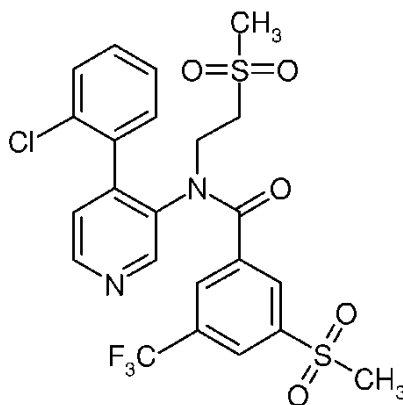
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 4-(2-clorofenil)piridin-3-il(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *terc*-butilo después de un tiempo de reacción de 4 horas a temperatura ambiente. Sólido de color amarillo claro (33 %). EM (IEN): $m/z = 287,057 [M+H]^+$.

4-(2-Clorofenil)piridin-3-il(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *terc*-butilo

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodopiridin-3-il(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 85, intermedio c) y ácido 2-clorofenilborónico después de un tiempo de reacción de 18 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite de color amarillo (90 %). EM (IEN): $m/z = 387,109 [M+H]^+$.

Ejemplo 288N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-(2-metanosulfonil-etil)-5-trifluorometil-benzamida

20



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonil-etil)-amina y ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Una etapa de purificación adicional usando HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2) dio el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (13 %). EM (IEN): $m/z = 561,052 [M+H]^+$.

30

Intermediosa) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metanosulfonil-etil)-amina

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 4-(2-clorofenil)piridin-3-il(2-(metilsulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo después de un tiempo de reacción de 4 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc : MeOH (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 75 : 25). Espuma incolora (91 %). EM (IEN): $m/z = 331,062 [M+H]^+$.

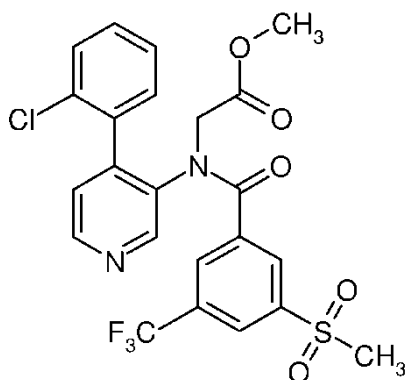
40

b) 4-(2-Clorofenil)piridin-3-il(2-(metilsulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo

45 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodopiridin-3-il(2-(metilsulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 112, intermedio c) y ácido 2-clorofenilborónico después de un tiempo de reacción de 18 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (87 %). EM (IEN): $m/z = 411,115 [M+H]^+$.

50

Ejemplo 289Éster metílico del ácido [[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir del éster metílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-ilamino]-acético y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 6 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color rojo claro (25 %). EM (IEN): $m/z = 527,066 [M+H]^+$.

Intermedios

10 a) Éster metílico del ácido [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-ilamino]-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 2-(*tert*-butoxicarbonil(4-(2-clorofenil)piridin-3-il)amino)acetato de metilo después de un tiempo de reacción de 4 horas a temperatura ambiente. Sólido incoloro (99 %). EM (IEN): $m/z = 277,074 [M+H]^+$.

15 b) 2-(*tert*-butoxicarbonilo(4-(2-clorofenil)piridin-3-il)amino)acetato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 2-(*tert*-butoxicarbonilo(4-yodopiridin-3-il)amino)acetato de metilo (ejemplo 165, intermedio c) y ácido 2-clorofenilborónico después de un tiempo de reacción de 18 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite de color amarillo claro (33 %). EM (IEN): $m/z = 377,127 [M+H]^+$.

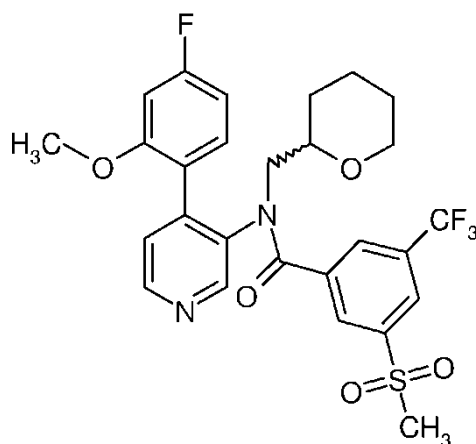
20

Ejemplos 290 y 291

25 (-)-N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-[1-(tetrahidro-piran-2-il)metil]-5-trifluorometil-benzamida

y

30 (+)-N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-[1-(tetrahidro-piran-2-il)metil]-5-trifluorometil-benzamida



35 Los compuestos del título se prepararon de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-[1-(tetrahidro-piran-2-il)metil]-amina y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 68 horas a temperatura ambiente. El

residuo obtenido después de tratamiento, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Las fracciones que contenían producto se agruparon, se evaporaron y la mezcla se disolvió en 50 ml de HCl acuoso 1 M y 50 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se separó, se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró y se evaporó. El

5 producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2). La cromatografía quiral en una columna Chiralpak AD con un gradiente de etanol (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) : n-heptano (30 : 70) proporcionó los dos enantiómeros, con el enantiómero (-) eluyendo en primer lugar.

10 (-)-*N*-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-[1-(tetrahidro-piran-2-il)metil]-5-trifluorometil-benzamida. Sólido de color blancuzco (43 %). EM (IEN): m/z = 567,156 [M+H]⁺ y (+)-*N*-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-[1-(tetrahidro-piran-2-il)metil]-5-trifluorometil-benzamida. Sólido de color rojo claro (43 %). EM (IEN): m/z = 567,157 [M+H]⁺.

Intermedios

15

a) [4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-[1-(tetrahidro-piran-2-il)metil]-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodo-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)piridin-3-amina y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 3,5 horas a reflujo. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) seguido de EtOAc : MeOH (100 : 0 a 90 : 10). Aceite de color pardo (103 %). EM (IEN): m/z = 317,167 [M+H]⁺.

25 b) 4-Yodo-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 4-yodopiridin-3-il((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo después de un tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente. Sólido de color pardo claro (97 %). EM (IEN): m/z = 319,032 [M+H]⁺.

30

c) 4-Yodopiridin-3-il((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

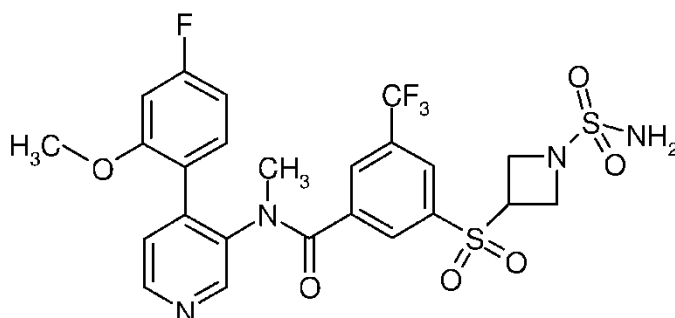
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir de 4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (ejemplo 85, intermedio d) y 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran después de un tiempo de reacción de 22 horas a 60 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Aceite viscoso de color amarillo claro (56 %). EM (IEN): m/z = 419,084 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 292

40

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-(1-sulfamoil-azetidin-3-sulfonil)-5-trifluorometil-benzamida

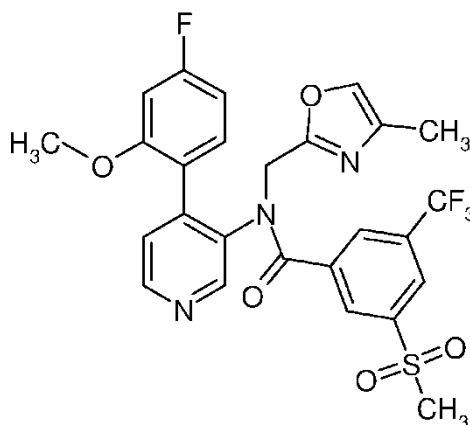


45 Una suspensión de 3-(azetidin-3-ilsulfonil)-*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,05 g, 95,5 μmol, ejemplo 280) y diamida sulfúrica (36,7 mg, 382 μmol) en isopropilacetato (1 ml) se calentó a reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido de color pardo claro (0,035 g; 60 %). EM (IEN): m/z = 603,10 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 293

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(4-metil-oxazol-2-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-(4-metil-oxazol-2-ilmetil)-amina y ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 90 horas a temperatura ambiente. El producto se purificó por HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2). Sólido incoloro (34 %). EM (IEN): $m/z = 564,121 [M+H]^+$.

Intermedio

a) [4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(4-metil-oxazol-2-ilmetil)-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodo-*N*-((4-metiloxazol-2-il)metil)piridin-3-amina y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 23 horas a reflujo. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100), después EtOAc : MeOH (100 : 0 a 90 : 10). Sólido de color blancuzco (88 %). EM (IEN): $m/z = 314,130 [M+H]^+$.

b) 4-Yodo-*N*-((4-metiloxazol-2-il)metil)piridin-3-amina

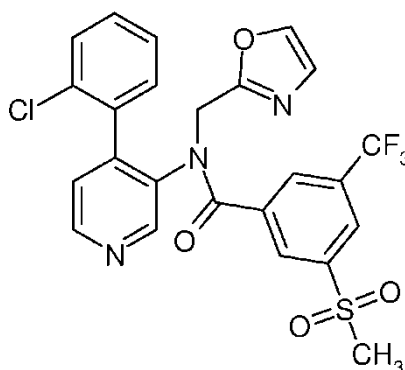
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 4-yodopiridin-3-il((4-metiloxazol-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo después de un tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente. Sólido de color blancuzco (97 %). EM (IEN): $m/z = 315,995 [M+H]^+$.

c) 4-Yodopiridin-3-il((4-metiloxazol-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir de 4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (ejemplo 85, intermedio d) y 2-(clorometil)-4-metiloxazol después de un tiempo de reacción de 23 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite de color amarillo (48 %). EM (IEN): $m/z = 416,046 [M+H]^+$.

Ejemplo 294

N-[4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-oxazol-2-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-oxazol-2-ilmetil-amina y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 21 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2). Sólido incoloro (157 mg, 42 %). EM (IEN): m/z = 536,065 [M+H]⁺.

Intermedios

a) [4-(2-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-oxazol-2-ilmetil-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodo-N-(oxazol-2-ilmetil)piridin-3-amina y ácido 2-clorofenilborónico después de un tiempo de reacción de 5 horas a reflujo. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100), después EtOAc : MeOH (100 : 0 a 90 : 10). Sólido de color amarillo claro (93 %). EM (IEN): m/z = 286,074 [M+H]⁺.

b) 4-Yodo-N-(oxazol-2-ilmetil)piridin-3-amina

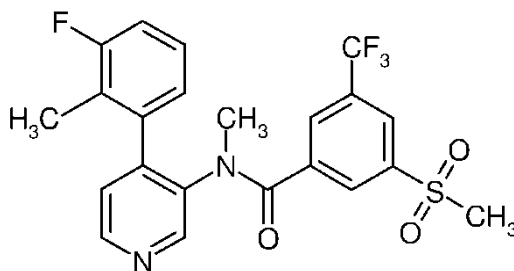
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 4-yodopiridin-3-il(oxazol-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo después de un tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente. Sólido de color blancuzco (98 %). EM (IEN): m/z = 301,979 [M+H]⁺.

c) 4-Yodopiridin-3-il(oxazol-2-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir de 4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (ejemplo 85, intermedio d) y 2-(clorometil)oxazol después de un tiempo de reacción de 3 horas a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Aceite de color amarillo claro (92 %). EM (IEN): m/z = 402,031 [M+H]⁺.

Ejemplo 295

N-[4-(3-Fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



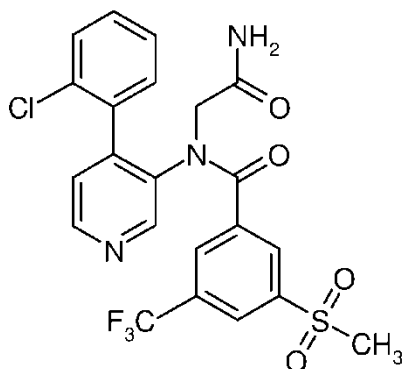
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(3-fluoro-2-metilfenil)-piridin-3-il]-metil-amina y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 23 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) con un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) (80 : 20 a 98 : 2). Sólido incoloro (42 %). EM (IEN): m/z = 467,104 [M+H]⁺.

Intermedio

[4-(3-Fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 36, intermedio b) y 3-fluoro-2-metilfenilborónico después de un tiempo de reacción de 24 horas a reflujo. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (96 %). EM (IEN): m/z = 217,114 [M+H]⁺.

Ejemplo 296

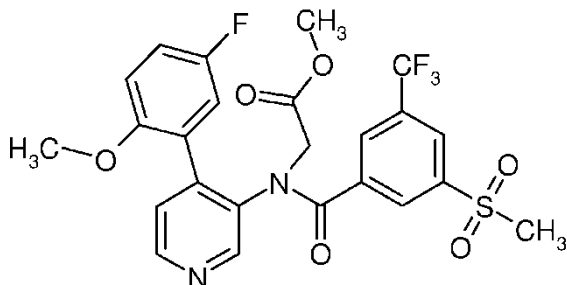
N-Carbamoilmetil-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido 2-[[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-(metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético después de un tiempo de reacción de 4 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc : MeOH (100 : 0 : 0 a 0 : 100 : 0 a 0 : 80 : 20). Sólido incoloro (66 %). EM (IEN): $m/z = 512,065 [M+H]^+$.

10

Intermediosa) Ácido [[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-(metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir de 2-(N-(4-(2-clorofenil)piridin-3-il)-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamido)acetato de metilo (ejemplo 289) después de un tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente. Sólido de color blancuzco (101 %). EM (IEN): $m/z = 513,049 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 297Éster metílico del ácido [[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético

25

A una solución de N-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida (50 mg, 0,11 mmol) en THF (5 ml), se le añadieron *tert*-butóxido de potasio (24 mg, 0,21 mmol) y bromoacetato de metilo (22 mg, 0,14 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo por EtOAc (2x20 ml). Las fases de EtOAc combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio/acetoneitrilo) el compuesto deseado en forma de un sólido de color blancuzco (8 mg, 14 %). EM (IEN): $m/z = 541,0 [M+H]^+$.

30

Intermedios

35

a) N-[4-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-ilamina y ácido 3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de n-hexano : EtOAc (40 : 60 a 20 : 80). Líquido de color pardo (68 %). EM (IEN): $m/z = 469,2 [M+H]^+$.

40

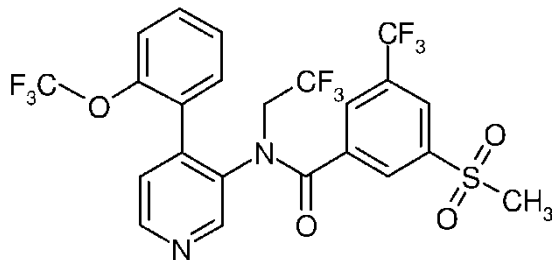
b) 4-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilamina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodo-piridin-3-ilamina (RN CAS 105752-11-2) y ácido 3-fluoro-6-metoxi-fenilborónico (RN CAS 179897-94-0) después de un tiempo de reacción de 18 horas a reflujo. El compuesto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de n-hexano : EtOAc (40 : 60 a 20 : 80). Sólido de color amarillo (84 %). EM (IEN): $m/z = 219,6 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 298

3-Metanosulfonil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-N-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida



10

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio, a partir de (2,2,2-trifluoro-etil)-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina (37) y cloruro de 3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoilo (ejemplo 223, intermedio d) después de un tiempo de reacción de 12 horas a 25 °C. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio/acetonitrilo) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blancuzco (12 mg, 20 %). EM (IEN): $m/z = 587,2 [M+H]^+$.

15

Intermedios

a) (2,2,2-Trifluoro-etil)-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-carbámico después de un tiempo de reacción de 2 horas. Sólido de color amarillo (95 %). EM (IEN): $m/z = 337,6 [M+H]^+$.

25

b) Éster *tert*-butílico del ácido (2,2,2-trifluoro-etil)-N-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-carbámico y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo después de un tiempo de reacción de 12 horas. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de n-hexano : EtOAc (90 : 10 a 85 : 15). Líquido pegajoso de color pardo claro (66 %). EM (IEN): $m/z = 437,4 [M+H]^+$.

30

c) Éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-carbámico

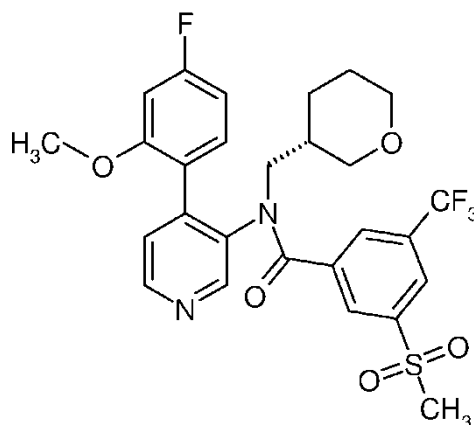
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico y ácido 2-trifluorometoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 16 horas a reflujo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de n-hexano : EtOAc (80 : 20 a 70 : 30). Líquido pegajoso de color amarillo claro (80 %). EM (IEN): $m/z = 355,2 [M+H]^+$.

40

Ejemplo 299

(+)-N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-N-[1-(tetrahidro-piran-3-il)metil]-5-trifluorometil-benzamida

45



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-*N*-((tetrahidro- 2*H*-piran-3-il)metil)piridin-3-amina y ácido 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil) benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 90 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). La cromatografía quiral en una columna Ciralpak AD con un gradiente de etanol (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) : *n*-heptano (40 : 60) proporcionó ambos enantiómeros, con el enantiómero deseado eluyendo en segundo lugar. Sólido incoloro (19 %). EM (IEN): $m/z = 567,158 [M+H]^+$.

Intermedios

15 a) 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodo-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)piridin-3-amina y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 5 horas a reflujo. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100) seguido de EtOAc : MeOH (100 : 0 a 90 : 10). Aceite de color amarillo (106 %). EM (IEN): $m/z = 317,166 [M+H]^+$.

25 b) 4-Yodo-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)piridin-3-amina

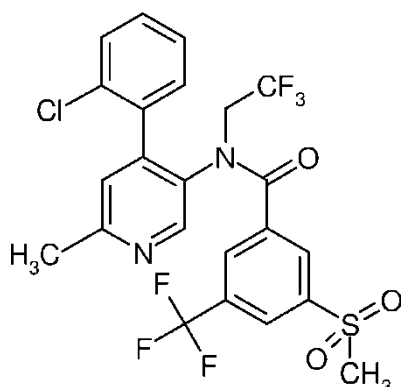
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir de 4-yodopiridin-3-il((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo después de un tiempo de reacción de 2 horas a temperatura ambiente (96 %). EM (IEN): $m/z = 319,030 [M+H]^+$.

30 c) 4-yodopiridin-3-il((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (ejemplo 85, intermedio d) y 3-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran después de un tiempo de reacción de 24 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70). Aceite incoloro (74 %). EM (IEN): $m/z = 419,083 [M+H]^+$.

Ejemplo 300

40 *N*-[4-(2-Cloro-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida



5 A una solución de 4-(2-clorofenil)-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-amina (0,066 g, 219 μmol) y cloruro de 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoilo (66,1 mg, 230 μmol , ejemplo 223, intermedio d) en CH_2Cl_2 (1 ml), se le añadió DIPEA (56,7 mg, 76,7 μl , 439 μmol) y la solución de color amarillo transparente se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron otro baño de cloruro de 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoilo (66,1 mg, 230 μmol , ejemplo 223, intermedio d) y DIPEA (56,7 mg, 76,7 μl , 439 μmol) y se continuó agitando durante 48 horas más. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con EtOAc (isocrático). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido de color pardo claro (5 %). EM (IEN): $m/z = 551,06$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedios

15 a) 4-(2-clorofenil)-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodo-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-amina y ácido 2-clorofenilborónico después de un tiempo de reacción de 15,5 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (71 %). EM (IEN): $m/z = 301,07$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 4-Yodo-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-amina

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del 4-yodo-6-metilpiridin-3-il-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo después de un tiempo de reacción de 2,5 horas. Sólido incoloro (58 %). EM (IEN): $m/z = 316,98$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 c) 4-Yodo-6-metilpiridin-3-il-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir del 4-yodo-6-metilpiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo después de un tiempo de reacción de 4 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido incoloro (76 %). EM (IEN): $m/z = 417,03$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) 4-Yodo-6-metilpiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

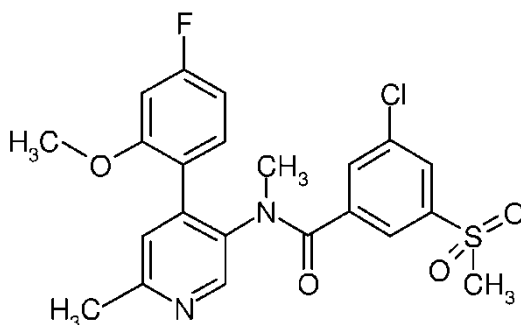
40 A una solución de *tert*-butilo 6-metilpiridin-3-ilcarbamato (9 g, 43,2 mmol) en éter dietílico (150 ml), se le añadió TMEDA (5,27 g, 6,85 ml, 45,4 mmol) y la solución se enfrió a -75°C . Se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución 1,6 M en hexano, 72,1 ml, 115 mmol) durante 20 minutos. La suspensión de color naranja se agitó durante 1,25 horas a temperaturas entre -14 y -25°C . Después de enfriarse a -75°C , se añadió gota a gota una solución de yodo (16,8 g, 66,1 mmol) en éter dietílico (150 ml) durante 45 minutos por debajo de -68°C . La mezcla resultante se agitó a -75°C durante 30 minutos antes de agitarse en un baño de hielo durante 1,75 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300 ml) y EtOAc (200 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice (30 g) y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 330 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Las fracciones impuras se combinaron, se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 120 g usando un sistema MPLC (Flasmaster), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron hasta que se formó una suspensión, que se filtró y se lavó con *n*-heptano. Sólido incoloro (2,84 g; 19 %). EM (IEN): $m/z = 335,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

e) 6-Metilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

5 A una suspensión de ácido 6-metilnicotínico (4,5 g. 32,8 mmol) en tolueno (45,0 ml), se le añadieron DIPEA (4,67 g. 6,3 ml. 36,1 mmol) y fosforazidato de difenilo (9,93 g. 7,78 ml. 36,1 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, antes de que se añadiera *terc*-butanol (24,3 g. 30,8 ml. 328 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo seis veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por
10 cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 120 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (5,05 g; 73 %). EM (IEN): m/z = 209,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 301

15 3-Cloro-N-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metil-piridin-3-il]-5-metanosulfonil-N-metil-benzamida



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N,6-dimetilpiridin-3-amina y ácido 3-cloro-5-(metilsulfonil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 15,5 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Aceite incoloro (41 %). EM (IEN): m/z = 463,09 [M+H]⁺.

Intermedios

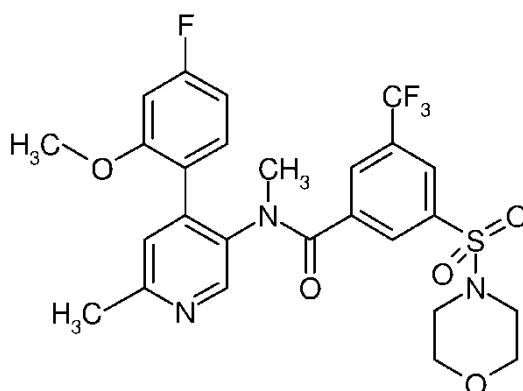
25 a) 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N,6-dimetilpiridin-3-amina
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de
30 (4-yodo-6-metilpiridin-3-il)-metil-amina y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 14,5 horas a reflujo. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color pardo claro (84 %). EM (IEN): m/z = 247,12 [M+H]⁺.

35 b) (4-Yodo-6-metilpiridin-3-il)-metil-amina
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-6-metilpiridin-3-il)-metil-carbámico después de un tiempo de reacción de 1,25 horas. Sólido incoloro (99 %). EM (IEN): m/z = 248,99 [M+H]⁺.

40 c) Éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-6-metilpiridin-3-il)-metil-carbámico
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 85, intermedio c, a partir de
45 4-yodo-6-metilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (ejemplo 300, intermedio d) y yodometano después de un tiempo de reacción de 4 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color pardo claro (0,846 g; 81 %). EM (IEN): m/z = 369,04 [M+H]⁺.

Ejemplo 302

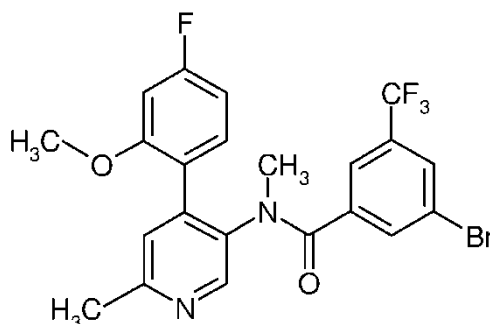
50 N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metil-3-(morfolin-4-sulfonil)-5-trifluorometil- benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N,6-dimetil-piridin-3-amina (ejemplo 301, intermedio a) y ácido 3-(morfolinosulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 256, intermedio) después de un tiempo de reacción de 15,5 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con EtOAc (isocrático). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Aceite incoloro (67 %). EM (IEN): m/z = 568,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 303

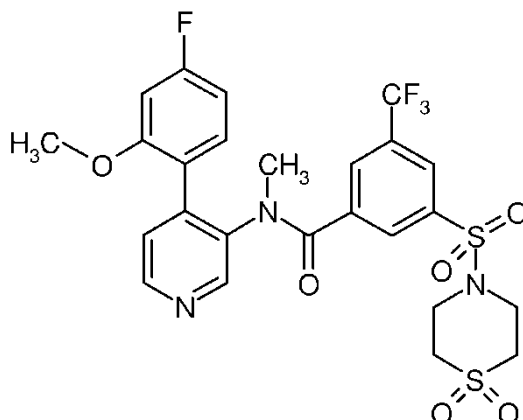
3-Bromo-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N,6-dimetil-piridin-3-amina (ejemplo 301, intermedio a) y ácido 3-bromo-5-(trifluorometil) benzoico después de un tiempo de reacción de 20 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (88 %). EM (IEN): m/z = 497,05 [M+H]⁺.

Ejemplo 304

3-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-sulfonyl)-N-4-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-*N*-metilpiridin-3-amina (ejemplo 129, intermedio) y 3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzoico después de un tiempo de reacción de 46 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Las fracciones que contenían producto se agruparon, se evaporaron y se disolvieron en EtOAc. La fase orgánica se extrajo tres veces con una solución acuosa 1 M de NaOH y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Sólido de color pardo claro (3 %). EM (IEN): $m/z = 602,10 [M+H]^+$.

Intermedios

a) Ácido 3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzoico

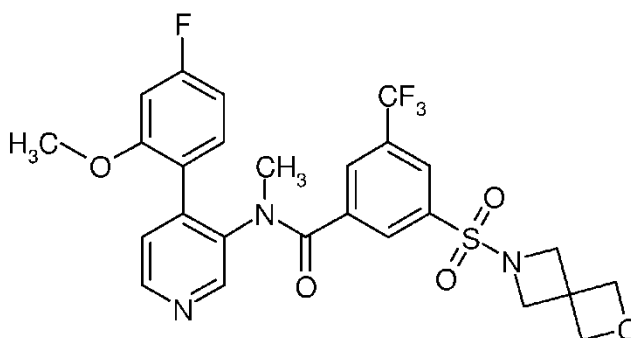
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del metil ácido 3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzoico después de un tiempo de reacción de 3 horas. Sólido incoloro (95 %). EM (IEN): $m/z = 386,00 [N-H]^-$.

b) Éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzoico

A una solución de 3-(clorosulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (1 g, 3,3 mmol, Buttpark Ltd.) y DIPEA (641 mg, 866 μ l, 4,96 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml), se le añadió gota a gota una solución de 1,1-dióxido de tiomorfolina (447 mg, 3,3 mmol, RN CAS 39093-93-1) en CH₂Cl₂ (4,00 ml). Después de 90 minutos, la suspensión se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y CH₂Cl₂ y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (Flasmaster), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 80 : 20). Sólido de color pardo claro (0,99 g; 74 %). EM (IEN): $m/z = 419,05 [M+NH_4]^+$.

Ejemplo 305

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptan-6-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de [4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piridin-3-il]-metil-amina (ejemplo 129, intermedio) y ácido 3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico después de un tiempo de reacción de 90 horas a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (61 %). EM (IEN): $m/z = 566,136 [M+H]^+$.

Intermedios

a) Ácido 3-(2-Oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-ilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir de 3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo después de un tiempo de reacción de 3 horas. Sólido incoloro (99 %). EM (IEN): $m/z = 350,033 [N-H]^-$.

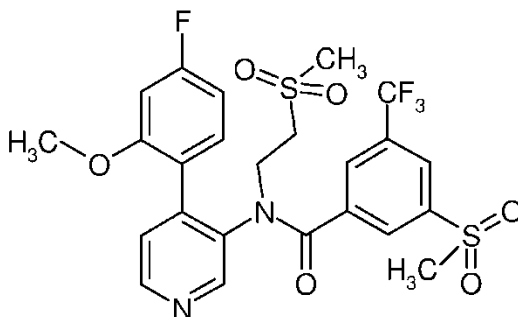
b) 3-(2-oxa-6-Azaespiro[3,3]heptan-6-ilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

A una solución enfriada con hielo de 3-(clorosulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (1 g, 1,33 mmol, Buttpark Ltd.) en CH₂Cl₂ (10 ml), se le añadió *N,N*-etil-diisopropilamina (1,28 g, 1,73 ml, 9,91 mmol, Eq: 3) y oxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (524 mg, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y 30 ml CH₂Cl₂ y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavaron con

30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 30 : 70). Sólido incoloro (460 mg, 38,1 %). EM (IEN): m/z = 365 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 306

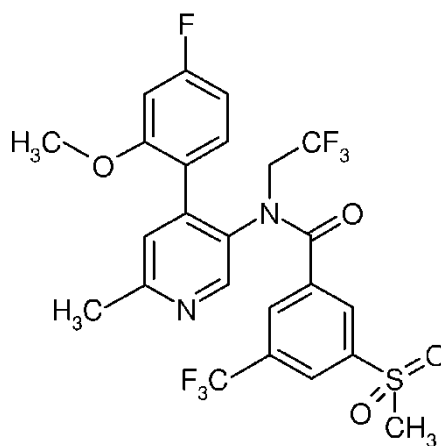
N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2-metanosulfonyl-etil)-5-trifluorometil-benzamida



10 A una solución de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-(2-(metilsulfonyl)etil)piridin-3-amina (0,08 g, 247 μmol, ejemplo 192, intermedio a) y cloruro de 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoilo (177 mg, 617 μmol, ejemplo 223, intermedio d) en CH₂Cl₂ (2 ml), se le añadió DIPEA (128 mg, 172 μl, 987 μmol) y la solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y CH₂Cl₂ y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color pardo claro (0,075 g; 52 %). EM (IEN): m/z = 575,09 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 307

N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida

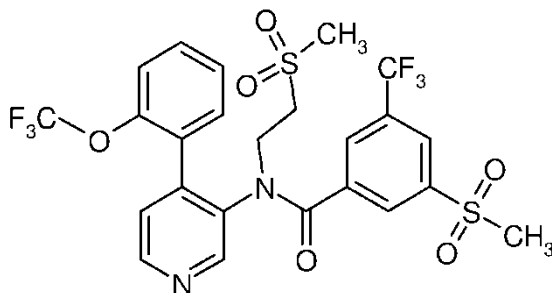


25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72. intermedio, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-amina y cloruro de 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil) benzoilo (ejemplo 223. intermedio d) después de un tiempo de reacción de 42 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (32 %). EM (IEN): m/z = 565,10 [M+H]⁺.

Intermedios

35 a) 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de 4-yodo-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-amina (ejemplo 300. intermedio b) y ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico después de un tiempo de reacción de 16,5 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (83 %). EM (IEN): m/z = 315,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 3083-Metanosulfonil-N-(2-metanosulfonil-etil)-N-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida

5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72. intermedio, a partir de (2-metanosulfonil-etil)-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina. DIPEA y cloruro de 3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoilo (ejemplo 223, intermedio d) en CH_2Cl_2 después de un tiempo de reacción de 12 horas a 25 °C. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio/acetoneitrilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blancuzco (15 mg, 13 %). EM (IEN): $m/z = 611,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Intermedios

15

a) (2-Metanosulfonil-etil)-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina (41)

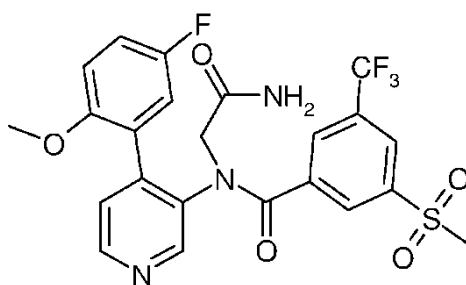
20

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 298, intermedio a, a partir del éster *tert*-butílico del ácido (2-metanosulfonil-etil)-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-carbámico. Sólido de color pardo (97 %). EM (IEN): $m/z = 361,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) Éster *tert*-butílico del ácido (2-metanosulfonil-etil)-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-carbámico

25

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 298, intermedio b, a partir del éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-trifluorometoxifenil)-piridin-3-il]-carbámico y 1-cloro-2-(metilsulfonil)etano y usando un gradiente de *n*-hexano : EtOAc (50 : 50 a 40 : 60) para la purificación cromatográfica. Sólido pegajoso incoloro (96 %). EM (IEN): $m/z = 461,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 309N-Carbamoilmetil-N-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida

35

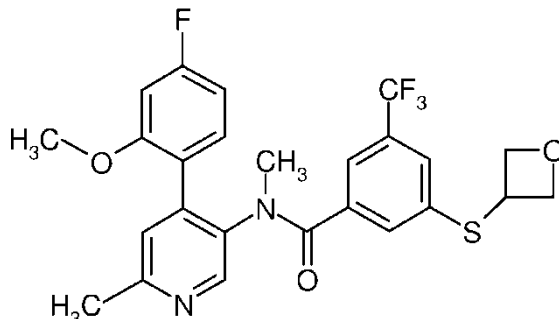
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 117, a partir del ácido [[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-[3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil]-amino]-acético después de un tiempo de reacción de 4 horas. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio/acetoneitrilo) para conseguir el producto deseado en forma de un sólido pegajoso incoloro (35 %). EM (IEN): $m/z = 526,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

IntermedioÁcido [[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-[3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil]-amino]-acético

45

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del éster metílico del ácido [[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-[3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil]-amino]-acético (ejemplo 297) después de un tiempo de reacción de 3 horas a 25 °C. El producto se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio/acetoneitrilo) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blancuzco (40 %). EM (IEN): $m/z = 527,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 310N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metil-3-(oxetan-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzamida

A una solución de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)-3-mercapto-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,093 g, 206 μmol) en acetonitrilo (2 ml), se le añadieron 3-yodooxetano (57,0 mg, 310 μmol) y DIPEA (66,7 mg, 90,1 μl , 516 μmol) y la solución de color amarillo transparente se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma incolora (0,05 g; 47 %). EM (IEN): $m/z = 507,14$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediosa) *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)-3-mercapto-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-3-(trifluorometil)-5-(2-(trimetilsilil)etil)benzamida (0,477 g, 866 μmol) en THF (10 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en THF, 4,55 ml, 4,55 mmol) y la solución de color amarillo claro transparente se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico solución y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOH (100 : 0 a 90 : 10). Sólido de color pardo claro (93 %). EM (IEN): $m/z = 449,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

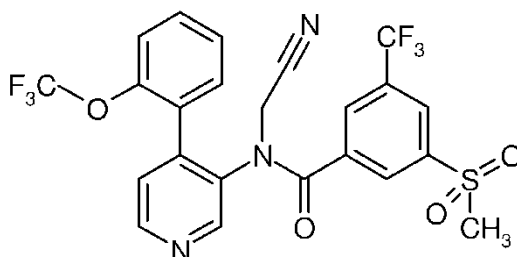
b) *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-3-(trifluorometil)-5-(2-(trimetilsilil)etil)benzamida

Una solución de 3-bromo-*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,59 g, 1,19 mmol) y 2-(trimetilsilil)etanetiolo (159 mg, 187 μl , 1,19 mmol) en dioxano (5,9 ml) se agitó en una atmósfera de argón durante 5 minutos en un tubo cerrado herméticamente. A la solución de color amarillo claro transparente, se le añadieron tris(dibencilidenacetona)di-paladio (0) (27,2 mg, 29,7 μmol , RN CAS 52409-22-0), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (34,3 mg, 59,3 μmol , RN CAS 161265-03-8) y DIPEA (307 mg, 414 μl , 2,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5,5 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Sólido de color blancuzco (0,483 g; 73 %). EM (IEN): $m/z = 551,18$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

c) 3-Bromo-*N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-*N*,6-dimetil-piridin-3-amina y ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico después de un tiempo de reacción de 20 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (88 %). EM (IEN): $m/z = 497,05$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 311*N*-Cianometil-3-metanosulfonil-*N*-(4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



5 A una solución de 2-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)acetonitrilo (0,07 g, 239 μmol) en CH_2Cl_2 (2 ml), se le añadieron cloruro de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoilo (137 mg, 477 μmol , ejemplo 223, intermedio d) y DIPEA (123 mg, 167 μl , 955 μmol) y la solución de color amarillo transparente se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y CH_2Cl_2 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de n-heptano EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,085 g; 65 %). EM (IEN): $m/z = 544,08$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedios

15 a) 2-(4-(2-(Trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)acetonitrilo

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido cianometil-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-carbámico (185 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico y 20 ml CH_2Cl_2 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 10 ml CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó con 20 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El sólido de color amarillo claro resultante era lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional (115 mg, 83 %). CL-EM(IEN): $m/z = 294,0$ (M+H).

25 b) Éster *terc*-butílico del ácido cianometil-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-carbámico

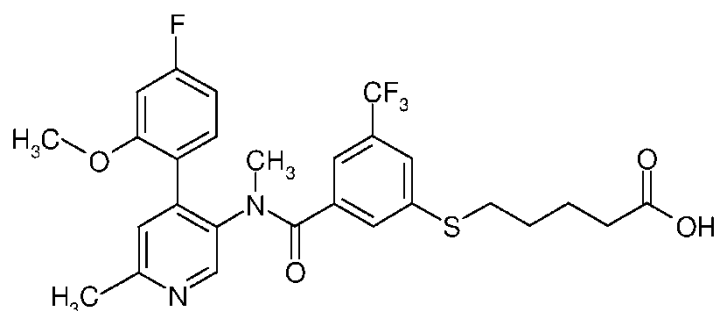
A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-carbámico (190 mg, 0,54 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió hidruro sódico (24 mg, 0,59 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Después, se añadió bromoacetonitrilo (71 mg, 0,59 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 25 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2x40 ml). La parte de EtOAc combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-hexano : EtOAc (85 : 15 to 70 : 30) para conseguir el compuesto deseado en forma de un líquido pegajoso de color amarillo claro (185 mg, 88 %). CL-EM(IEN): $m/z = 394,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 c) Éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-carbámico

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (500 mg, 1,56 mmol, ejemplo 85, intermedio d) en 6 ml DME, se le añadieron ácido 2-trifluorometoxifenilborónico (643 mg, 3,12 mmol) y una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (2,0 ml) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min. Después, se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (36 mg, 0,16 mmol) y trifenilfosfina (82 mg, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con 30 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de n-hexano : EtOAc (80 : 20 a 70 : 30) para producir el compuesto deseado en forma de un líquido pegajoso de color amarillo claro (440 mg, 80 %). LC-EM: $m/z = 355,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Ejemplo 312

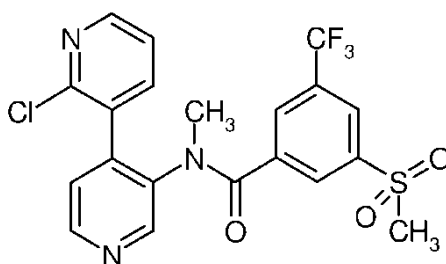
Ácido 5-(3-([4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-metil-carbamoil)-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-pentanóico



5 A una solución de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)-3-mercapto-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,263 g, 584 μ mol, ejemplo 310, intermedio a) en acetonitrilo (4 ml), se le añadieron ácido 5-bromopentanóico (132 mg, 730 μ mol) y DIPEA (189 mg, 255 μ l, 1,46 mmol) y la solución de color amarillo claro transparente se agitó a temperatura ambiente durante 2,25 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOH (100 : 0 a 50 : 50). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,119 g, 74 %). EM (IEN): $m/z = 551,16$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 313

N-(2-Cloro-[3,4']bipiridinil-3'-il)-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 2-cloro-*N*-metil-3,4'-bipiridin-3'-amina y ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 18 horas. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color pardo claro (12 %). EM (IEN): $m/z = 470,055$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Intermedio

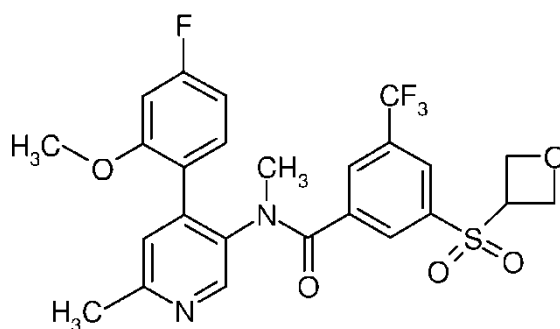
2-Cloro-*N*-metil-3,4'-bipiridin-3'-amina

30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, a partir de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina y ácido 2-cloropiridin-3-ilborónico después de un tiempo de reacción de 5 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido de color amarillo claro (82 %). EM (EI): $m/z = 219$ $[\text{M}]^+$.

35

Ejemplo 314

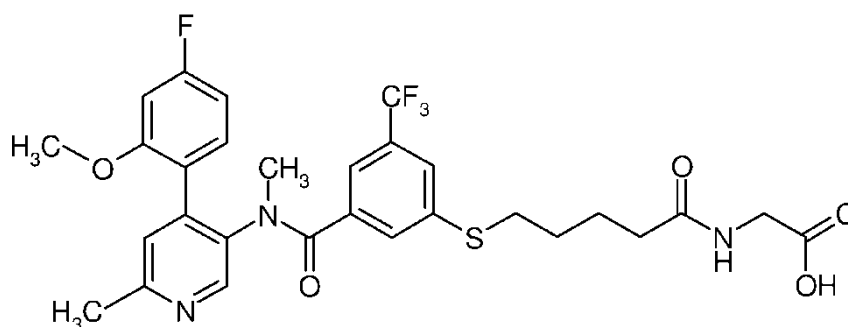
N-[4-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-*N*-metil-3-(oxetan-3-sulfonil)-5-trifluorometil-benzamida



5 A una solución enfriada con hielo de *N*-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-3-(oxetan-3-iltio)-5-(trifluorometil)benzamida (0,045 g, 88,8 μ mol, ejemplo 310) en MeOH (2 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió oxone® (137 mg, 222 μ mol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se saturó con cloruro sódico, se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (ISCO), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Espuma de color pardo claro (0,038 g; 79 %). EM (IEN): $m/z = 539,13$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 315

15 Ácido [5-(3-((4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il)-metil-carbamoil)-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-pentanoil]aminol-acético



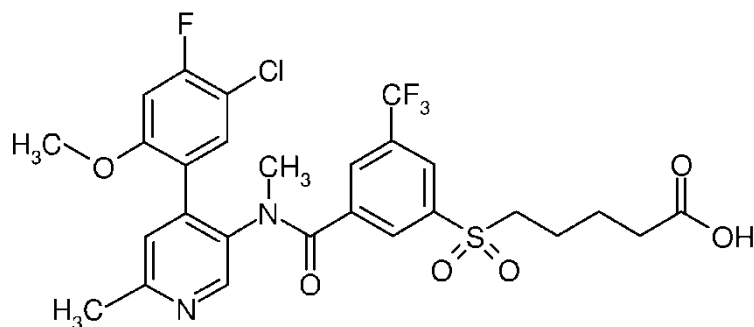
20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir de 2-(5-(3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tio)pentanamido)acetato de metilo después de un tiempo de reacción de 1,5 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Espuma incolora (65 %). EM (IEN): $m/z = 608,18$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Intermedios
a) 2-(5-(3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tio)pentanamido)acetato de metilo

30 A una solución de ácido 5-(3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)tio)pentanoico (0,15 g, 272 μ mol, ejemplo 312) en DMF (1 ml), se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (66,3 mg, 409 μ mol) y la solución transparente solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de que se añadiera clorhidrato del éster metílico de glicina (37,6 mg, 300 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20,5 horas antes de que se añadieran DIPEA (35,2 mg, 47,6 μ l, 272 μ mol) y clorhidrato del éster metílico de glicina (37,6 mg, 300 μ mol). Después de 23 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOHe (100 : 0 a 90 : 10). Espuma incolora (0,142 g; 79 %). EM (IEN): $m/z = 622,20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 316

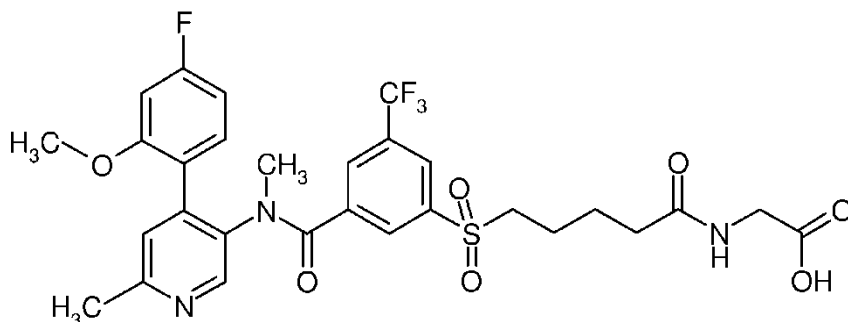
Ácido 5-(3-([4-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-metil-carbamoil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-pentanóico



5 A una solución turbia enfriada con hielo de ácido 5-(3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin -3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)feniltio)pentanóico (0,115 g, 209 μmol , ejemplo 312) en MeOH (7 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió oxone® (321 mg, 522 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de
10 reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se saturó con cloruro sódico, se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con una solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (Flashmaster), eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOH (100 : 0 a 90 : 10). El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80
15 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,065 g; 50 %). EM (IEN): $m/z = 617,11$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 317

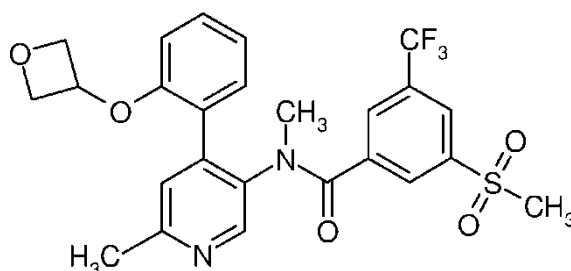
20 Ácido [5-(3-([4-(4-fluoro-2-metoxil-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-metil-carbamoil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-pentanoilamino]-acético



25 A una solución enfriada con hielo de ácido 2-(5-(3-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metilpiridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-(trifluorometil)feniltio)pentanamido)acético (0,08 g, 132 μmol , ejemplo 315) en MeOH (2 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió oxone® (202 mg, 329 μmol) y la suspensión de color blanco se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto (0,11 g) se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20: 80 a 98 : 2). Sólido incoloro (0,068 g; 80 %). EM (IEN): $m/z = 640,17$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 318

35 3-Metanosulfonil-N-metil-N-(6-metil-4-[2-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



5 A una solución de *N*-(4-(2-hidroxifenil)-6-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 215 μ mol) en DMF (2 ml), se le añadió K_2CO_3 (59,5 mg, 431 μ mol) y 3-yodooxetano (43,6 mg, 237 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente seguido de agitación durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de $NaHCO_3$ y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (30 mg, 27 %). EM (IEN): m/z = 521,134 $[M+H]^+$.

Intermedios

15 a) *N*-(4-(2-hidroxifenil)-6-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida

20 A una solución de *N*-(4-(2-(benciloxi)fenil)-6-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida (1,63 g, 2,94 mmol) en MeOH (16 ml) y EtOAc (16 ml), se le añadió Pd sobre carbono (10 %, 200 mg, 2,94 mmol) en una atmósfera de argón. La reacción se evacuó y se purgó con hidrógeno. La reacción se agitó durante 5 horas a una atmósfera de hidrógeno de 1,7 bar. La mezcla de reacción se filtró sobre dicalita. El filtrado se concentró al vacío y el compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (1,367 g, 100 %). EM (IEN): m/z = 465,109 $[M+H]^+$.

25 b) *N*-(4-(2-(benciloxi)fenil)-6-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida

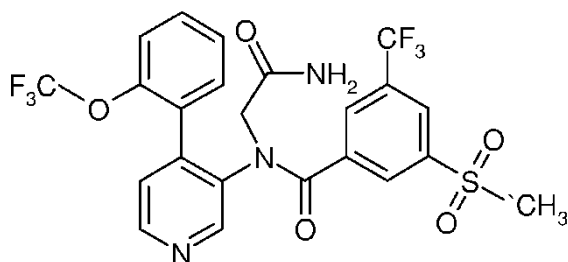
30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 90, a partir de 4-(2-(benciloxi)fenil)-*N*,6-dimetilpiridin-3-amina y ácido 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (1,49 g, 5,55 mmol, ejemplo 114, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 3,5 días a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 to 10 : 90). Sólido de color blancuzco (53 %). EM (IEN): m/z = 555,156 $[M+H]^+$.

35 c) 4-(2-(Benciloxi)fenil)-*N*,6-dimetilpiridin-3-amina

40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 72, intermedio a, a partir de (4-yodo-6-metilpiridin-3-il)-metil-amina (ejemplo 301, intermedio b) y ácido 2-(benciloxi)fenilborónico después de un tiempo de reacción de 5 horas a 90 °C. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 50 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 20 : 80). Sólido de color amarillo (93 %). EM (IEN): m/z = 305,165 $[M+H]^+$.

Ejemplo 319

45 *N*-Carbamoilmetil-3-metanosulfonil-*N*-(4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



A una solución de ácido {(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida} (190 mg, en bruto, 0,34 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron EDC (130 mg, 0,68 mmol), complejo

HOBt-NH₃ (103 mg, 0,68 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,57 ml, 3,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio/acetronitrilo) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (23 mg, 4 % del intermedio c). EM (IEN): *m/z* = 562,0 [M+H]⁺.

Intermedios

a) Ácido {(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 84, a partir del éster metílico del ácido [(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino]-acético y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Sólido de color pardo. EM (IEN): *m/z* = 563,2 [M+H]⁺.

b) Éster metílico del ácido {(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético

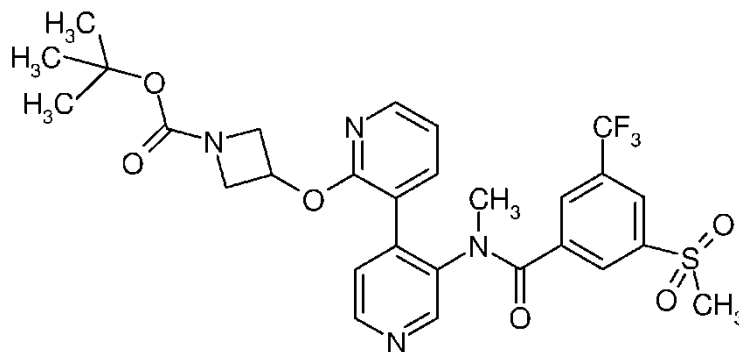
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 284, a partir del éster metílico del ácido [4-(2-trifluorometoxifenil)-piridin-3-ilamino]-acético y cloruro de 3-metanosulfonil-5-trifluorometilbenzoilo (ejemplo 223, intermedio d). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Líquido pegajoso de color pardo. EM (IEN): *m/z* = 577,2 [M+H]⁺.

c) Éster metílico del ácido [4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-ilamino]-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 298, intermedio c, a partir del éster metílico del ácido (4-yodo-piridin-3-ilamino)-acético (ejemplo 176, intermedio b) y ácido 2-trifluorometoxifenilo borónico (RN CAS 175676-65-0). Líquido de color amarillo (87 %). EM (IEN): *m/z* = 328,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 320

Éster *tert*-butílico del ácido 3-(3'-[(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-[3,4']bipiridinil-2-iloxi)-azetidín-1-carboxílico



A una solución de 3-(3'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,149 g, 418 μmol) en CH₂Cl₂ (4 ml), se le añadieron cloruro de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoilo (240 mg, 836 μmol, ejemplo 223, intermedio d) y DIPEA (216 mg, 292 μl, 1,67 mmol) y la solución de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió otro baño de cloruro de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoilo (164 mg, 573 μmol) y DIPEA (162 mg, 219 μl, 1,25 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y CH₂Cl₂ y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC, eluyendo con EtOAc. Goma de color amarillo claro (0,105 g; 41 %). EM (IEN): *m/z* = 607,18 [M+H]⁺.

Intermedios

a) 3-(3'-(Metilamino)-3,4'-bipiridin-2-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (81,1 mg, 468 μmol, Fluorochem) en DMF (1 ml), se le añadió hidruro sódico (aprox. 55 % en aceite mineral) (18,6 mg, 426 μmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta que cesó la liberación de gas. A la solución turbia se le añadió en una porción *N*-(2-cloro-3,4'-bipiridin-3'-il)-*N*-metil-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida (0,1 g, 213 μmol). La mezcla

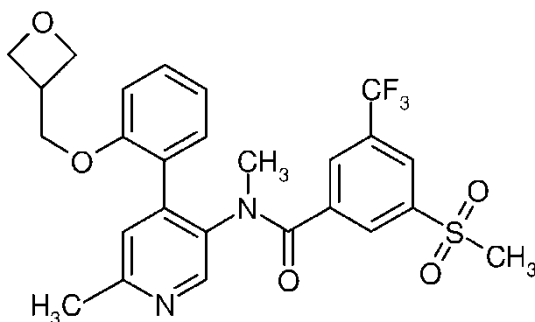
de reacción de color pardo claro se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporaron. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH : agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) (20 : 80 a 98 : 2). Aceite incoloro (0,027 g; 35 %). EM (IEN): $m/z = 357,19$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) *N*-(2-cloro-3,4'-bipiridin-3'-il)-*N*-metil-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de 2-cloro-*N*-metil-3,4'-bipiridin-3'-amina (0,2 g, 910 μmol , ejemplo 313, intermedio a) en CH_2Cl_2 (5 ml), se le añadieron cloruro de 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoilo (522 mg, 1,82 mmol, ejemplo 223, intermedio d) y DIPEA (471 mg, 636 μl , 3,64 mmol) y la solución de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y CH_2Cl_2 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC, eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Espuma de color pardo claro (0,393 g; 91 %). EM (IEN): $m/z = 470,06$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 321

3-Metanosulfonyl-*N*-metil-*N*-(6-metil-4-[2-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



A una solución *N*-(4-(2-hidroxifenil)-6-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 215 μmol , ejemplo 318, intermedio a) en DMF (2 ml), se le añadió K_2CO_3 (59,5 mg, 431 μmol) y 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilmetilo (57,4 mg, 237 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 10 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 0 : 100). Sólido incoloro (87 mg, 76 %). EM (IEN): $m/z = 535,150$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

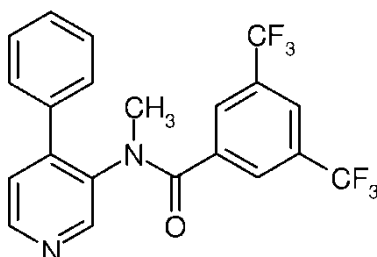
Intermedio

4-Metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilmetilo

A una solución de oxetan-3-il-metanol (300 mg, 3,41 mmol, RN CAS 6246-06-6) en CH_2Cl_2 (3 ml), se le añadió trietilamina (517 mg, 712 μl , 5,11 mmol), DMAP (41,6 mg, 341 μmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (779 mg, 4,09 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml CH_2Cl_2 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con 30 ml CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 20 g usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.), eluyendo con un gradiente de *n*-heptano : EtOAc (100 : 0 a 50 : 50). Líquido incoloro (595 mg, 72 %).

Ejemplo 322

N-Metil-*N*-(4-fenil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



5 A una solución de metil-(4-fenil-piridin-3-il)-amina (160 mg, 0,87 mmol) en THF (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió LiHMDS (1,3 ml, 1,3 mmol, solución 1 M en THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, se añadió cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)-benzoilo (480 mg, 1,74 mmol, RN CAS 1271-19-8) en THF (1 ml) a la mezcla de reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas más a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio/acetonitrilo) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blancuzco (125 mg, 34 %). EM (IEN): $m/z = 425,2\text{ [M+H]}^+$.

Intermedio

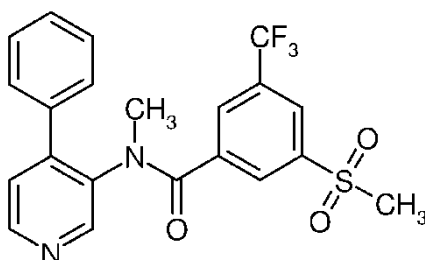
Metil-(4-fenil-piridin-3-il)-amina

15 A una solución de (4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina (225 mg, 0,96 mmol, ejemplo 36, intermedio b) en DME (5 ml), se le añadieron ácido fenil borónico (234 mg, 1,92 mmol) y una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (2 ml) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min. Después se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22 mg, 0,1 mmol) y trifetilfosfina (50 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 y 30 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de n-hexano : EtOAc (80 : 20 a 70 : 30) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (160 mg, 90 %) EM (IEN): $m/z = 185,0\text{ [M+H]}^+$.

25

Ejemplo 323

3-Metanosulfonyl-N-metil-N-(4-fenil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida



30

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 284, a partir de metil-(4-fenil-piridin-3-il)-amina (ejemplo 322, intermedio) y ácido 3-metanosulfonyl-5-trifluorometilbenzoico (ejemplo 114, intermedio a). Sólido de color blancuzco (34 %). EM (IEN): $m/z = 435,2\text{ [M+H]}^+$.

35

Ejemplo A

Los comprimidos recubiertos de película que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de una manera convencional:

40

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula I	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Polivinilpirrolidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg

Capa de película:

Hidroxipropil metilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

5 El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio y se comprime para producir núcleos de 120 o 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución / suspensión acuosa de la capa de película anteriormente mencionado.

Ejemplo B

10 Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de una manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula I	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizan y se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

15 Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula I	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	cas hasta pH 5,0
Agua para soluciones de inyección	hasta 1,0 ml

20 El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de poli etilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtra, llena los viales usando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo D

25 Las cápsulas de gelatina blanda que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de una manera convencional:

Contenido de la cápsula		
Compuesto de fórmula I	5,0 mg	
Cera amarilla	8,0 mg	
Aceite de haba de soja hidrogenada	8,0 mg	
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg	
Aceite de haba de soja	110,0 mg	
Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg	
Cápsula de gelatina		
Gelatina	75,0 mg	
Glicerol 85 %	32,0 mg	
Karion 83	8,0 mg	(materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg	
Óxido de hierro de color amarillo	1,1 mg	

30 El ingrediente activo se disuelve en una fusión caliente de los otros ingredientes y la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina blandas de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda envasadas se tratan de acuerdo con los procedimientos usuales.

Ejemplo E

Las bolsitas que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de una manera convencional:

ES 2 538 655 T3

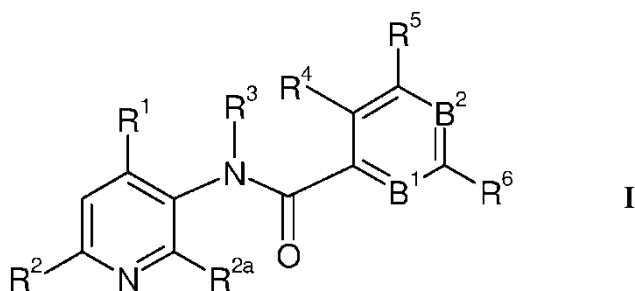
Compuesto de fórmula I	50,0 mg
Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Aditivos saborizantes	1,0 mg

El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina celulosa y carboximetil celulosa sódica y se granula con la mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El gránulo se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



I

5

en la que

- B¹ es CR⁷ o N;
 B² es CR⁸ o N;
 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi, cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, ciano, ciano-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxycarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇, fenil-alcoxi C₁₋₇, heterociclilo y heterociclil-alcoxi C₁₋₇, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxycarbonilo C₁₋₇, heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi, cicloalquil-alcoxi C₁₋₇, heterociclilo y heterociclil-alcoxi C₁₋₇, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxycarbonilo C₁₋₇, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, y piperidinilo, estando dicho piperidinilo sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₇;
- R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, ciano, alcoxi C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₇, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquil C₁₋₇-(alquilo C₁₋₇)amino, alcoxi C₁₋₇-alquil C₁₋₇-(alquilo C₁₋₇)amino, y heteroarilo;
- R^{2a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y halógeno;
- R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇, aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, alquilaminocarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, di-alquilaminocarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇-sulfonil-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, heterociclilo sin sustituir o heterociclilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo, hidroxilo y alquilo C₁₋₇, heterociclil-alquilo C₁₋₇, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo y alquilo C₁₋₇, heteroaril-alquilo C₁₋₇, en el que el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo y alquilo C₁₋₇ y fenil-alcoxycarbonilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;
- R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇;
- R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente uno del otro entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, alquilsulfanilo C₁₋₇, hidroxil-alquilsulfanilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇, alquilsulfonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilsulfonilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilsulfonilo C₁₋₇, carboxil-alquilsulfanilo C₁₋₇, carboxil-alquilsulfonilo C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇, alcoxycarbonil C₁₋₇-alquilsulfonilo C₁₋₇, alcoxycarbonilamino C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilsulfanilo C₁₋₇, carboxil-alquil C₁₋₇-aminocarbonil-alquilsulfonilo C₁₋₇, heterociclilsulfanilo, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxycarbonilo C₁₋₇, oxo, alquil C₁₋₇-sulfonilo o aminosulfonilo, heterociclilsulfonilo, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxycarbonilo C₁₋₇, oxo, alquilsulfonilo C₁₋₇ o aminosulfonilo, heterociclil-alquilsulfanilo C₁₋₇, heterociclil-alquilsulfonilo C₁₋₇, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₇, di-(alquilo C₁₋₇)-aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇, alquilsulfonilamino C₁₋₇-alquilsulfonilo C₁₋₇, aminosulfonilamino-alquilsulfanilo C₁₋₇, aminosulfonilamino-aminoalquilsulfonil C₁₋₇-alquilsulfanilo C₁₋₇, amino-alquilsulfonilo C₁₋₇, aminocarbonil-alquilo C₁₋₇, aminocarbonil-alquilsulfonilo C₁₋₇ amino, alquilamino C₁₋₇,

di-(alquilo C₁₋₇)-amino, hidroxil-alquilamino C₁₋₇, nitro, heterociclilo sin sustituir o heterociclilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C₁₋₇ y alcóxicarbonilo C₁₋₇;

R⁷ es hidrógeno o halógeno; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxil C₁₋₇; en el que el término "heterociclilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que puede comprender uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre y en el que el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre o a grupos bicíclicos que comprenden dos anillos de 5 o 6 miembros, en los que uno o ambos anillos pueden contener uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R¹ es fenilo, estando dicho fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxil C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxil C₁₋₇, cicloalquiloxil, cicloalquil-alcoxil C₁₋₇, ciano, ciano-alcoxil C₁₋₇, carboxil, carboxil-alquilo C₁₋₇, alcóxicarbonilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alcoxil C₁₋₇, alcoxil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxil C₁₋₇, alcóxicarbonil C₁₋₇-alcoxil C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₇, di-alquilamino C₁₋₇, fenil-alcoxil C₁₋₇, heterocicliloxil y heterocicliil-alcoxil C₁₋₇, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcóxicarbonilo C₁₋₇.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en los que R¹ es fenilo, estando dicho fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, halógeno y alcoxil C₁₋₇.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo, estando dicho heteroarilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxil C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxil C₁₋₇, cicloalquiloxil, cicloalquil-alcoxil C₁₋₇, heterocicliloxil y heterocicliil-alcoxil C₁₋₇, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcoxil C₁₋₇-carbonilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, y piperidinilo, estando dicho piperidinilo sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₇.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, en los que R¹ es piridilo, estando dicho piridilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxil, alcoxil C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxil C₁₋₇, cicloalquiloxil, cicloalquil-alcoxil C₁₋₇, heterocicliloxil y heterocicliil-alcoxil C₁₋₇, en el que el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alcóxicarbonilo C₁₋₇.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que R₂ es hidrógeno o halógeno.

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R^{2a} es hidrógeno.

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, aminocarbonil-alquilo C₁₋₇ y alquilsulfonil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que R⁴ es hidrógeno o halógeno.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente uno del otro entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxil C₁₋₇, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxil C₁₋₇, ciano, alcóxicarbonilo C₁₋₇, alquilsulfonil C₁₋₇, di-(alquilo C₁₋₇)-aminosulfonil, amino, nitro, heterociclilo seleccionado entre morfolinilo o 2-oxo-pirrolidinilo, y heterocicliilsulfonil, en el que el heterociclilo es oxetanilo o morfolinilo.

11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente uno del otro entre el grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ y alquilsulfonil C₁₋₇.

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que B¹ es CR⁷ y B² es CR⁸ y en los que R⁷ es hidrógeno o halógeno y R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxil C₁₋₇.

13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12, en los que R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que B¹ es N y B² es CR⁸ y R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxil C₁₋₇.

15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que B¹ es CR⁷ y B² es N y en los que R⁷ es hidrógeno o halógeno.

5 16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo que consiste en

- 10 *N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
3-cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
2-fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
4-fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
3-fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
2-fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
15 3,5- dicloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
3,5- difluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
3,4- dicloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
3-cloro-4-fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
N-(6-cloro-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
3,5- dicloro-*N*-(6-cloro-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-benzamida,
20 *N*-(6-metoxi-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(6-metilamino-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(6-amino-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-*o*-tolil-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-*o*-tolil-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
25 *N*-(6-ciano-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,4']bipiridinil-3'-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
3,5-dicloro-*N*-metil-*N*-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,4']bipiridinil-3'-il)-benzamida, sal clorhidrato,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-oxazol-2-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
30 3,5-dicloro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-metoxi-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-*N*-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-benzamida,
35 *N*-[4-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(2-metil-[3,4']bipiridinil-3'-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
40 *N*-metil-*N*-(3'-metil-[4,4']bipiridinil-3-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-isopropoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-ciano-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
45 *N*-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-5-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
50 *N*-(5-fluoro-2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(5-cloro-2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(2-isopropoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(2-metoxi-6-metil-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-hidroxif-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
55 éster metílico del ácido (2-{3-[(3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il}-5-fluoro-fenoxi)-acético,
N-(3'-cloro-2'-metoxi-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cianometoxi-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-[4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-fenil]-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-[2-(ciano-metil-metoxi)-4-fluoro-fenil]-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
60 *N*-[4-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(2-cloro-5-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(2'-cloro-3'-fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(3-metil-[2,4']bipiridinil-3'-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
65 *N*-[4-(3,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,

N-[4-(2,5-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
5 *N*-[4-(2,6-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(3-fluoro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(3'-metoxi-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
10 *N*-(3'-fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(6-cloro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(3,6'-dicloro-[2,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
3-bromo-*N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
15 éster metílico del ácido *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-isoftalámico,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-hidroximetil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-hidroxi-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
20 4-bromo-*N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metoxi-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
éster metílico del ácido 3-{3-[(3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il}-4-metil-benzoico,
ácido 3-{3-[(3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il}-4-metil-benzoico,
25 *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(6,5'-dicloro-2'-fluoro-[4,4']bipiridinil-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
éster metílico del ácido {(3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metoxi-etil)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
30 *N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida,
4,4-*N*-dimetil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
4-metoxi-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
N-[4-[2-(2-hidroxi-etil)-fenil]-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
3-fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida,
35 4-cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
3,5-*N*-trimetil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
3-cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida,
N-(6-metoxi-[2,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(6-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
40 3-cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometoxi-benzamida,
N-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,4-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metilcarbamoilmetil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
3-cloro-5-fluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
3,4,5-trifluoro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-benzamida,
45 *N*-[4-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-[3,4']bipiridinil-3'-il]-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-(2-ciclopropilmetoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
3,4-*N*-dimetil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
3-cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
50 *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-fluoro-etil)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonyl-etil)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-[6-(1H-pirrol-2-il)-4-*o*-tolil-piridin-3-il]-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
3-metanosulfonyl-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
55 *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2-difluoro-etil)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-dimetilcarbamoilmetil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
2-cloro-6,6-*N*-dimetil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-isonicotinamida,
60 2,6-dicloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-isonicotinamida,
metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4,6-dimetil-piridin-2-carboxílico,
metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-cloro-6-metil-piridin-2-carboxílico,
metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4,6-dicloro-piridin-2-carboxílico,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
65 éster bencílico del ácido (2-[(3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino]-etil)-carbámico,
N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-isopropil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,

- N*-metil-*N*-(6-metil-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 3-dimetilsulfamoil-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-fluoro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 5 *N*-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-fluoro-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-fluoro-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-dimetilsulfamoil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-fluoro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 10 *N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-dimetilsulfamoil-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 15 3-fluoro-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-metanosulfonil-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-dimetilsulfamoil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
N-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 20 *N*-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 3-ciano-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 25 *N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-metil-3-morfolin-4-il-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
N-(2,2-difluoro-etil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-(2,2-difluoro-etil)-*N*-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 30 *N*-(2,2-difluoro-etil)-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-(2,2-difluoro-etil)-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-(2-metanosulfonil-etil)-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
 35 *N*-cianometil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-(2-metanosulfonil-etil)-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 3-amino-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
N-(2-ciano-etil)-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 40 *N*-[4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2,3-dimetoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-etil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 2-cloro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-6-trifluorometil-isonicotinamida,
 45 3-dimetilsulfamoil-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 2-cloro-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-6-trifluorometil-isonicotinamida,
 éster metílico del ácido [[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-
 benzoil)-amino]-acético,
 éster metílico del ácido {(2,6-bis-trifluorometil-piridin-4-carbonilo)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-
 amino}-acético,
 50 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-*N*-(4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamida,
N-[4-(2-cianometil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 2-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-*N*-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-5-(trifluorometil)benzamido)acetato de metilo,
N-carbamoilmetil-3-dimetilsulfamoil-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 55 éster metílico del ácido [(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-amino]-acético,
N-carbamoilmetil-3-metanosulfonil-*N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 2-(*N*-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamido)acetato de metilo,
N-(2-amino-2-oxoetil)-*N*-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamida,
N-metil-3-nitro-*N*-(4-*o*-tolilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida,
 60 *N*-metil-3-(2-oxo-pymDlidin-1-il)-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 éster metílico del ácido [[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-
 amino]-acético,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida,
 éster metílico del ácido {(3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético,
 65 *N*-carbamoilmetil-*N*-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 metil-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-amida del ácido 4,6-bis-trifluorometil-piridin-2-carboxílico,

- N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-(2-amino-2-oxoetil)-*N*-(4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida,
 5 2-metanosulfonil-*N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-6-trifluorometil-isonicotinamida,
 2-(*N*-(4-(2-fluoro-6-metoxifenil)piridin-3-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamido)acetato de metilo,
 2-(*N*-(4-(2-fluorofenil)piridin-3-il)-2,6-bis(trifluorometil)isonicotinamido)acetato de metilo,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
 2-cloro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-6-metoxi-*N*-metil-isonicotinamida,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
 10 *N*-oxetan-3-il-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-oxo-butil)-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2-oxo-butil)-5-trifluorometil-benzamida,
 15 *N*-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-metoxi-*N*-metil-6-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-2,6-bis-trifluorometil-isonicotinamida,
N-metil-3,5-bis-trifluorometil-*N*-[4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-benzamida,
N-[4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 20 *N*-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-metil-*N*-[4-(4-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[2-cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 éster metílico del ácido [[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil]-amino]-acético,
N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 25 *N*-(2,2-difluoro-etil)-*N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metoxi-etanosulfonil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-carbamoilmetil-*N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida,
 30 *N*-(6-etil-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-metanosulfonil-*N*-metil-6-trifluorometil-isonicotinamida,
N-[4-(2-amino-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 éster metílico del ácido 3-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-
 35 bencenosulfonil)-propiónico,
 éster metílico del ácido 3-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-
 fenilsulfanil)-propiónico,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-hidroxi-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 3-cloro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometoxi-benzamida,
 40 *N*-cianometil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2-metoxi-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-[®-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-5-trifluorometil-
 45 benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-[(*S*)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-5-trifluorometil-
 benzamida,
 éster *terc*-butílico del ácido
 [2-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-etil]-carbámico,
 50 *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-oxetan-3-il-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metoxi-etoxi)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 3-(2-amino-etilsulfanil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 3-cloro-5-ciclopropil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-benzamida,
 ácido 4-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-butírico,
 55 *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-hidroxi-etoxi)-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 3-(2-amino-etanosulfonil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
N-[4-(2-ciclopropoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 ácido 5-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-pentanóico,
N-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida,
 60 éster *terc*-butílico del ácido 3-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-
 fenil)-azetidín-1-carboxílico,
 3-bromo-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometoxi-benzamida,
 ácido 4-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-butírico,
 ácido 5-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-pentanóico,
 65 3-(azetidín-1-sulfonil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,

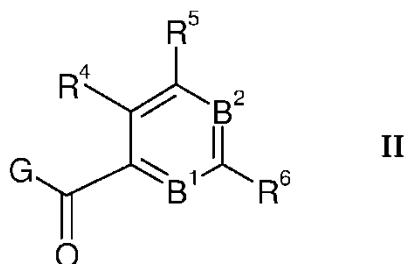
- N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3-(oxetan-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometoxi-benzamida,
 5 N-[6-cloro-4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 3-(4-carbamoil-butan-1-sulfonyl)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3-(oxetan-3-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3-(morfolin-4-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-cloro-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-metanosulfonyl-N-metil-benzamida,
 10 N-[4-(2-benciloxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 3-(2-azetidín-1-il-etilsulfanil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 3-ciclopropil-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-metanosulfonyl-N-metil-benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il]-N-metil-3-[[2-(sulfamoilamino)etil]sulfanil]-5-(trifluorometil)benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metanosulfonylamino-etilsulfanil)-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 15 3-metanosulfonyl-N-[4-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 3-(2-azetidín-1-il-etanosulfonyl)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 éster etílico del ácido 3-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometilfenil)-propiónico,
 N-[4-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 20 éster *terc*-butílico del ácido
 3-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-azetidín-1-carboxílico,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il]-N-metil-3-[[2-(sulfamoilamino)etil]sulfonil]-5-(trifluorometil)benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(2-metanosulfonylamino-etanosulfonyl)-N-metil-5-trifluorometil-benzamid
 a,
 25 3-(2-hidroxí-etilamino)-N-metil-N-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-metanosulfonyl-N-metil-N-[4-[2-(oxetan-3-ilo)xi]-fenil]-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-metanosulfonyl-N-metil-N-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida,
 3-(azetidín-3-ilsulfanil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 30 N-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(2-ciclobutoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 3-metanosulfonyl-N-metil-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-[3,4']bipiridinil-3'-il]-5-trifluorometil-benzamida,
 3-(azetidín-3-sulfonyl)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 35 3-(2-carbamoil-etil)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-(1-metanosulfonyl-azetidín-3-sulfonyl)-N-metil-5-trifluorometil-benzamida
 ,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(5-metil-oxazol-2-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(2,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 40 N-[4-(2,6-difluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-cianometil-3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2-metanosulfonyl-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 éster metílico del ácido [[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-(3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético,
 45 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-[(S)-1-(tetrahidro-piran-2-il)metil]-5-trifluorometil-
 benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-[(S)-1-(tetrahidro-piran-2-il)metil]-5-trifluorometil-
 benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3-(1-sulfamoil-azetidme-3-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzamida,
 50 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(4-metil-oxazol-2-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-oxazol-2-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 N-carbamoilmetil-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzamida,
 N-carbamoilmetil-N-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benzamida,
 55 3-metanosulfonyl-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-N-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-[(S)-1-(tetrahidro-piran-3-il)metil]-5-trifluorometil-
 benzamida,
 N-[4-(2-cloro-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-cloro-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-5-metanosulfonyl-N-metil-benzamida,
 60 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metil-3-(morfolin-4-sulfonyl)-5-trifluorometil-benzamida,
 3-bromo-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-sulfonyl)-N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-3-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptan-6-sulfonyl)-5-trifluorometil-
 benzamida
 65 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2-metanosulfonyl-etil)-5-trifluorometil-benzamida,
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-benzamida,

- 3-metanosulfonil-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-*N*-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida, éster metílico del ácido [[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-acético,
- 5 *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-*N*-metil-3-(oxetan-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzamida, *N*-cianometil-3-metanosulfonil-*N*-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida, ácido 5-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-pentanóico, *N*-(2-cloro-[3,4']bipiridinil-3'-il)-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
- 10 *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-*N*-metil-3-(oxetan-3-sulfonil)-5-trifluorometil-benzamida, ácido [5-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-pentanoilamino]-acético, ácido 5-(3-[[4-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-pentanóico,
- 15 ácido [5-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-pentanoilamino]-acético, 3-metanosulfonil-*N*-metil-*N*-[6-metil-4-[2-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida, *N*-carbamoilmetil-3-metanosulfonil-*N*-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida, éster *tert*-butílico del ácido 3-(3'-[[3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-[3,4']bipiridinil-2-iloxi)-azetidín-1-carboxílico,
- 20 3-metanosulfonil-*N*-metil-*N*-[6-metil-4-[2-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida, *N*-metil-*N*-(4-fenil-piridin-3-il)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, y 3-metanosulfonil-*N*-metil-*N*-(4-fenil-piridin-3-il)-5-trifluorometil-benzamida, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
17. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo que consiste en
- 25 *N*-(6-cloro-4-*o*-tolil-piridin-3-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, *N*-(2-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
- 30 *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, 3-bromo-*N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida,
- 35 4-bromo-*N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, éster metílico del ácido 3-(3-[[3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-metil-amino]-piridin-4-il]-4-metil-benzoico, *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, éster metílico del ácido {(3,5-*bis*-trifluorometil-benzoil)-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-amino}-acético,
- 40 *N*-(6-metoxi-[2,4']bipiridinil-3'-il)-*N*-metil-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-fluoro-etil)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, *N*-carbamoilmetil-*N*-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3,5-*bis*-trifluorometil-benzamida, *N*-metil-*N*-(4-*o*-tolil-piridin-3-il)-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
- 45 *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(4,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-5-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida, *N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida, *N*-(2,2-difluoro-etil)-*N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
- 50 *N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-*N*-(2-metanosulfonil-etil)-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida, *N*-(2-amino-2-oxoetil)-*N*-(4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)-2,6-*bis*(trifluorometil)isonicotinamida, *N*-carbamoilmetil-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida, *N*-(2-amino-2-oxoetil)-*N*-(2-metoxi-3,4'-bipiridin-3'-il)-2,6-*bis*(trifluorometil)isonicotinamida, *N*-carbamoilmetil-*N*-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida,
- 55 *N*-carbamoilmetil-*N*-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2,6-*bis*-trifluorometil-isonicotinamida, *N*-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida, y *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-metoxi-*N*-metil-6-trifluorometil-isonicotinamida, *N*-(2-cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida, 3-(2-amino-etanosulfonil)-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-5-trifluorometil-benzamida,
- 60 ácido 4-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-butírico, ácido 5-(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-metil-carbamoil]-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-pentanóico, *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-(oxetan-3-sulfonil)-5-trifluorometil-benzamida, *N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-*N*-metil-3-(morfolín-4-sulfonil)-5-trifluorometil-benzamida, 3-cloro-*N*-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-metanosulfonil-*N*-metil-benzamida,
- 65 3-metanosulfonil-*N*-metil-*N*-[4-[2-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida, *N*-carbamoilmetil-*N*-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metanosulfonil-5-trifluorometil-benzamida,

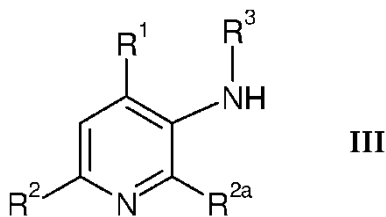
N-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-piridin-3-il]-3-metanosulfonyl-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-5-trifluorometil-benzamida,
y
3-metanosulfonyl-*N*-(2-metanosulfonyl-etil)-*N*-[4-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-benzamida,
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18. Un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula I como se definen en la reivindicación 1, cuyo proceso comprende

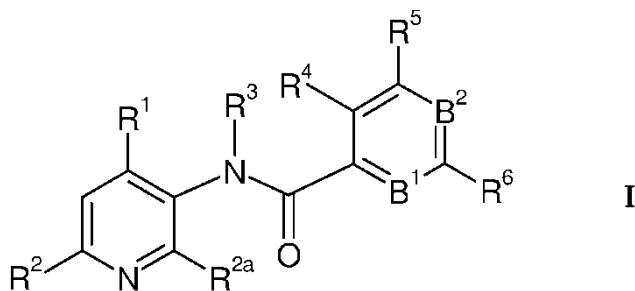
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que G es -OH o -Cl, B¹, B² y R⁴ a R⁶ son como se definen en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula III

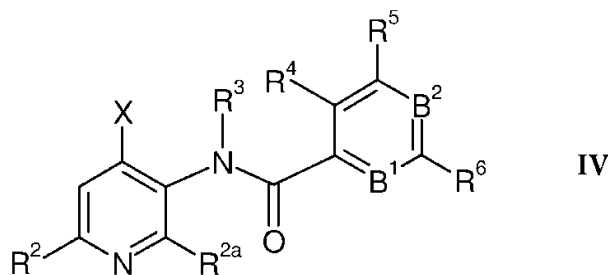


en la que R¹ a R³ son como se definen en la reivindicación 1, en presencia de un reactivo de acoplamiento en condiciones básicas para obtener un compuesto de la fórmula I



en la que B¹, B² y R¹ a R⁶ son como se han definido en la reivindicación 1 y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable,
o, alternativamente,

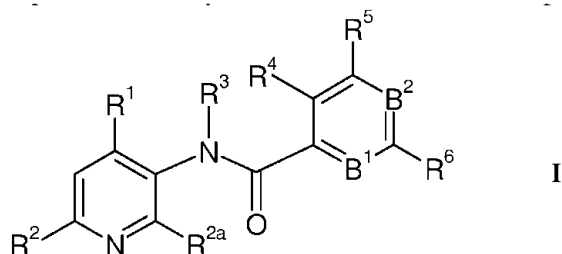
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en la que B¹, B² y R² a R⁶ son como se definen en la reivindicación 1 y X se refiere a un átomo de halógeno, con un ácido o éster borónico de la fórmula V

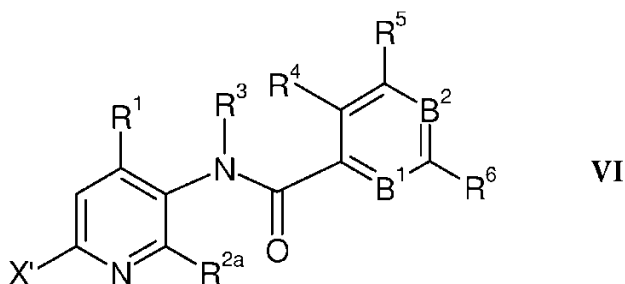


5 en la que R¹ es como se define en la reivindicación 1 y R' es hidrógeno un pinacol o trimetilenglicol éster, en presencia de a catalizador de paladio y una base para obtener un compuesto de la fórmula I



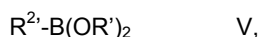
I

10 en la que B¹, B² y R¹ a R⁶ son como se definen en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable,
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI

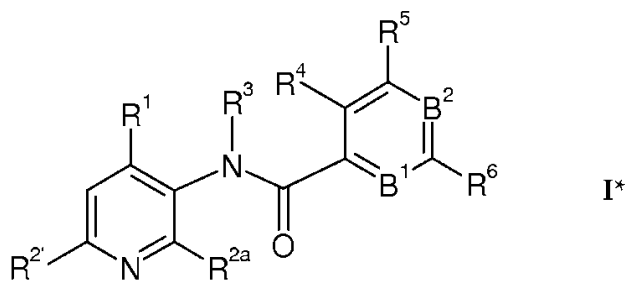


VI

15 en la que B¹, B², R¹ y R³ a R⁶ son como se definen en la reivindicación 1 y X' se refiere a un átomo de halógeno, con un ácido o éster borónico de la fórmula V



20 en la que R^{2'} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y heteroarilo y R' es hidrógeno o un pinacol o trimetilenglicol éster, en presencia de a catalizador de paladio y una base para obtener un compuesto de la fórmula I*



I*

25 en la que B¹, B², R¹ y R³ a R⁶ son como se definen en la reivindicación 1 y R^{2'} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇ y heteroarilo, y, si se desea, convertir el compuesto para obtener una sal farmacéuticamente aceptable.

30 19. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o auxiliar.

35 20. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso como sustancias activas terapéuticas.

21. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso como sustancias activas terapéuticas para en tratamiento de diabetes, particularmente diabetes de tipo 2 o diabetes gestational, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad, síndrome metabólico, isquemia, infarto de miocardio, retinopatía, restenosis vascular, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia o hiperlipidemia, trastornos de los lípidos tales como el colesterol HDL bajo o colesterol LDL alto, presión arterial alta, angina de pecho, enfermedad de la arteria coronaria, aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastornos asociados con la nutrición parenteral especialmente durante el síndrome de tazón pequeño, de intestino irritable síndrome (IBS), enfermedades de alergia, en particular de trastornos asociados con el hígado y los riñones, por ejemplo, incluyendo trastornos renales, trastornos renales, por ejemplo nefropatía diabética, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal aguda, fibrosis renal, trastornos del hígado, por ejemplo, hepatitis, insuficiencia hepática, hepatitis aguda/crónica, intersticial/glomerulonefritis aguda/crónica, enfermedades granulomatosas, hígado graso (por ejemplo, enfermedad de hígado graso no alcohólica, EHNA), la fibrosis hepática (por ejemplo, la esteatohepatitis no alcohólica, EHNA), colangitis esclerosante primaria (PSC), cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria (PBC), colestasis hepática, fibrosis renal, la anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastornos neurológicos como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esquizofrenia y el deterioro de la cognición.
22. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento de diabetes, particularmente diabetes de tipo II o diabetes gestational.