

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 523**

51 Int. Cl.:

C07D 309/04	(2006.01)	C07C 233/73	(2006.01)
C07D 231/12	(2006.01)	C07C 233/78	(2006.01)
C07D 233/64	(2006.01)	C07D 211/26	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 213/40	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 213/61	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
C07D 237/08	(2006.01)	C07D 241/12	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01)	C07C 233/75	(2006.01)
C07D 239/26	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)
C07C 233/66	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2013 PCT/EP2013/071247**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14057078**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2013 E 13786633 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2906546**

54 Título: **Benzamidas**

30 Prioridad:

12.10.2012 US 201261713113 P

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

06.04.2018

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottliavej 9
2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**KILBURN, JOHN PAUL;
RASMUSSEN, LARS KYHN;
JESSING, MIKKEL;
ELDEMENKY, EMAN MOHAMMED;
CHEN, BIN;
JIANG, YU y
HOPPER, ALLEN T.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 662 523 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

Benzamidas

Campo de la invención

5 La presente invención se dirige a nuevos compuestos que inhiben el receptor P2X₇. Aspectos separados de la invención se dirigen a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y se describen usos de los compuestos para tratar el dolor, la inflamación, trastornos neurológicos, o trastornos neuropsiquiátricos.

Antecedentes de la técnica

10 El receptor 2X₇ purinérgico (P2X₇) es un canal iónico regulado por ligandos que se activa por ATP extracelular y está presente en una variedad de tipos de células, incluyendo las microglías en el sistema nervioso central y otras células implicadas en la inflamación y en la función del sistema inmunitario. Se ha demostrado que el receptor P2X₇ tiene un papel en la citólisis en el sistema inmunitario (Surprenant, *et al.* Science, 272, 735-41, 1996), y está implicado en la activación de los linfocitos y monocitos/macrófagos que conducen al aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF α e IL1 β) a partir de estas células (Ferrari, *et al.* Neuropharmacol, 36, 1295-301, 1997).

15 Algunos estudios han demostrado que la inhibición de la activación del receptor P2X₇ en situaciones de inflamación (por ejemplo, artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, osteoartritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad inflamatoria del intestino) o en la fibrosis intersticial da como resultado un efecto terapéutico (DiVirgilio, *et al.* Drug Dev Res, 45, 207-13, 1998). Estos y otros estudios indican que los antagonistas del receptor P2X₇ se pueden utilizar en el tratamiento y profilaxis del dolor, incluyendo dolor agudo, crónico y neuropático (Chessel, *et al.*, Pain, 114, 386-96, 2005).

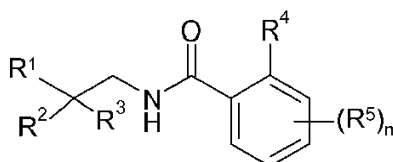
20 La inhibición de la activación de P2X₇ también puede disminuir o reducir la muerte celular causada por la prolongación de los receptores P2X₇ activados, lo que indica una intervención terapéutica potencial para dichos antagonistas en las lesiones o degeneración del sistema nervioso (Sperlagh, *et al.*, Progress in Neurobiology, 7, 327-346, 2006). Vianna, *et al.* (Epilepsia, 43, 27-229, 2002) revelaron también un posible papel de los receptores P2X₇ en la patogénesis de la epilepsia. De manera interesante, a causa del papel del receptor P2X₇ en la activación y proliferación de las microglías en el sistema nervioso central (CNS), se produce un ciclo de auto-propagación de la neuroinflamación y neurodegeneración a partir de la activación del receptor P2X₇ en zonas del cerebro (Monif, *et al.*, J Neurosci, 29, 3781-91, 2009).

El documento US6194458 describe benzamidas para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

30 Por lo tanto, son deseables los antagonistas del receptor P2X₇, particularmente moléculas pequeñas con suficientes propiedades de penetración en el cerebro, como agentes útiles para la intervención terapéutica en el sistema nervioso central para tratamiento del dolor, inflamación, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos neuropsiquiátricos, u otros trastornos para los cuales la reducción o de otra manera la estabilización de las citocinas proinflamatorias es beneficiosa. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que inhiben los receptores P2X₇. Por consiguiente, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I.



Fórmula I

40 en donde R¹ es pirimidilo
 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, hidroalquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, ciano o -SO₂R⁸;
 en donde R² es cicloalquilo C₃₋₆, ciclohetalquilo C₃₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, heteroarilo de 6 miembros, fenilo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;
 en donde R³ es hidrógeno, flúor, alquilo C₁₋₄ o fluoroalquilo C₁₋₄; o

en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar ciclohexilo, tetrahidropiraniolo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidino, homomorfolinilo, homopiperidinilo u homopiperazinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, -NR⁹R⁷ o flúor;

5 en donde R⁴ es halógeno, fluoroalquilo C₁₋₄, ciano, ciclopropilo, alquiloxi C₁₋₄, fluoroalquiloxi C₁₋₄, -SO₂R⁸, -NR⁶R⁷ o alquilo C₁₋₆;

en donde R⁵ es halógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, ciano, -SO₂R⁸, -NR⁶R⁷, alcoxi C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

en donde R⁶ y R⁷ independientemente uno de otro son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

10 en donde R⁸ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fluoroalquilo C₁₋₄;

en donde R⁹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -NR¹⁰R¹¹, fluoroalquilo C₁₋₄ o heterociclilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, fluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o ciano;

en donde R¹⁰ y R¹¹ independientemente uno de otro son hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o

15 en donde R¹⁰ y R¹¹ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidino, homomorfolinilo, homopiperidinilo u homopiperazinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo o flúor; y

en donde n es 0-3; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de la fórmula I pueden estar así presentes como mezclas de estereoisómeros o preferiblemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de una manera conocida por los expertos en la técnica.

La presente descripción proporciona además métodos para tratar el dolor o la inflamación en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto que sufre de dolor o inflamación una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

30 La presente descripción proporciona además métodos para tratar un trastorno afectivo en un sujeto que comprenden administrar a un sujeto que padece un trastorno afectivo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I.

La presente descripción proporciona además métodos para tratar un trastorno neurológico o un trastorno neurodegenerativo en un sujeto que comprenden administrar a un sujeto que sufre de un trastorno neurológico o trastorno neurodegenerativo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I.

35 La presente descripción proporciona además métodos para tratar la depresión, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), dolor neuropático, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer, que incluyen administrar un compuesto de la fórmula I.

40 La presente descripción proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos.

La presente descripción proporciona también un compuesto de la fórmula I para su uso en el tratamiento de un trastorno afectivo en un sujeto.

Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.

45 Descripción detallada de la invención

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención se basa en el descubrimiento de los compuestos de la fórmula I, que son inhibidores del receptor P2X₇, y como tales, son útiles para el tratamiento de los trastornos relacionados. Además, ciertos aspectos de la invención se explican a continuación con mayor detalle, pero esta descripción no pretende ser un catálogo detallado de todas las diferentes maneras en las que se puede realizar la invención, ni todas las características que se pueden añadir a la presente invención. Por lo tanto, la siguiente

memoria descriptiva se destinada a ilustrar algunas realizaciones de la invención, y no a especificar de forma exhaustiva todas las permutaciones, combinaciones y variaciones de la misma.

En una realización, R^2 y R^3 se combinan con el carbono al que están unidos para formar piperazinilo opcionalmente sustituido.

5 En otra realización, R^2 y R^3 se combinan con el carbono al que están unidos para formar piperidinilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^2 y R^3 se combinan con el carbono al que están unidos para formar morfolinilo opcionalmente sustituido.

10 En una realización, R^2 y R^3 se combinan con el carbono al que están unidos para formar pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^2 y R^3 se combinan con el carbono al que están unidos para formar pirrolo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^2 y R^3 se combinan con el carbono al que están unidos para formar imidazo opcionalmente sustituido.

15 En una realización, R^2 y R^3 se combinan con el carbono al que están unidos para formar homomorfolinilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^2 y R^3 se combinan con el carbono al que están unidos para formar homopiperidinilo opcionalmente sustituido.

20 En una realización, R^2 y R^3 se combinan con el carbono al que están unidos para formar homopiperazinilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^2 y R^3 se combinan con el carbono al que están unidos para formar azetidínilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^4 es cloro, metilo o trifluorometilo.

En una realización, n es 0.

25 En una realización, n es 1.

En una realización, n es 2.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo C_1-C_6 " se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo, n-pentilo y n-hexilo. Similarmente, el término "alquilo C_1-C_3 de cadena lineal o ramificada" se refiere a un hidrocarburo saturado que tiene de uno a tres átomos de carbono inclusive. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo y n-propilo.

35 Asimismo, el término "alcoxi C_1-C_6 " se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive con la valencia abierta sobre el oxígeno. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-butoxi, t-butoxi y n-hexiloxi.

Como se usa en la presente memoria, el término "fluoroalquilo C_1-C_4 " se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono inclusive sustituidos con uno o más átomos de flúor. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1-fluoroetilo, monofluorometilo, difluorometilo y 1,2-difluoroetilo.

40 Asimismo, el término "hidroxialquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada sustituido con un grupo hidroxilo. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 1-hidroxil-1-metil-etilo y 1-hidroxietilo.

45 Asimismo, el término "alqueno C_{1-6} " se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1-6 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alilo, butenilo y 2-hexenilo.

Asimismo, el término "alquínico C_{1-6} " se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1-6 átomos de carbono y que tiene uno o más triples enlaces. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propargilo y 3-hexinilo.

Asimismo, el término "fluoroalcoxi C₁-C₄" se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono con la valencia abierta sobre el oxígeno y en el cual uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de flúor. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, monofluorometoxi, 1,1-difluoroetoxi y 1-monofluoro-n-butoxi.

- 5 Asimismo, el término "cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a grupos hidrocarburos monocíclicos saturados. Ejemplos de tales sistemas incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo.

Asimismo, el término "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un sistema de anillos monocíclico aromático totalmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos. Ejemplos de tales sistemas incluyen, pero no se limitan a, tienilo, furilo, imidazolilo y pirrolilo.

- 10 Asimismo, el término "heteroarilo de 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático totalmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos. Ejemplos de tales sistemas incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

- 15 Asimismo, el término "heterociclo de 3 a 7 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático totalmente saturado que tiene 1-3 heteroátomos. Ejemplos de tales sistemas incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropirranilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo y homopiperazinilo.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 20 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz", cuando se aplica a un compuesto de la invención, quiere indicar una cantidad suficiente para causar un efecto biológico deseado. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" cuando se aplica a un compuesto de la invención quiere indicar una cantidad del compuesto que es suficiente para mejorar, paliar, estabilizar, invertir, ralentizar o retrasar el progreso de un trastorno o enfermedad, o de un síntoma del trastorno o enfermedad. En una realización, el método de la presente invención proporciona la administración de combinaciones de compuestos. En tales casos, la "cantidad eficaz" es la cantidad de la combinación suficiente para causar el efecto biológico deseado.

- 25 El término "tratamiento" o "tratar" como se usa en la presente memoria significa mejorar o invertir el progreso o gravedad de una enfermedad o trastorno, o la mejoría o inversión de uno o más síntomas o efectos secundarios de tal enfermedad o trastorno. "Tratamiento" o "tratar", como se usa en la presente memoria, significa también inhibir o bloquear, como retrasar, detener, contener, impedir u obstruir, el progreso de un sistema, afección o enfermedad o trastorno. Para los fines de esta invención, "tratamiento" o "tratar" significa, además, una estrategia para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados, donde "los resultados clínicos beneficiosos o deseados" incluyen, sin limitación, el alivio de un síntoma, la disminución de la extensión de un trastorno o enfermedad, la estabilización (es decir, no empeoramiento) de la enfermedad o trastorno, el retraso o ralentización de una enfermedad o trastorno, la mejoría o paliación de una enfermedad o trastorno, y la remisión de una enfermedad o trastorno, ya sea parcial o total, detectable o indetectable.

- 35 Sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención comprende también sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos.

Tales sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos, así como de ácidos orgánicos.

- 40 Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilinacéticos, así como las 8-haloteofilinas (por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares). Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en S. M. Berge, *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 2.

- 50 Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.

- 55 Las formas racémicas se pueden resolver en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sales diastereoisómeras de los mismos con un ácido ópticamente activo, y liberación del compuesto amina ópticamente activo por tratamiento con una base. La separación de tales sales diastereoisómeras se puede lograr, por ejemplo, por cristalización fraccionada. Los ácidos ópticamente activos adecuados para este fin pueden incluir, pero no se limitan a los ácidos d-tartárico o l-tartárico, mandélico o canforsulfónico. Otro método para resolver

los racematos en los antípodos ópticos se basa en cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención se pueden resolver también por la formación y separación cromatográfica de los derivados diastereoisómeros a partir de reactivos de derivatización quiral, tal como, reactivos de alquilación o acilación quiral, seguido por la escisión del auxiliar quiral. Cualquiera de los métodos anteriores puede ser aplicado ya sea para resolver los antípodos ópticos de los compuestos de la invención *per se* o para resolver los antípodos ópticos de intermedios sintéticos, que pueden ser convertidos después por los métodos descritos en la presente memoria en los productos finales ópticamente resueltos que son los compuestos de la invención.

Se pueden utilizar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen los expuestos por J. Jaques, A. Collet and S. Wilen en *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, New York, 1981. Los compuestos ópticamente activos se pueden preparar también a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos específicos descritos en las reivindicaciones adjuntas y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administración por vía oral. Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, las composiciones se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular de modo que proporcionen liberación controlada del ingrediente activo tal como liberación sostenida o prolongada según métodos bien conocidos en la técnica. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

El término "inhibir" o "inhibición", como se usa en la presente memoria significa reducir, disminuir, bloquear o incluso eliminar, tal como, por ejemplo, en "inhibición de la actividad del receptor P2X₇". "Inhibición de la actividad del receptor P2X₇" o "inhibición de la actividad de P2X₇" como se usa en esta memoria significa, por ejemplo, reducir o incluso eliminar la capacidad de un receptor P2X₇ para exhibir una respuesta celular, tal como inhibir la respuesta a los estímulos o ligandos agonistas, o inhibir la producción o acumulación de IL1 β.

La presente descripción proporciona también un método para tratar una enfermedad o trastorno, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero que padece (o está en riesgo de padecer) la enfermedad o trastorno, o que necesite de otra manera el tratamiento. La presente descripción proporciona también un método para tratar el dolor o la inflamación, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero que lo necesite. En una realización, el dolor que puede ser tratado usando los compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo el dolor agudo, crónico o inflamatorio, es causado por dolor neuropático, dolor postoperatorio, tolerancia a la morfina, fibromialgia, neuralgias, dolor de cabeza, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, síndrome del intestino irritable o enfermedad inflamatoria del intestino.

En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno que se puede tratar usando los compuestos descritos en esta memoria es un trastorno neurológico o trastorno neurodegenerativo, tal como epilepsia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer. Como se utiliza en la presente memoria, el término "trastorno neurológico" significa un trastorno del sistema nervioso, e incluye, pero no se limita a, los trastornos que se han descrito aquí anteriormente. En base al significado bien conocido de los trastornos del sistema nervioso, los trastornos neurológicos resultan de anomalías destacadas estructurales, bioquímicas, eléctricas, o celulares (neuronales o microgliales) que pueden ocurrir en el cerebro o en la médula espinal del mamífero afectado. Como se utiliza en la presente memoria, el término "trastorno neurodegenerativo" significa un trastorno caracterizado por la pérdida simétrica y progresiva de la estructura o función de las neuronas, tales como la muerte de las neuronas o la reducción del crecimiento de las neuronas. Tal pérdida de neuronas puede afectar a los sistemas motores, sensoriales, o neuronales cognitivos. Por lo tanto, el tratamiento de un trastorno neurológico o neurodegenerativo utilizando los compuestos descritos en esta memoria puede dar como resultado la mejoría o alivio de los síntomas del trastorno neurológico o neurodegenerativo, síntomas tales como parálisis, debilidad muscular, mala coordinación, movimientos incontrolados, convulsiones, confusión, alteración de los niveles de conciencia, pérdida de memoria, inestabilidad emocional, pérdida de sensibilidad, dolor y síntomas similares.

En una realización, la enfermedad o trastorno es un trastorno neuropsiquiátrico, tal como un trastorno afectivo. Como se usa en la presente memoria, "trastorno afectivo" significa un trastorno mental caracterizado por una alteración generalizada, constante del estado de ánimo, y que afecta a los pensamientos, emociones y comportamientos. Los trastornos afectivos incluyen trastornos del estado de ánimo, como se describe en el DSM-IV-TR® (American Psychiatric Association, 2000, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text rev.) doi:10.1176/appi.books.9780890423349). Por lo tanto, el tratamiento de un trastorno afectivo utilizando los compuestos descritos en esta memoria puede dar como resultado la mejoría, estabilización o de otra manera la disminución o alivio de los síntomas del trastorno afectivo, síntomas tales como la inestabilidad del estado de ánimo, episodios maníacos, sentimientos de culpa o inutilidad, trastornos del sueño, agitación, o similares. Ejemplos de trastornos afectivos incluyen, pero no se limitan a, trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos bipolares, distimia y trastornos esquizoafectivos. Los trastornos de ansiedad incluyen, pero no se limitan a, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, fobias y el trastorno de estrés post-traumático (PTSD). Los trastornos depresivos incluyen, pero no se limitan a, trastorno depresivo mayor (MDD), depresión catatónica, depresión melancólica, depresión atípica, depresión psicótica, depresión postparto, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, incluyendo bipolar I y bipolar II, y depresión leve, moderada o severa. Los trastornos de la personalidad incluyen, pero no se limitan a, paranoia, trastornos de personalidad antisocial y trastorno límite de la personalidad.

En una realización de la descripción, el trastorno afectivo tratado utilizando los compuestos descritos en la presente memoria es la depresión, trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, o trastorno de estrés post-traumático (PTSD), o una combinación de los mismos.

La presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno afectivo en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I.

La presente descripción proporciona un método para inhibir la actividad de P2X₇ en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I.

La presente descripción proporciona también un método de inhibición de la producción o acumulación de IL1 β , que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I.

En una realización, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos. La presente descripción proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de P2X₇. La presente descripción proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la producción o acumulación de IL1 β .

En una realización, la presente descripción proporciona al menos un compuesto de la fórmula I para uso en el tratamiento de un trastorno afectivo en un sujeto. En una realización, la presente descripción proporciona al menos un compuesto de la fórmula I para uso en la inhibición de la actividad de P2X₇ en un sujeto. En una realización, la presente descripción proporciona al menos un compuesto de la fórmula I para uso en la inhibición de la producción o acumulación de IL1 β en un sujeto.

La descripción proporciona también un compuesto de la fórmula I para su uso en el tratamiento de un sujeto, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos afectivos.

Sección experimental

Los compuestos de la presente invención de la fórmula general I, en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y n son como se han definido anteriormente se pueden preparar por los métodos descritos en el siguiente esquema de reacción 1 y en los ejemplos. En los métodos descritos, es posible hacer uso de variantes o modificaciones, que de por sí son conocidas por los expertos en la técnica o podrían ser evidentes para los expertos en esta técnica. Además, otros métodos para preparar los compuestos de la invención serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

Los esquemas pueden incluir el uso de grupos protectores selectivos durante la síntesis de los compuestos de la invención. Un experto en la técnica será capaz de seleccionar el grupo protector apropiado para una reacción particular. En los métodos sintéticos descritos a continuación para sintetizar los compuestos de fórmula I puede ser necesario incorporar estrategias de protección y desprotección para los sustituyentes tales como grupos amino, amido, ácido carboxílico e hidroxilo. Los métodos para la protección y desprotección de tales grupos son bien conocidos en la técnica, y se pueden encontrar en T. Green, *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 1991, 2nd Edition, John Wiley & Sons, New York.

Métodos generales

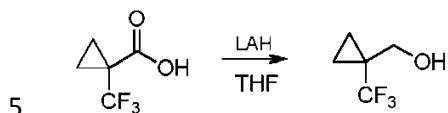
Los datos de la LC-MS analítica se obtuvieron utilizando uno de los métodos identificados a continuación.

- Método A: Se realiza utilizando ionización por electrospray (ESI) operando en modo positivo a través de un espectrómetro de masas Waters ZQ (Waters Corp.) (todos de Waters Corp., Milford, MA, USA), una bomba de LC Agilent 1100 (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA), y un muestreador automático Agilent 1100, con una división de 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ a la fuente de ESI con un detector en línea con matriz de diodos (DAD) Agilent 1100 y un detector de longitud de onda variable (VWD) a 254 nm, y una división de 800 $\mu\text{L}/\text{min}$ a un detector de dispersión de luz evaporativa Waters (ELSD). La separación se realizó en una columna Inertsil ODS-3, 3 μm , 50 x 4,6 mm usando una fase móvil de A) agua con acetonitrilo al 1 % y formiato de amonio al 0,2 %; y B) acetonitrilo, que se administró en forma de gradiente durante 1,70 minutos pasando de 20 % de B a 85 % de B. Después, se pasó a 100 % de B en 1,85 minutos y se mantuvo a 100 % de B hasta 1,99 minutos.
- Método B: Se realiza utilizando ionización por electrospray (ESI) operando en modo positivo a través de un espectrómetro de masas Waters ZQ (Waters Corp.) (todos de Waters Corp., Milford, MA, USA), una bomba de LC Agilent 1100 (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA), y un muestreador automático Agilent 1100, con una división de 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ a la fuente de ESI con detector en línea con matriz de diodos (DAD) Agilent 1100 y un detector de longitud de onda variable (VWD) a 254 nm, y una división de 800 $\mu\text{L}/\text{min}$ a un detector de dispersión de luz evaporativa Waters (ELSD). La separación se realizó en una columna Inertsil C8, 3 μm , 50 x 4,6 mm usando una fase móvil de A) agua con acetonitrilo al 1 % y formiato de amonio al 0,2 %; y B) acetonitrilo, que fue administrado en forma de gradiente durante 1,70 minutos pasando de 30 % de B a 90 % de B. Después, se pasó a 100 % de B en 1,85 minutos y se mantuvo a 100 % de B hasta 1,99 minutos.
- Método C: Se utilizó un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización a presión atmosférica y un sistema LC Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Columna: columna Waters Symmetry C18 3,0 x 30 mm con tamaño de partícula 2,2 μm ; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,965:0,035); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 20:80 en 1,5 minutos y con un caudal de 1,2 mL/min.
- Método D: Se utilizó un Waters Acquity para UPLC-MS: Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm ; 2,1 x 50 mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 mL/min.
- Método E: Se utilizó un Waters Acquity para UPLC-MS: Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm ; 2,1 x 50 mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/agua/ácido fórmico (94,9:5:0,1); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 mL/min.
- Método F: Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS: Columna: Agilent TC-C18 5 μm ; 2,1 x 50 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 mL/min.
- Método G. Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS: Columna: Agilent TC-C18 5 μm ; 2,1 x 50 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 mL/min.
- Se realizó la purificación por LC-MS preparativa en un instrumento PE Sciex API 150EX con ionización química a presión atmosférica. Columna: YMC ODS-A 50 X 20 mm con tamaño de partícula 5 μm ; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: elución en gradiente lineal con A:B = 80:20 a 0:100 en 7 minutos y con un caudal de 22,7 mL/minuto. La recogida de fracciones se realizó por detección MS de caudal dividido.
- Se realizó SFC (cromatografía líquida supercrítica) preparativa en un instrumento Thar 80. Ejemplos de condiciones pueden ser, pero sin limitarse a: columna AD 250 X 30 mm con tamaño de partícula 20 μm ; temperatura de la columna: 38 °C, fase móvil: supercrítica CO_2/EtOH ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 0,2 %) = 45/55.
- Se registraron los espectros de ^1H NMR a 300, 400, 500 o 600 MHz en instrumentos Bruker Avance. Se utilizó TMS como patrón interno de referencia. Los valores de desplazamiento químico se expresan en ppm. Se utilizan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de señales de NMR: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, quintete, h = heptete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuadruplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, br s = singlete ancho y br = ancho.
- Los ácidos benzoicos de la fórmula II están disponibles comercialmente o se pueden obtener por métodos descritos en las publicaciones científicas (véase, por ejemplo, Shaikh, Tanveer Mahammad Ali, J. Org. Chem (2006), 71, 5043-5046 y Mongin, Florence; Tetrahedron Lett (1996), 37, 6551-6554).

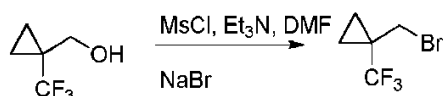
Las abreviaturas siguen la Guía de estilo de ACS: "The ACS Style guide – A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed 1997, ISBN: 0841234620.

Preparación de compuestos intermedios

1-Bromometil-1-trifluorometil-ciclopropano

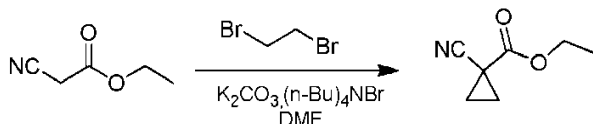


10 Etapa 1: A una solución del compuesto ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico (2 g, 13 mmol) en THF seco (80 mL) se añadió LAH (592 mg, 16 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla resultante se calentó a 40 °C durante la noche. Se añadió H₂O (592 mg, 16 mmol) para sofocar la reacción a 0 °C seguida por NaOH 2 N (0,6 mL). Después de filtración, se destiló el filtrado para eliminar la mayor parte del disolvente para dar (1-trifluorometil-ciclopropil)-metanol crudo (1,2 g crudo), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

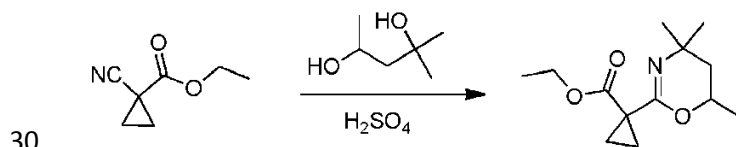


15 A una solución de (1-trifluorometil-ciclopropil)-metanol (1,2 g, 8,57 mmol) y Et₃N (1,04 g, 10,28 mmol) en DMF seca (10 mL) a -10 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (981 mg, 8,57 mmol) durante 20 minutos, mientras se mantenía la temperatura interna a 0 °C. Una vez que se completó la adición, la solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, la mezcla resultante se filtró y se lavó con DMF (3 mL). A los filtrados reunidos se añadió bromuro de sodio (3,7 g, 36 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la mezcla en hielo, seguido por la adición de pentano (20 mL) y agua (15 mL) mientras se mantenía la mezcla a 0 °C, antes de la separación del líquido. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se destiló el filtrado para eliminar la mayor parte del pentano para dar 1-bromometil-1-trifluorometil-ciclopropano (0,9 g, crudo), que se utilizó sin purificación adicional.

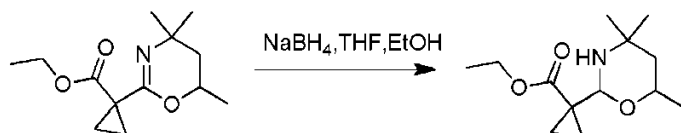
1-Bromometil-1-difluorometil-ciclopropano



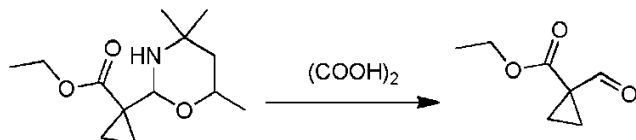
25 Etapa 1: Se calentó a 80 °C durante la noche, una suspensión de éster etílico del ácido ciano-acético (11,3 g, 0,1 mol), 1,2-dibromoetano, NH₄(n-Bu)₄Br y K₂CO₃ en DMF (100 mL). Se vertió la mezcla en agua (600 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 10:1~5:1) para dar el éster etílico del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico (10 g, rendimiento: 72 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



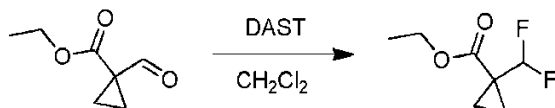
35 Etapa 2: Se añadió a ácido sulfúrico concentrado (102 mL), éster etílico del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico (60 g, 0,43 mol) gota a gota seguido por 2-metilpentan-2,4-diol (52 g, 0,44 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 1 h más a 0 °C y después se vertió sobre hielo-agua. La fase acuosa se lavó con AcOEt (3 × 200 mL) y después se alcalinizó hasta pH 12 con NaOH 10 M. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 × 500 mL). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el éster etílico del ácido 1-(4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-ciclopropanocarboxílico (65 g, rendimiento: 63,2 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 4,21-4,06 (m, 3H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,40-1,10 (m, 17H).



Etapa 3: Se disolvió NaBH_4 (3,18 g, 13,3 mmol) en H_2O (10 mL) y se añadió una gota de NaOH 10 M. A una solución de éster etílico del ácido 1-(4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-ciclopropanocarboxílico (10 g, 0,04 mol) en THF (33 mL) y etanol (33 mL) se añadió la solución alcalina anterior de NaBH_4 gota a gota a -40°C seguido por HCl 12 M (aproximadamente 0,1 mL, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6 ~ 8). La mezcla resultante se agitó a -40°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 mL) y se alcalinizó con NaOH 10 M hasta $\text{pH} = 10$. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el éster etílico del ácido 1-(4,4,6-trimetil-[1,3]oxazin-2-il)-ciclopropanocarboxílico crudo (9,0 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.



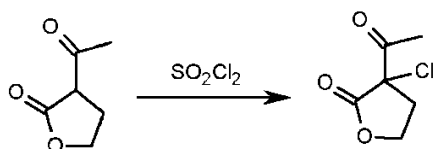
- 10 Etapa 4: Se disolvió ácido oxálico (11,2 g, 0,124 mol) en agua (40 mL) y se añadió éster etílico del ácido 1-(4,4,6-trimetil-[1,3]oxazin-2-il)-ciclopropanocarboxílico (15 g, 0,062 mol). Se llevó a cabo una destilación al vapor de esta mezcla hasta que se recogieron 500 mL de destilado. Se saturó el destilado con NaCl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el éster etílico de ácido 1-formil-ciclopropanocarboxílico (4,5 g, 51 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 10,39 (s, 1H), 4,26 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,67-1,64 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).



- 20 Etapa 5: A una solución de éster etílico de ácido 1-formil-ciclopropanocarboxílico (4,0 g, 28,1 mmol) en DCM (40 mL) se añadió DAST (18,6 mL, 0,14 mol) a 0°C gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución de NaHCO_3 (10 mL) para sofocar la reacción y se extrajo con DCM (100 x 3 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el éster etílico del ácido 1-difluorometil-ciclopropanocarboxílico (3 g, 65 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 6,42 (t, $J = 57,2$ Hz, 1H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,28-1,21 (m, 7H).

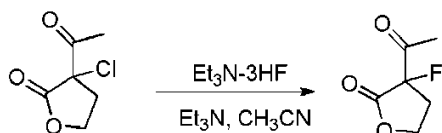
1-Bromometil-1-difluorometil-ciclopropano: Se preparó como se ha descrito antes para la síntesis de 1-bromometil-1-trifluorometil-ciclopropano partiendo del éster etílico del ácido 1-difluorometil-ciclopropanocarboxílico

- 25 3-Acetil-3-clorodihidrofuran-2(3H)-ona:



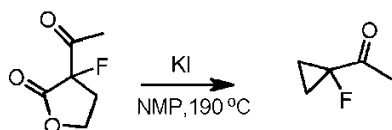
- 30 Se añadió SO_2Cl_2 (68 g, 0,504 mol) a 3-acetildihidrofuran-2(3H)-ona (64 g, 0,499 mol) gota a gota a temperatura ambiente con agitación durante un período de 1~1,5 h. Después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con agua, se agitó durante 30 minutos, se separó la capa orgánica y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se destiló con bomba de aceite a 80°C para dar la 3-acetil-3-clorodihidrofuran-2(3H)-ona como un aceite incoloro (54 g, 66,8 % de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 4,45-4,36 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,53-2,44 (m, 1H).

3-Acetil-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona:



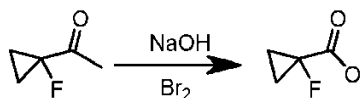
- 35 Se añadieron $\text{Et}_3\text{N-3HF}$ (112,2 g, 0,66 mol) y Et_3N (66,7 g, 0,66 mol) a una solución de 3-acetil-3-clorodihidrofuran-2(3H)-ona (54 g, 0,33 mol) en CH_3CN (165 mL). Se calentó la mezcla a 80°C durante 3 h con agitación. A continuación, se separaron por destilación aproximadamente 140 mL de CH_3CN , y el residuo se vertió sobre agua. Se extrajo la mezcla con DCM, se lavó con NaHCO_3 acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por destilación con bomba de aceite a 70°C para dar la 3-acetil-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona como aceite incoloro (28,8 g, rendimiento: 60 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 4,48-4,40 (m, 2H), 2,83-2,57 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 4H).

1-(1-Fluorociclopropil)etanona:



5 Se añadió 3-acetil-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona (26 g, 0,178 mol) a la solución de KI (12 g, 0,07 mol) en NMP (50 mL) gota a gota a 190 °C a una presión de 0,5 bares. Separando mediante destilación continua, se obtuvieron 8 g de producto crudo y el producto crudo se purificó por destilación de nuevo a 100 °C a una presión de 0,5 bares para dar la 1-(1-fluorociclopropil)etanona como un aceite amarillo claro (3,3 g, rendimiento: 18 %). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 2,40 (s, 3H), 1,38-1,33 (m, 4H).

Ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico:

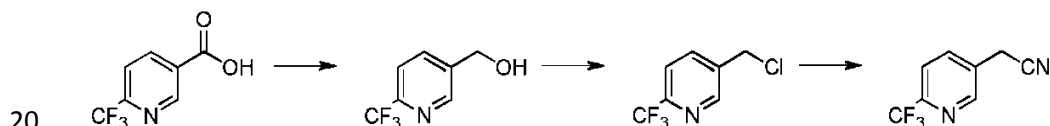


10 Se añadió lentamente bromo (14,8 g, 93 mmol) a NaOH (12,36 g, 300 mmol) en agua (50 mL) a temperatura inferior a 10 °C. Después, se añadió lentamente 1-(1-fluorociclopropil)etanona (3,3 g, 30 mmol) a temperatura inferior a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó después durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ hasta que se formó una solución incolora. Se añadieron 50 mL de AcOEt. Se separó la fase acuosa y se acidificó a pH 2 con HCl acuoso (2 M) y se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). Esta fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico como un sólido blanco (2,2 g, 66 % de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 1,49-1,45 (m, 4H).

15

1-Bromometil-1-fluorometil-ciclopropano: Se preparó como se ha descrito antes para la síntesis de 1-bromometil-1-trifluorometil-ciclopropano partiendo de ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico.

(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-acetonitrilo:



Etapa 1: Se añadió (6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanol $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (solución 1 M en THF, 393 mL, 393 mmol) a una solución de ácido 6-trifluorometil-nicotínico (25,0 g, 131 mmol) en THF seco (300 mL) a 0 °C bajo nitrógeno con agitación vigorosa. Se calentó gradualmente la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y el residuo se disolvió después en DCM y se enfrió a 0 °C. Se añadió cuidadosamente metanol hasta que cesó el desprendimiento de gas y se concentró de nuevo la solución a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (metanol al 5 % en DCM). Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanol como un aceite amarillo (19,7 g, 85 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,0$ Hz 1H), 4,80 (s, 2 H), 3,84 (br. s., 1 H). ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3): 168cm-1. MS m/z 178,12

25

30

Etapa 2: 5-Clorometil-2-trifluorometilpiridina

Se añadió lentamente cloruro de tionilo (40,3 mL, 554 mmol) a una solución de (6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanol (19,6 g, 111 mmol) en DCM (195 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (200 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar la 5-clorometil-2-trifluorometilpiridina cruda como un aceite pardo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (19,5 g, 90 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=8,4$ Hz 1H), 4,66 (s, 2 H). ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3): 168cm-1. MS m/z 196,15; 198,09

35

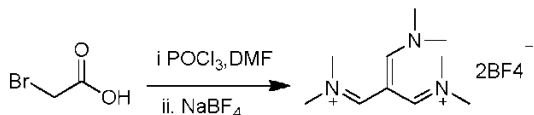
40 Etapa 3: (6-Trifluorometilpiridin-3-il)-acetonitrilo

Se añadió 5-clorometil-2-trifluorometilpiridina (19,5 g, 99,7 mmol) en etanol (160 mL) a una solución de cianuro de potasio (9,74 g, 150 mmol) en agua (80 mL) a 90 °C durante 30 minutos. Se agitó la mezcla a 90 °C durante 3 horas. La mayor parte del etanol se eliminó a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (AcOEt al 30 % en hexano) para obtener (6-trifluorometilpiridin-3-il)-acetonitrilo como un aceite pardo (9,79 g, 75 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

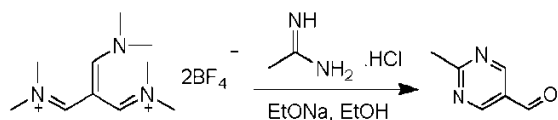
45

δ ppm 8,63 (s, 1 H), 7,90 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H). ^{19}F NMR(400 MHz, CDCl_3): 168cm⁻¹. MS m/z 187,14

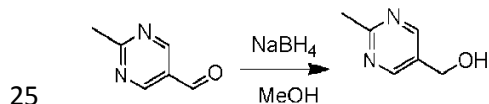
(2-Metil-pirimidin-5-il)-metanol



- 5 Etapa 1: Un matraz de tres bocas de 2 L de fondo redondo con un termómetro de inmersión y un embudo de adición se cargó con DMF (400 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cuidadosamente a la reacción POCl_3 (178 g, 1,16 mol) por medio de un embudo de adición manteniendo una temperatura interna de 5-10 °C. Después de 2 h, se trató la solución amarilla con ácido bromoacético (50 g, 0,36 mol) y se calentó a 90 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla y se unió una cabeza de destilación de corto recorrido. Se destiló la DMF desde el aceite anaranjado rojizo a 120 °C con alto vacío. El residuo alquitranado se enfrió a temperatura ambiente y se trató con hielo (aproximadamente 10 g). Se añadió NaBF_4 acuoso (80 g en 160 mL de H_2O) a 0 °C. Cuando lentamente se disolvió el residuo sólido, apareció un exotermo fuerte. El precipitado naranja amarillento que se formó a 0 °C se recogió por filtración y se volvió a disolver en CH_3CN caliente (2 L). Después de filtración en caliente, se eliminó el exceso de NaBF_4 y el filtrado se enfrió a -30 °C. Se recogió el precipitado cristalino y se secó al vacío para dar la sal intermedia (60 g, rendimiento: 47 %).



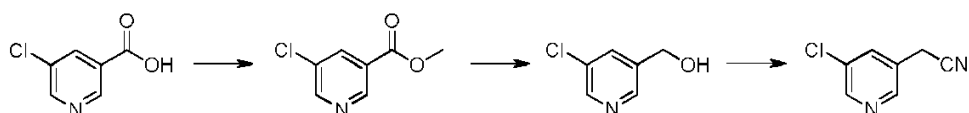
- 20 Etapa 2: A 500 mL de EtOH se añadió sodio (12 g, 0,50 mol) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó hasta que el sodio se disolvió completamente. A una suspensión de la sal previamente preparada (60 g, 0,17 mol) e hidrócloruro de acetamida (17,4 g, 0,19 mol) en EtOH (2,5 L) se añadió la solución anterior a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h. Después de filtración, se separó el disolvente a presión reducida para dar el residuo, que se suspendió en H_2O (200 mL) y se extrajo con DCM (3 mL x 100). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 5:1 a 2:1) para obtener 2-metil-pirimidin-5-carbaldehído (10 g, rendimiento: 50 %). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 10,10 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 2,84 (s, 3H).



- 30 A una solución de 2-metil-pirimidin-5-carbaldehído (5 g, 41 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió NaBH_4 (2,3 g, 61,5 mmol) a 0 °C en porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se separó el disolvente a presión reducida para dar el residuo, que se suspendió en H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto del título (2 g, rendimiento: 39 %). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 8,64 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,73 (s, 3H).

(2-Metil-pirimidin-5-il)-acetonitrilo: Se preparó como se ha descrito antes para la síntesis de (6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetonitrilo partiendo de (2-metil-pirimidin-5-il)-metanol

(5-Cloro-piridin-3-il)-acetonitrilo



- 35 Etapa 1: Ester metílico del ácido 5-cloro-nicotínico

- 40 A una solución de ácido 5-cloro-nicotínico (20,0 g, 127 mmol, adquirido de Matrix Scientific, Columbia, SC, USA) en metanol (200 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (18,6 mL, 255 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con AcOEt (3 x 300 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el éster metílico del ácido 5-cloro-nicotínico crudo (17,2 g, 79 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,10 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 8,75 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3 H). MS m/z 171,8

Etapa 2: (5-Cloro-piridin-3-il)-metanol

- 5 A una solución de éster metílico del ácido 5-cloro-nicotínico (17,2 g, 101 mmol) en metanol (230 mL) y DCM (230 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (16,4 g, 434 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 300 mL). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó entonces el residuo por cromatografía en gel de sílice para obtener (5-cloro-piridin-3-il)-metanol (7,8 g, 54 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 - 8,52 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 5,45 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 4,55 (t, J=5,7 Hz, 2 H). MS m/z 144,1

Etapa 3 y 4: (5-Cloro-piridin-3-il)-acetonitrilo

- 10 Se llevó a cabo la conversión del grupo hidroxilo en cloruro utilizando cloruro de tionilo, seguido por el desplazamiento del cloruro por cianuro de potasio utilizando los mismos procedimientos descritos para (6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetonitrilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,55 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H). MS m/z 153,0

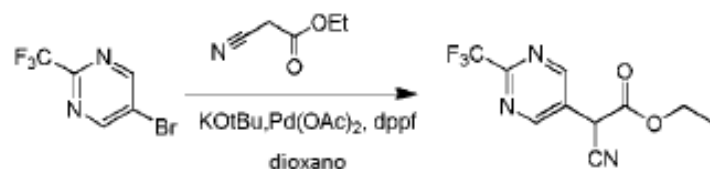
Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar:

- (5-Fluoro-piridin-3-il)-acetonitrilo, a partir de ácido 5-fluoro-nicotínico;
- 15 (2,6-Dimetil-piridin-3-il)-acetonitrilo, a partir de (2,6-dimetilpiridin-3-il)-metanol;
- (2-Metil-pirimidin-5-il)-acetonitrilo, a partir de (2-metil-pirimidin-5-il)-metanol;

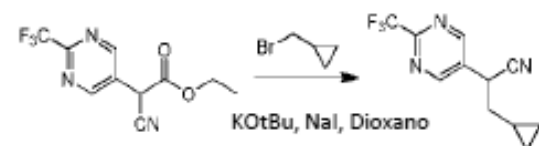
3-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propionitrilo



- 20 Etapa 1: Una mezcla de 5-bromo-2-yodo-pirimidina (30 g, 0,11 mol), TMSCF₃ (30 g, 0,21 mol), KF (9,2 g, 0,16 mol) y CuI (30 g, 0,16 mol) en DMF (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó por NH₃·H₂O (600 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-trifluorometil-pirimidina (4 g, rendimiento: 16,7 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 Hz): δ 8,90 (s, 2H).



- 25 Etapa 2: Se añadió una mezcla de 5-bromo-2-trifluorometil-pirimidina (1,0 g, 4,41 mmol) y éster etílico de ácido ciano-acético (1,0 g, 4,41 mmol) a una suspensión de t-BuOK (17,64 mL, 17,64 mmol, 1 M en THF) en 1,4-dioxano (10 mL) en atmósfera de Ar. Se añadió a la mezcla resultante una solución de Pd(OAc)₂ (10 mg, 44,1 μmol) y dppf (48,9 mg, 88,2 μmol) en 1,4-dioxano (1 mL). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 1 h. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 7~8 con AcOH 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo = 1:10) para dar el éster etílico del ácido ciano-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-acético (140 mg, rendimiento: 12,3 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 Hz): δ 9,03 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,34 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,35 (t, J=7,2 Hz, 3H).



- 35 Etapa 3: Se desgasificó una mezcla de éster etílico de ácido ciano-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-acético (240 mg, 0,93 mmol), bromometil-ciclopropano (375 mg, 2,78 mmol) y NaI (139 mg, 0,93 mmol) en dioxano seco (2 mL) y se añadió ButOK en THF (1,11 mL, 1,11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100-110 °C durante 24 h. Se añadió solución saturada de NH₄Cl para sofocar la reacción a 0 °C y se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20:1~5:1) para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 44,6 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,94 (s, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 0,91-0,79 (m, 1H), 0,69-0,60 (m, 2H), 0,25-0,14 (m, 2H).

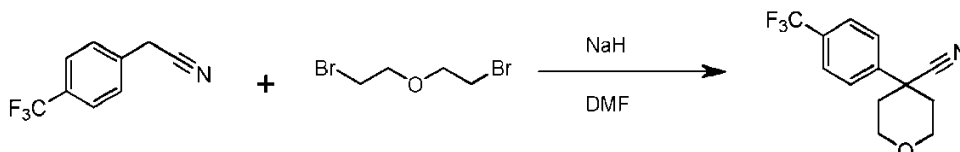
40

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

3-(1-Fluorociclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propanonitrilo;

3-(1-(Trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propanonitrilo;

4-(4-Trifluorometil-fenil)-tetrahidro-pirano-4-carbonitrilo:



Una solución de cianuro de 4-trifluorometilbencilo (0,92 g, 5,0 mmol) y bis(2-bromoetil)éter (2,3 mL, 18 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente se trató en porciones con hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0,6 g, 15 mmol) durante un período de 10 minutos seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 h. Se agitó la mezcla después a 70 °C durante 16 h. Después se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se sofocó con adición lenta de metanol. Se añadió agua (100 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente desde EtOAc al 5 % en hexano hasta EtOAc al 30 % en hexano para dar el compuesto del título (1,11 g, rendimiento: 87 %). ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm 7,75 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 4,20-4,09 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 2H), 2,27-2,05 (m, 4H).

15 Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-pirano-4-carbonitrilo;

4-(6-Metilpiridin-3-il)-tetrahidropirano-4-carbonitrilo;

4-(6-Trifluorometilpiridin-3-il)-tetrahidropirano-4-carbonitrilo;

4-(2-Metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo;

20 4-(2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo;

3-(2-Metilpirimidin-5-il)tetrahydrofuran-3-carbonitrilo;

1-(Piridin-3-il)ciclopentanocarbonitrilo;

1-(4-Metoxifenil)ciclopentanocarbonitrilo;

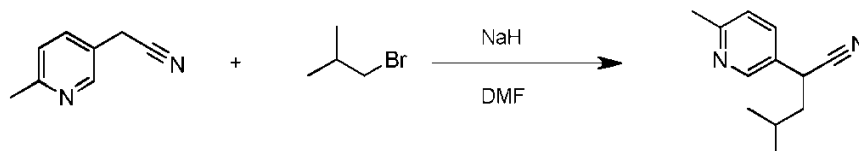
1-Metil-4-fenilpiperidin-4-carbonitrilo;

25 4-(4-Clorofenil)-1-metilpiperidin-4-carbonitrilo;

2-(4-Clorofenil)-4-(dimetilamino)butanonitrilo;

4-(4-(Trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo;

4-Metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-pentanonitrilo

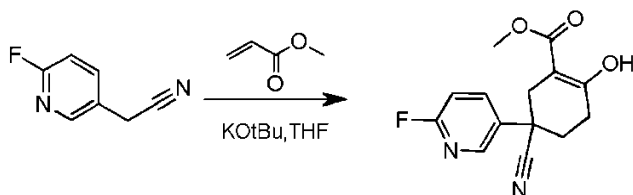


35 A una suspensión enfriada (0 °C) de NaH (dispersión al 60 % en aceite, 2,74 g, 68,5 mmol) en THF (120 mL) se añadió una solución de (6-metilpiridin-3-il)-acetonitrilo (8,23 g, 62,3 mmol) en THF (60 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y después se calentó a 40 °C durante 1 h. La suspensión pardo-rojiza resultante se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-2-metilpropano (8,53 g, 62,3 mmol) en THF (30 mL) y después se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se sofocó la reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexano) para dar 7,52 g (64 % de rendimiento) de 4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-pentanonitrilo como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 (dd, J=6,64, 4,30 Hz, 6 H), 1,53 - 1,70 (m, 1 H), 1,71 - 1,99 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 3,81 (dd, J=9,57, 6,45 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J=7,82, 2,34 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=2,34 Hz, 1 H).

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

- 1-(4-Metoxifenil)-1-ciclopentanocarbonitrilo;
 4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-piperidin-4-carbonitrilo;
 2-(4-Cloro-fenil)-4-dimetilamino-butironitrilo;
 5 3-Ciclopropil-2-(piridin-5-il)propanonitrilo;
 Ciclopropil-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetonitrilo;
 3-Ciclopropil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propionitrilo;
 2-(5-Cloro-piridin-3-il)-3-ciclopropil-propionitrilo;
 2-(6-Cloropiridin-3-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo;
 10 3-Ciclopropil-2-(6-fluoropiridin-5-il)propanonitrilo;
 3-Ciclopropil-2-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-propionitrilo;
 2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propionitrilo;
 3-(1-Trifluorometil-ciclopropil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propionitrilo;
 3-(1-Difluorometil-ciclopropil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propionitrilo;
 15 2-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propionitrilo;
 2-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-3-(1-difluorometil-ciclopropil)-propionitrilo;
 3-Ciclopropil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-propionitrilo;
 2-(2-Metilpirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanonitrilo;
 3-(1-Fluorociclopropil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanonitrilo;
 20 3-Ciclopropil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propionitrilo;

Éster metílico del ácido 5-ciano-5-(6-fluoro-piridin-3-il)-2-hidroxi-ciclohex-1-enocarboxílico

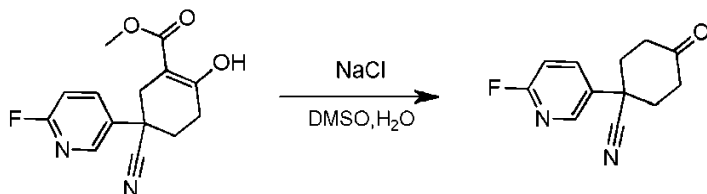


- A una solución de (6-fluoro-piridin-3-il)-acetonitrilo (15 g, 0,11 mol) y acrilato de metilo (19 g, 0,22 mol) en THF seco (150 mL) enfriada a -70 °C en un baño de hielo seco-EtOH se añadió solución de t-BuOK-THF (1 M, 330 mL, 0,33 mol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a -70 °C durante 4 h. Una vez completa (LCMS) se añadió lentamente HCl 1 N (acuoso) a -70 °C (la temperatura de la mezcla de reacción no sube por encima de -50 °C) para ajustar el pH a 5-6. Se separó la capa de THF y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 × 150 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título crudo (32 g), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

- Éster metílico del ácido 5-ciano-5-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-2-hidroxi-ciclohex-1-enocarboxílico;
 Éster metílico del ácido 5-ciano-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-ciclohex-1-enocarboxílico;
 Éster metílico del ácido 5-ciano-2-hidroxi-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohex-1-enocarboxílico;
 35 5-Ciano-2-hidroxi-5-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo;
 5-Ciano-2-hidroxi-5-(pirimidin-5-il)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo;

1-(6-Fluoro-piridin-3-il)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo

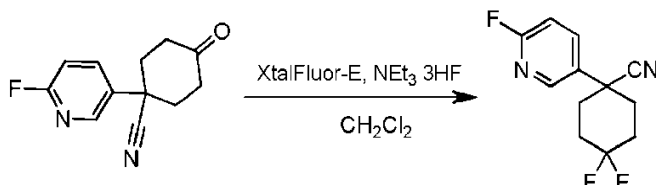


5 A una solución de éster metílico del ácido 5-ciano-5-(6-fluoro-piridin-3-il)-2-hidroxi-ciclohex-1-enocarboxílico (32 g
 crudo, 0,11 mmol) en DMSO (110 mL) se añadieron NaCl (7,78 g, 0,133 mol) y agua (6,5 mL). La mezcla de
 reacción se calentó a 160 °C durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (300 mL). La
 capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera (300 mL), se secó
 sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida en
 10 columna sobre gel de sílice (eluyendo con una elución en gradiente entre 10-25 % de EtOAc en éter de petróleo)
 para dar el compuesto del título (12 g, 50 % en dos etapas). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ ppm 8,34 (d, J = 2,4 Hz,
 1H), 7,95-7,82 (m, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,60-2,2 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H).

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

- 1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo;
- 1-(6-Metoxi-piridin-3-il)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo;
- 4-Oxo-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 15 4-Oxo-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 4-Oxo-1-(pirimidin-5-il)ciclohexanocarbonitrilo;

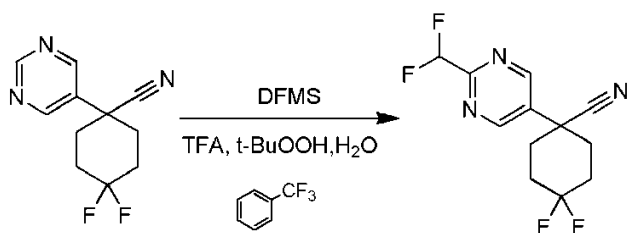
4,4-Difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexanocarbonitrilo



20 A una suspensión en agitación de sal tetrafluoroborato de dietilamino-difluorosulfonio (23,8 g, 0,104 mol) en DCM
 seco (100 mL) a temperatura ambiente se añadió 1-(6-fluoro-piridin-3-il)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (12 g, 0,052
 mol) seguido por trihidrofluoruro de trietilamina (25,12 g, 0,156 mol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de
 reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se sofocó después con solución
 acuosa saturada de NaHCO₃ (300 mL), se agitó durante 10 minutos, y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x
 25 100 mL). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a
 presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
 (eluyendo con una elución en gradiente entre 2-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el compuesto del
 título (8 g, rendimiento: 64 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ ppm 8,40-8,35 (m, 1H), 7,95-7,84 (m, 1H), 7,05-6,96 (m,
 1H), 2,40-2,10 (m, 8H).

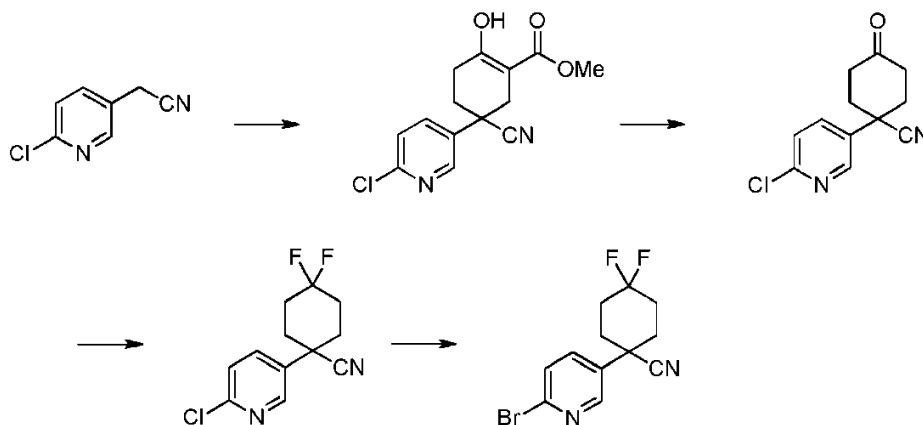
Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

- 30 4,4-Difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexanocarbonitrilo;
- 4,4-Difluoro-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanocarbonitrilo;
- 4,4-Difluoro-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexanocarbonitrilo;
- 4,4-Difluoro-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 4,4-Difluoro-1-(pirimidin-5-il)-ciclohexanocarbonitrilo;
- 35 4,4-Difluoro-1-(5-fluoropiridin-3-il)ciclohexanocarbonitrilo;



5 A una solución del compuesto 4,4-difluoro-1-(pirimidin-5-il)-ciclohexanocarbonitrilo (1,5 g, 6,72 mmol) y DFMS (6,0 g, 0,02 mol) en trifluorometilbenzene (53 mL) y H₂O (21 mL) a temperatura ambiente se añadió TFA (766 mg, 6,72 mmol) seguido por la adición lenta de t-BuOOH (5,2 g, solución al 70 % en H₂O) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indica que quedaba aproximadamente 50 % del material de partida, y se añadieron a la mezcla de reacción una segunda adición de DFMS (6,0 g, 0,02 mol) y t-BuOOH (5,2 g, solución al 70 % en H₂O). Una vez consumido el material de partida, la mezcla de reacción se dividió en porciones entre DCM (20 mL) y solución saturada de NaHCO₃ (20 mL), se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (éter de petróleo:EtOAc=3:1) para dar 1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-4,4-difluorociclohexanocarbonitrilo (800 mg, Rendimiento: 44,4 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 9,03 (s, 2H), 6,71 (t, J=54,4Hz, 1H), 2,40-2,27 (m, 6H).

1-(6-Bromo-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo



15 Etapa 1: Éster metílico del ácido 5-(6-cloro-piridin-3-il)-5-ciano-2-hidroxi-ciclohex-1-enocarboxílico

20 A una solución de 2-(6-cloro-3-piridinil)acetnitrilo (4,3 g, 28 mmol, adquirido de Matrix Scientific, Columbia, SC, USA) y acrilato de metilo (4,8 g, 56 mmol) en THF seco (150 mL) enfriada a -65 °C se añadió terc-butóxido de potasio sólido (7,9 g, 70 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -65 °C durante 45 minutos. Se acidificó después la mezcla de reacción con HCl 3 N y se extrajo con DCM (3 x 150 mL). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el éster metílico del ácido 5-(6-cloro-piridin-3-il)-5-ciano-2-hidroxi-ciclohex-1-enocarboxílico crudo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación (6,0 g, 75 %).

Etapa 2: 1-(6-Cloro-piridin-3-il)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo

25 A una solución de éster metílico del ácido 5-(6-cloro-piridin-3-il)-5-ciano-2-hidroxi-ciclohex-1-enocarboxílico (4,2 g, 14 mmol) en DMSO (15 mL) se añadieron cloruro de sodio (0,90 g, 16 mmol) y agua (0,77 mL). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 6 horas. Se enfrió después la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 250 mL). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1-(6-cloro-piridin-3-il)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (1,7 g, 52 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,59 (s, 1 H), 7,83 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 2,60 - 2,66 (m, 2 H), 2,48 - 2,54 (m, 2 H), 2,25 - 2,33 (m, 2 H).

Etapa 3: 1-(6-Cloro-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo

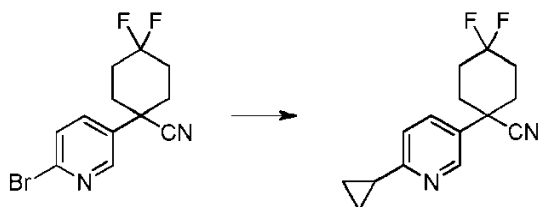
35 A una suspensión en agitación de tetrafluoroborato de (dietilamino)difluorosulfonio (16,5 g, 72,1 mmol) en DCM (150 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 1-(6-cloro-piridin-3-il)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (4,2 g, 18 mmol) seguido por trihidrofluoruro de trietilamina (8,68 g, 53,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente. Se sofocó después la mezcla resultante añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se agitó durante 10 minutos, y la mezcla resultante se extrajo con

DCM (3 x 25 mL). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/hexano 1:10 a 1:5) para obtener 1-(6-cloro-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo (2,5 g, 54 %). LC-MS (m/z) 257,0 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,56 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J=8,4, 2,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 2,09 - 2,41 (m, 8 H).

Etapa 4: 1-(6-Bromo-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo

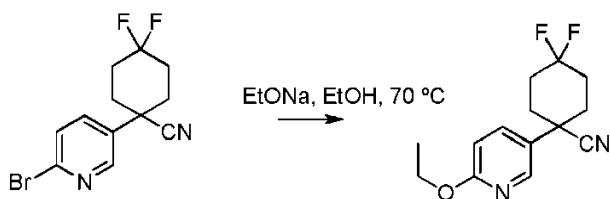
Se añadió bromotrimetilsilano (1,55 g, 10,2 mmol) a una solución en agitación de 1-(6-cloro-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo (1,3 g, 5,1 mmol) en butironitrilo (100 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 horas. Se enfrió después la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (25 mL) y solución acuosa de NaOH al 10 % (25 mL). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 250 mL). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó entonces por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1-(6-bromo-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo como un sólido blanco (1,0 g, 65 %). LC-MS (m/z) 301,0 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,55 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J=8,4, 2,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 2,09 - 2,41 (m, 8 H).

1-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo



Una suspensión de ácido ciclopropilborónico (0,94 g, 11 mmol), 1-(6-bromo-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo (1,10 g, 3,67 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2,30 g, 10,8 mmol) en una mezcla de tolueno (16 mL) y agua (4 mL) a temperatura ambiente se purgó con nitrógeno gas durante 1 hora. Después se añadieron acetato de paladio (31 mg, 0,14 mmol) y triciclohexilfosfina (51 mg, 0,18 mmol) y se calentó la mezcla a 110 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida por agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa de nuevo tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó entonces por cromatografía en gel de sílice para obtener 1-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo (400 mg, 27 %). LC-MS (m/z) 263,0 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,59 (d, J=2,5 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=8,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 2,00 - 2,39 (m, 9 H), 0,99 - 1,06 (m, 4 H).

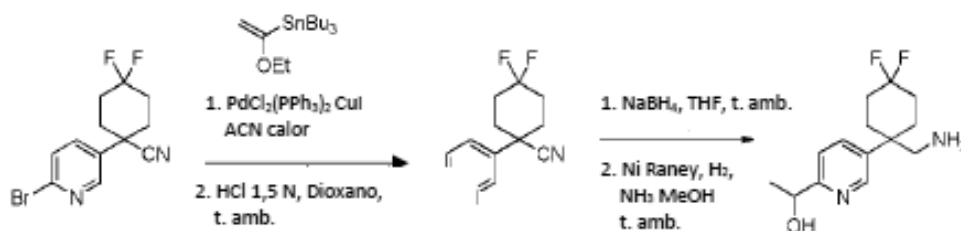
1-(6-Etoxi-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo



Se añadió sodio metal (229 mg, 9,96 mmol) a etanol (5 mL) a temperatura ambiente. A esta solución se añadió 1-(6-bromo-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo (300 mg, 1,00 mmol) y se calentó la reacción a 70 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se separaron los productos volátiles a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 50 mL). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice para obtener 1-(6-etoxi-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo (130 mg, 49 %). LC-MS (m/z) 241,4 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J=8,8, 2,7 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 4,38 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 2,07 - 2,42 (m, 8 H), 1,41 (t, J=7,1 Hz, 3 H).

1-(6-Metoxi-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo se preparó de modo análogo al 1-(6-etoxi-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo

1-[5-(1-Aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-piridin-2-il]-etanol



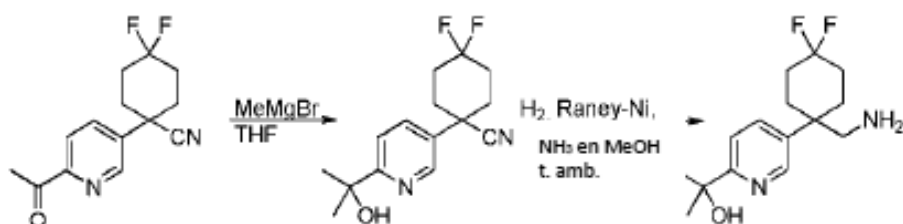
Etapa 1: 1-(6-Acetil-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo

Se añadieron a un vial de microondas 1-(6-bromo-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo (276 mg, 0,918 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (663 mg, 1,84 mmol), yoduro de cobre (26,2 mg, 0,138 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (32,2 mg, 0,0459 mmol) y acetonitrilo (7,3 mL). Se purgó el vial con nitrógeno, se tapó y después se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtró la mezcla de reacción cruda a través de celita con acetonitrilo y los productos volátiles se separaron entonces a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (20 mL), se trató con HCl acuoso 1,5 N (20 mL) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se alcalinizó después la mezcla añadiendo carbonato de potasio sólido y se transfirió a un embudo de separación de 250 mL con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se trató con una solución saturada de fluoruro de potasio en metanol (6 mL), se agitó durante unos minutos, se diluyó con DCM, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 1-(6-acetil-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo como un sólido blanco (178 mg, 73 %). LC-MS (*m/z*) 265,0 (MH⁺); t_R = 1,21. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,86 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J=8,3, 0,5 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J=8,3, 2,5 Hz, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,46 - 2,14 (m, 8 H).

Etapa 2 y 3: 1-[5-(1-Aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-piridin-2-il]-etanol

A una solución de 1-(6-acetil-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo (80 mg, 0,30 mmol) en THF (4,0 mL) a temperatura ambiente se añadió borohidruro de sodio (23 mg, 0,60 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se sofocó la reacción con metanol y se separaron después los productos volátiles a presión reducida. Se recogió el residuo en AcOEt (aproximadamente 10 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (aproximadamente 10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt (2 x 5 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió entonces en una solución de amoníaco 7 N en metanol (6,7 mL) y se trató con la punta de una espátula de níquel Raney. Se purgó el matraz tres veces y después se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas. Se separó el catalizador por filtración a través de celita y se lavó con metanol. Se separó entonces el disolvente a presión reducida para obtener 1-[5-(1-aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-piridin-2-il]-etanol como un sólido blanco (64 mg, 78 %). LC-MS (*m/z*) 271,1 (MH⁺); t_R = 0,55.

2-[5-(1-Aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-piridin-2-il]-propan-2-ol



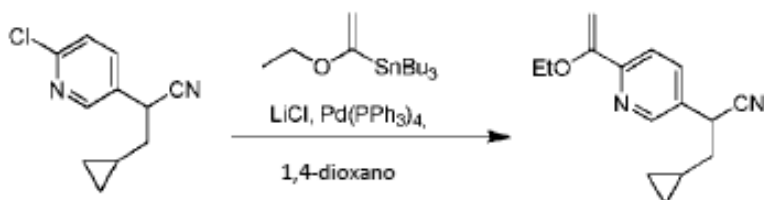
Etapa 1: 4,4-Difluoro-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-ciclohexanocarbonitrilo

Una solución de 1-(6-acetil-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexanocarbonitrilo (17 mg, 0,064 mmol) en THF (1,2 mL) se enfrió a -50 °C y se trató con una solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en éter (110 μL, 0,32 mmol). Después de agitación a -50 °C durante 3 horas, se sofocó la reacción añadiendo cloruro de amonio acuoso saturado (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante unos minutos. Se añadió AcOEt (5 mL) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante unos segundos. Se separaron las capas y se extrajo de nuevo la capa acuosa con AcOEt (5 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó entonces por TLC preparativa, eluyendo con AcOEt al 60 % en hexano para obtener 4,4-difluoro-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-ciclohexanocarbonitrilo como un aceite incoloro (8,7 mg, 48 %). LC-MS (*m/z*) 280,0 (MH⁺); t_R = 1,11.

Etapa 2: 2-[5-(1-Aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-piridin-2-il]-propan-2-ol

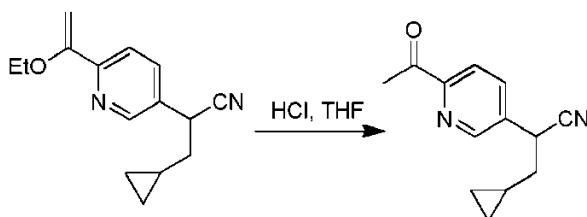
Se realizó la reducción del grupo ciano siguiendo el mismo procedimiento usado en la preparación de 1-[5-(1-aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-piridin-2-il]-etanol. Se separó el disolvente a presión reducida para obtener 2-[5-(1-aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-piridin-2-il]-propan-2-ol como un aceite incoloro (8,8 mg, 100 %). LC-MS (m/z) 285,1 (MH^+); $t_R = 0,61$.

5 3-Ciclopropil-2-(6-(1-etoxivinil)piridin-3-il)propanonitrilo:



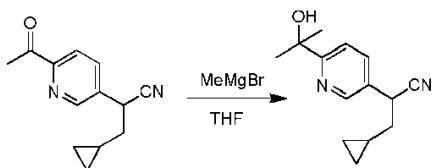
Una solución de 2-(6-cloropiridin-3-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo (1,0 g, 4,86 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (3,4 g, 9,72 mmol), LiCl (0,612 g, 14,58 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,282 mg, 0,243 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se desgasificó y se calentó a 120 °C bajo N₂ durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (3× 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 3-ciclopropil-2-(6-(1-etoxivinil)piridin-3-il)propanonitrilo (2 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-(6-Acetilpiridin-3-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo:



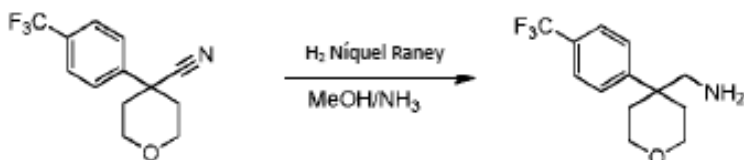
15 A una solución de 3-ciclopropil-2-(6-(1-etoxivinil)piridin-3-il)propanonitrilo (2 g, crudo) en THF (10 mL) se añadió HCl 4 N (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se ajustó la mezcla de reacción a pH 6~7 mediante NaOH 4 M acuoso y se extrajo con EtOAc (3× 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo = 1:10) para dar 2-(6-acetilpiridin-3-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo (600 mg, rendimiento: 60 %) ¹H NMR (CDCl₃ Varian 400): δ 8,58-8,51 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 1H), 0,49-0,45 (m, 2H), 0,10-0,03 (m, 2H).

3-Ciclopropil-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo:



25 A una solución de 2-(6-acetilpiridin-3-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo (520 mg, 2,43 mmol) en THF (6 mL) se añadió MeMgBr (0,89 mL, 2,67 mmol, 3 M en Et₂O) a 0 °C bajo N₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se sofocó la solución con agua y se extrajo con EtOAc (3×20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo = 1:10) para dar 3-ciclopropil-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo (200 mg, rendimiento: 35,6 %). ¹H NMR (CDCl₃ Varian 400): δ 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,4 Hz, 0,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 0,81-0,73 (m, 1H), 0,55-0,50 (m, 2H), 0,15-0,09 (m, 2H).

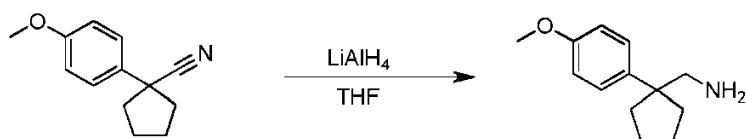
[4-(4-Trifluorometil-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina



A una solución de 4-(4-trifluorometil-fenil)-tetrahidro-pirano-4-carbonitrilo (1,11 g, 4,35 mmol) en metanol (54 mL) y amoníaco 7 N en metanol (6 mL) se añadió níquel Raney (300 mg). Se purgó la mezcla 3 veces con hidrógeno gas después se dejó en agitación bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de celita, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,07 g, rendimiento: 95 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm 7,67 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 0,87 (bs, 2H).

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

- [4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina;
- 10 (1-(Piridin-3-il)ciclopentil)metanamina;
- (4-(4-(Trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina;
- 4-Metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-pentilamina (hidrogenación a 344,8 KPa durante la noche);
- C-[4-(6-Metilpiridin-3-il)-tetrahidropiran-4-il]metilamina;
- 3-Ciclopropil-2-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-propilamina;
- 15 C-[4,4-Difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina;
- 3-Ciclopropil-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-propilamina;
- C-[1-(6-Metoxi-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexil]-metilamina;
- C-[1-(6-Etoxi-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexil]-metilamina;
- C-[1-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexil]-metilamina;
- 20 2-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-3-(1-difluorometil-ciclopropil)-propilamina (hidrogenación a 30 psi durante la noche);
- 2-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propilamina (hidrogenación a 344,8 KPa durante 12 h);
- 3-Ciclopropil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina;
- C-[4-(6-Trifluorometilpiridin-3-il)-tetrahidropiran-4-il]-metilamina (hidrogenación a 45 psi durante 3 h);
- 25 C-[4,4-Difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina (hidrogenación a 344,8 KPa durante la noche);
- 3-(1-Difluorometil-ciclopropil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina (hidrogenación a 344,8 KPa durante la noche);
- 3-(1-Trifluorometil-ciclopropil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina (hidrogenación a 344,8 KPa durante la noche);
- 30 C-[4,4-Difluoro-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexil]-metilamina (hidrogenación a 30 psi durante 2 h);
- 3-Ciclopropil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-propilamina (hidrogenación a 30 psi durante 30 min);
- 2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propilamina (hidrogenación a 344,8 KPa durante 30 min);
- 3-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propilamina (hidrogenación a 344,8 KPa durante 30 min);
- 2-(2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propilamina;
- 35 2-(2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-difluorometil-ciclopropil)-propilamina;
- [4,4-Difluoro-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil]metanamina;
- 3-Ciclopropil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propilamina;
- [1-(4-Metoxifenil)-ciclopentil]-metilamina

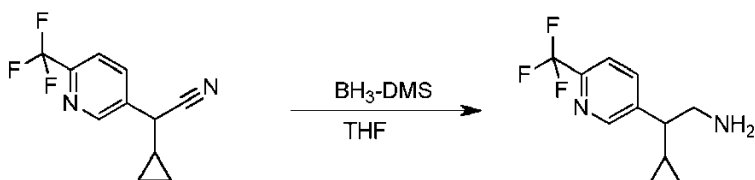


- 5 A una solución en agitación de 1-(4-metoxifenil)-1-ciclopentanocarbonitrilo (4,02 g, 20 mmol) en THF (50 mL) enfriada a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (1,52 g, 40 mmol) y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. A la mezcla de reacción se añadió cuidadosamente agua (2,0 mL) después NaOH 2 N (acuoso) (2 mL). Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para dar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (1,07 g, rendimiento: 95 %). ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm 7,12 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,88-1,58 (m, 8H).

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

- [4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-metilamina;
 10 (1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)metanamina;
 3-(4-Cloro-fenil)-N1,N1-dimetil-butano-1,4-diamina;

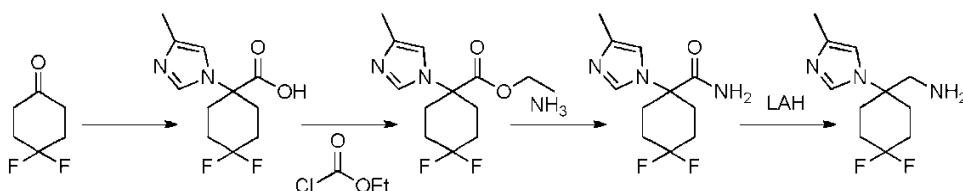
2-Ciclopropil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamina



- 15 Una solución de ciclopropil-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetonitrilo (93 mg, 0,41 mmol) en THF (2,8 mL) en un vial de microondas de 5 mL se trató con complejo de borano-sulfuro de metilo (0,51 mL, 5,4 mmol). Se tapó el vaso de reacción y se calentó la mezcla en el reactor de microondas durante 20 min a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título crudo que se utilizó sin purificación adicional (95 mg, pureza: 73 %, rendimiento: 73 %). LCMS (MH⁺): m/z = 231,1, t_R (minutos, Método D) = 0,40

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

- 20 2-(5-Cloro-piridin-3-il)-3-ciclopropil-propilamina;



Ácido 4,4-difluoro-1-(4-metil-1H-imidazol-1-il)ciclohexanocarboxílico:

- 25 Se disolvió 4-metilimidazol (1,67 g, 20,3 mmol) en THF (200 mL, 2000 mmol). Se añadió hidróxido de sodio pulverizado (4,19 g, 104,8 mmol) junto con 4,4-difluorociclohexanona (2,90 g, 22 mmol). Se añadió cloroformo (7,9 mL, 99 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

Se acidificó la reacción con HCl 2 M y se filtró. Se trató el sólido con MeOH, para disolver el producto y dejar NaCl. La reacción se filtró de nuevo y el residuo se concentró para dar el compuesto del título como la sal hidroc্লoruro (3,498 g, 58 %).

4,4-Difluoro-1-(4-metil-1H-imidazol-1-il)ciclohexanocarboxilato de etilo:

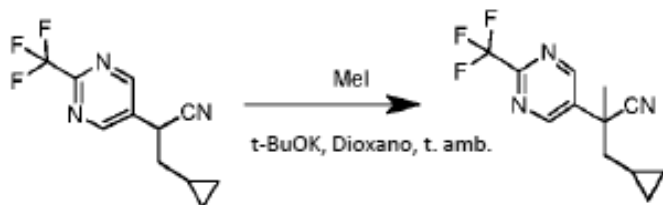
- 30 Ácido 4,4-difluoro-1-(4-metil-imidazo1-1-il)-ciclohexanocarboxílico; se disolvió el hidroc্লoruro (662 mg, 1,18 mmol) en THF (20 mL, 200 mmol) y se enfrió en hielo. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,850 mL, 4,88 mmol) gota a gota durante 5 minutos a 5-10 °C. Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió cloroformiato de etilo (0,150 mL, 1,57 mmol) gota a gota durante 5 minutos a 5-7 °C. Se agitó la mezcla 50 minutos a 5 °C. Después se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 hora la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía rápida
 35 en columna sobre gel de sílice (eluyendo con una elución en gradiente desde heptano a AcOEt) para dar el compuesto del título (199 mg, 59 %) ¹H NMR (CDCl₃ 500 MHz): δ ppm 7,59 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (m, 4H), 1,22 (m, 3H).

4,4-Difluoro-1-(4-metil-1H-imidazol-1-il)ciclohexanocarboxamida:

5 Se disolvió éster etílico del ácido 4,4-difluoro-1-(4-metil-imidazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico (199 mg, 0,731 mmol) en amoníaco 7 M en metanol (5 mL) y se agitó durante 72 horas. Se concentró la muestra y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice (eluyendo con una elución en gradiente desde heptano a AcOEt a Et₃N al 5 % / MeOH al 10 % / AcOEt al 85 %) para dar el compuesto del título (84 mg, 45 %) ¹H NMR (CDCl₃ 500 MHz): δ ppm 7,64 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,17 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

(4,4-Difluoro-1-(4-metil-1H-imidazol-1-il)ciclohexil)metanamina:

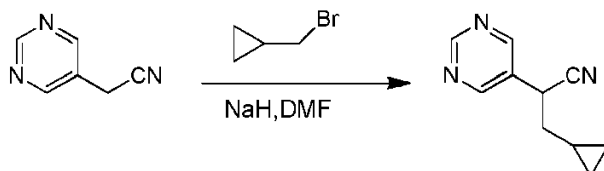
10 Se añadieron a un matraz de fondo redondo la amida del ácido 4,4-difluoro-1-(4-metil-imidazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico (99 mg, 0,39 mmol) y THF (10 mL, 100 mmol) a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción tetrahidroaluminato de litio (365 mg, 9,62 mmol). La reacción se mantuvo a reflujo durante 6 horas, antes de ser sofocada con agua (0,4 mL), NaOH 2 M (0,4 mL) y agua (0,8 mL). La mezcla de reacción se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice (eluyendo con una mezcla de Et₃N al 5 % / MeOH al 10 % / AcOEt al 85 %) para dar el compuesto del título (44 mg, 47 %) ¹H NMR (CDCl₃ 500 MHz): δ ppm 7,55 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,4-1,7 (m, 8H), 2,21 (s, 3H).



3-Ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propanonitrilo:

20 A una solución de 3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propanonitrilo (310 mg, 1,29 mmol) y MeI (0,27 g, 1,9 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió t-BuOK (1,39 mL, 1,39 mmol, 1 M en THF) gota a gota a temperatura ambiente bajo N₂. Se agitó la mezcla durante 1 h, después se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (10 mL), y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar al producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:4) para dar el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 36 %). ¹H NMR (CDCl₃ Varian 400): δ 9,02 (s, 2H), 1,92 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H), 0,80-0,67 (m, 1H), 0,65-0,56 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 1H), 0,30-0,20 (m, 1H), 0,05-0,04 (m, 1H).

25 3-Ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-2-metilpropan-1-amina:



30 Se desgasificó una solución de 2-(pirimidin-5-il)acetonitrilo (1,8 g, 15,1 mmol) en DMF (20 mL) y se añadió (bromometil)ciclopropano (2,04 g, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C, se añadió NaH (720 mg, 18,1 mmol, al 60 % en mineral aceite) en porciones bajo N₂ y se agitó a la misma temperatura durante 45 min. La mezcla de reacción se sofocó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 3:1) para dar 3-ciclopropil-2-(pirimidin-5-il)propanonitrilo (2,25 g, rendimiento: 85 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 9,22 (s, 1H), δ 8,78 (s, 2H), 3,80 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 1H), 0,87-0,83 (m, 1H), 0,61-0,59 (m, 2H), 0,21-0,13 (m, 2H).

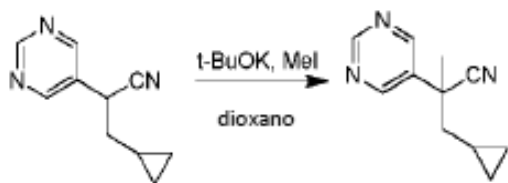
35 El siguiente intermedio se preparó de manera similar:

2-(Pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanonitrilo;

2-(5-Cloropiridin-3-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo;

3-Ciclopropil-2-(pirimidin-5-il)propanonitrilo;

3-(1-Fluorociclopropil)-2-(pirimidin-5-il)propanonitrilo;

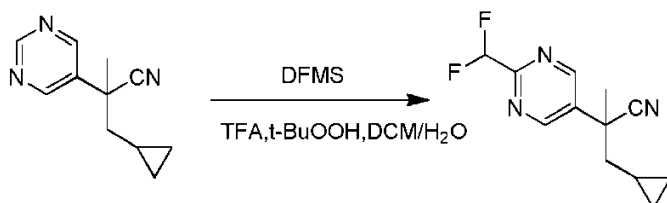


5 A una solución de 3-ciclopropil-2-(pirimidin-5-il)propanonitrilo (1,5 g, 8,67 mmol) y MeI (1,45 g, 13,0 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió t-BuOK (9,57 mL, 9,57 mmol) gota a gota a temperatura ambiente bajo N₂. Se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente después se sofocó por NH₄Cl acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar 3-ciclopropil-2-metil-2-(pirimidin-5-il)propanonitrilo (1,5 g), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

El siguiente intermedio se preparó de manera similar:

3-Ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propanonitrilo;

3-Ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-2-metilpropanonitrilo



10
15
20 A una solución de 3-ciclopropil-2-metil-2-(pirimidin-5-il)propanonitrilo (2,5 g, 13,4 mmol) y DMFS (7,8 g, 26,7 mmol) en DCM (40 mL) y H₂O (12 mL) a temperatura ambiente se añadió TFA (1,5 g, 13,4 mmol) seguido por la adición lenta de t-BuOOH (8,6 g, 67 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción DMFS adicional (7,8 g, 26,7 mmol) y t-BuOOH (8,6 g, 67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc =4:1) para dar 3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-2-metilpropanonitrilo (1,1 g, rendimiento: 35 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,97 (s, 2H), 6,82-6,55 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 0,71-0,65 (m, 1H), 0,60-0,57 (m, 1H), 0,51-0,47 (m, 1H), 0,26-0,20 (m, 1H), 0,03-0,00 (m, 1H).

El siguiente intermedio se preparó de manera similar:

2-(2-(Difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanonitrilo;

2-(2-(Difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(fluoro)ciclopropil)propanonitrilo;

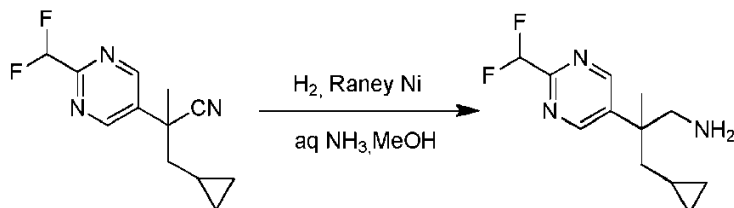
3-Ciclopropil-2-metil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propanonitrilo;

25 3-Ciclopropil-2-(2-(difluorometil)piridin-5-il)propanonitrilo;

3-Ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propanonitrilo;

3-(1-Fluorociclopropil)-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propanonitrilo;

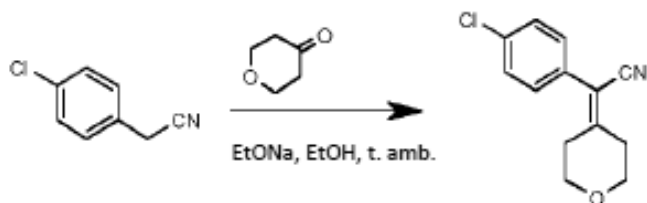
3-(1-(Trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propanonitrilo;



30 Una mezcla de 3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-2-metilpropanonitrilo (1 g, 4,2 mmol) y NH₃.H₂O (3 mL) en MeOH (20 mL) se hidrogenó con Ni Raney (1,5 g) a 344,8 KPa durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar 3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-2-metilpropan-1-amina (1 g), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

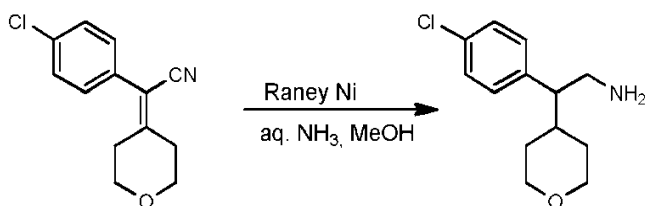
Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

- 2-(2-(Difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-fluorociclopropil)propan-1-amina;
 2-(2-(Difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propan-1-amina;
 (4,4-Difluoro-1-(5-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metanamina;
 5 3-(1-Fluorociclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propan-1-amina;
 3-(1-Fluorociclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina;
 3-Ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina;
 3-(1-Fluorociclopropil)-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina;
 2-(2-(Difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propan-1-amina;
 10 3-Ciclopropil-2-metil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina;
 3-Ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina;
 3-(1-Fluorociclopropil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)propan-1-amina;



2-(4-Clorofenil)-2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)acetoniitrilo:

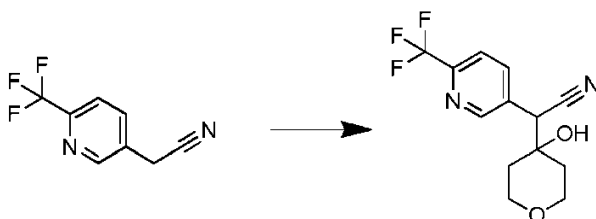
- 15 Se añadió sodio (152 mg, 6,6 mmol) a EtOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió 2-(4-clorofenil)acetoniitrilo (500 mg, 3,3 mmol) a la solución, una vez que se hubo disuelto todo el sodio, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h. A la mezcla resultante se añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (330 mg, 3,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se separó el disolvente. Se añadió agua al residuo y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La solución orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía rápida en columna (éter de petróleo: EtOAc = 10:1) para dar el compuesto 2-(4-clorofenil)-2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)acetoniitrilo (300 mg) que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20



2-(4-Clorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina:

- 25 Una mezcla de 2-(4-clorofenil)-2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)acetoniitrilo (200 mg, 0,85 mmol) y NH₃.H₂O (2 mL) en MeOH (30 mL) se hidrogenó con Ni Raney (500 mg) bajo H₂ (344,8 KPa) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar 2-(4-clorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (190 mg, 93 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,39-7,29 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,61-2,49 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,49-1,31 (m, 1H), 1,29-1,10 (m, 2H).
- 30 Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

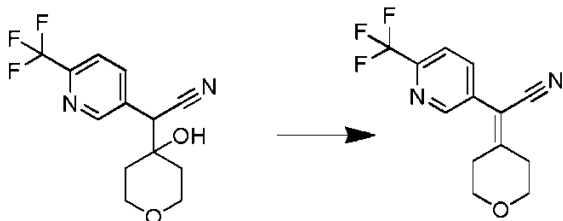
- 2-(2-Metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina;
 2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina;



5 2-(4-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetonitrilo: Se disolvió 2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetonitrilo (260 mg, 1,4 mmol) en THF (3 mL, 30 mmol) bajo Ar y se enfrió a -78°C . Se añadió una solución 0,6 M de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio en tolueno (3,49 mL) gota a gota. Después de agitación a -78°C durante 4 horas se dejó que la reacción alcanzara -50°C durante 30 minutos. Después se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,189 mL, 2,10 mmol) gota a gota a -60°C y se mantuvo la reacción a esta temperatura durante 45 minutos. Se añadió a la reacción NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por

10 cromatografía rápida para dar 2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetonitrilo (189 mg, 0,660 mmol, 47 %).

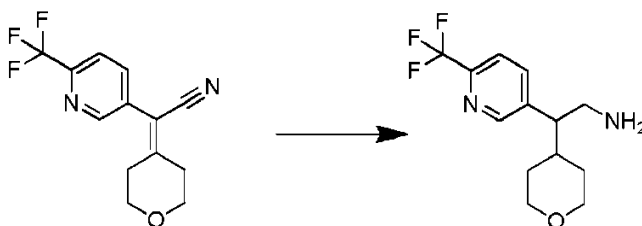
^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,72 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 1H), 3,44 (td, $J = 11,7, 2,3$ Hz, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 2H), 1,04 (dd, $J = 13,4, 2,3$ Hz, 1H).



15 2-(Dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetonitrilo:

Se disolvió (4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetonitrilo (1,15 g, 4,02 mmol) en cloruro de tionilo (50 mL, 600 mmol). Se añadió una gota de DMF y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía rápida para dar 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetonitrilo (1,04 g, 3,9 mmol, 95 %).

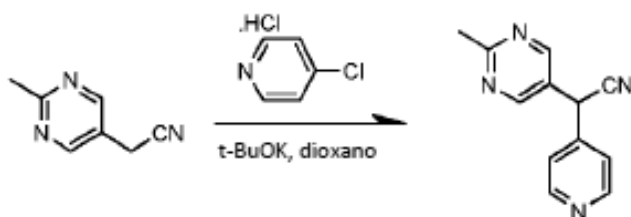
20 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,1, 2,2, 0,5$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz, 1H), 3,93 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H).



25 2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina:

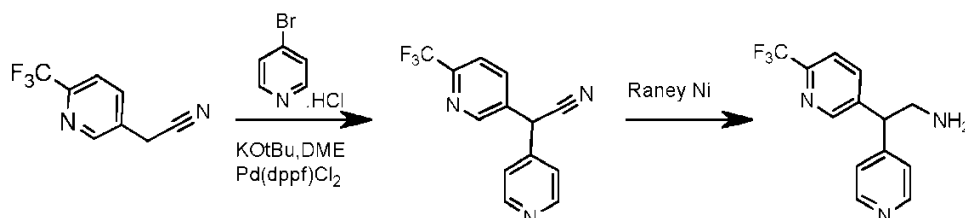
Se disolvió 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetonitrilo (1,04 g, 3,88 mmol) en metanol (50 mL) y se añadió NH_3 7 M en metanol (20 mL). Se purgó la solución con Ar. Se añadió níquel Raney (0,033 g, 0,39 mmol) y se hidrogenó la mezcla en un Aparato de Parr a temperatura ambiente durante 4 horas. Después se filtró a través de un lecho de celita y se concentró a vacío. El producto crudo se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (m/z) 275,2 (MH^+), t_R (minutos, Método E) = 0,33.



2-(2-Metilpirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)acetonitrilo:

5 Una solución de 2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo (1,0 g, 7,51 mmol) e hidrocloreto de 4-cloropiridina (1,13 g, 7,51) en dioxano (20 mL) en un matraz seco se desgasificó y se llenó con nitrógeno. Se añadió t-BuOK (18,8 mL, 1 M en THF). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 4 h y se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó mediante NH₄Cl acuoso saturado enfriado (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3× 10 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (3× 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH: EtOAc = 1:10) para dar 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)acetonitrilo (700 mg, crudo).



10

2-(Piridin-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetonitrilo:

15 Se cargó un matraz seco con 2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetonitrilo (1,0 g, 5,38 mmol) en DME (20 mL). Se desgasificó la mezcla y se llenó con N₂, después se añadieron t-BuOK (30 mL, 30 mmol, 1 M en THF), hidrocloreto de 4-bromopiridina (2,1 g, 10,7 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (39,6 mg, 0,538 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NH₄Cl saturado acuoso (15 mL) y se extrajo la solución con EtOAc (3 × 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo=4:1) para dar 2-(piridin-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetonitrilo (360 mg, rendimiento: 25,7 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,26 (s, 1H).

20

2-(Piridin-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina:

25 Una mezcla de 2-(piridin-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetonitrilo (360 mg, 1,36 mmol) y NH₃·H₂O (2 mL) en MeOH (30 mL) se hidrogenó con Ni Raney (700 mg) bajo H₂ (344,8 KPa) durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar 2-(piridin-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina (300 mg), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

2-(Piridin-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina;

2-Fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina;

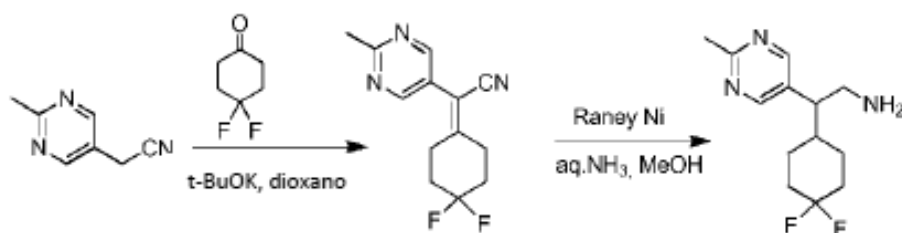
2-(2-Metilpirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)etanamina;

30

2-(4-Fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina;

2-(4-Fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)etanamina;

2-Fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina;



2-(4,4-Difluorociclohexiliden)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetoniitrilo:

5 A una solución de 2-(2-metilpirimidin-5-il)acetoniitrilo (1 g, 7,52 mmol) y 4,4-difluorociclohexanona (1,1 g, 8,27 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se añadió t-BuOK (0,8 g, 8,27 mmol) en dos porciones. Una vez que se completó la adición, se calentó la reacción a 60 °C y se agitó durante la noche. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se sofocó mediante solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó por
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=4:1~2:1) para obtener 2-(4,4-difluorociclohexiliden)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetoniitrilo (440 mg, rendimiento: 23,5 %). ¹H NMR (CDCl₃ Varian 400 MHz): δ 8,61 (s, 2H), 2,97 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,55 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H).

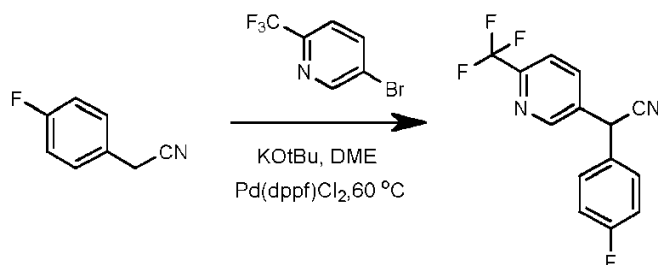
2-(4,4-Difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina:

15 Se desgasificó una mezcla de 2-(4,4-difluorociclohexiliden)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetoniitrilo (290 mg, 0,57 mmol), Ni Raney (1,5 g), NH₃·H₂O (2 mL) en MeOH (30 mL) y se purgó con nitrógeno y H₂ cada 3 veces. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo H₂ (344,8 KPa) durante 4 h. La mezcla resultante se filtró a través de celita. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (280 mg, cruda), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

2-(4,4-Difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina;

20



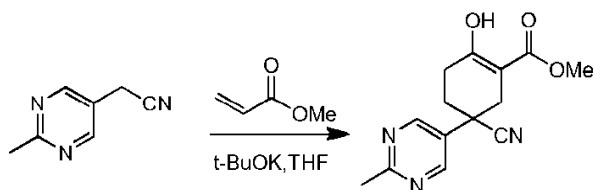
2-(4-Fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetoniitrilo:

25 Se desgasificó una solución de 2-(4-fluorofenil)acetoniitrilo (2 g, 14,8 mmol) en DME (50 mL). Se añadió KOtBu (6,63 g, 59,2 mmol) en porciones. Una vez terminada la adición, se agitó la mezcla durante 5 min a temperatura ambiente y se formó una suspensión de color marrón. Se añadió entonces 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (6,69 g, 29,6 mmol) seguido por Pd(dppf)Cl₂ (1,35 g, 1,48 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó por NH₄Cl acuoso hasta pH = 5~6. Se extrajo la mezcla con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por Combiflash (éter de petróleo/EtOAc=15:1) para dar 2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetoniitrilo (18 g, ~70 % de pureza +350 mg, puro, rendimiento: 51,8 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) δ 8,98 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 5,26 (s, 1H).
30

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

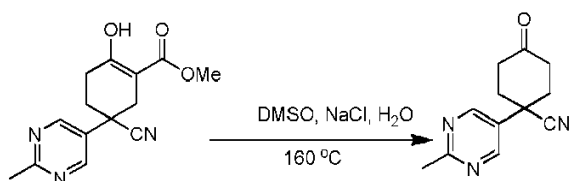
2-(4-Fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)acetoniitrilo;

2-Fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetoniitrilo;



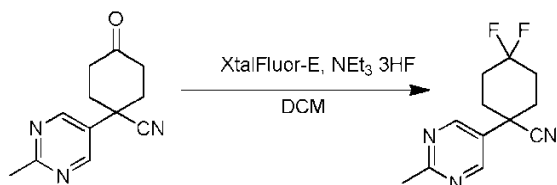
5-Ciano-2-hidroxi-5-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo:

5 A una solución de 2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo (4 g, 0,03 amol) y acrilato de metilo (5,69 g, 0,066 mol) en THF (60 mL) se añadió t-BuOK (93 mL, 0,093 mol, 1 M en THF) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se sofocó por NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3×150 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 5-ciano-2-hidroxi-5-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo (5,5 g), que se utilizó en la siguiente etapa directamente.



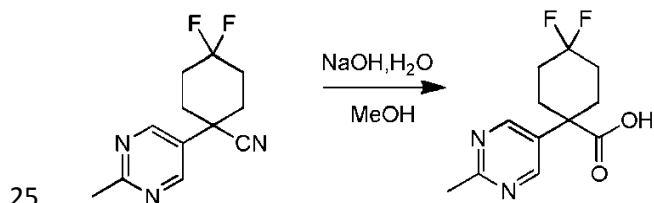
1-(2-Metilpirimidin-5-il)-4-oxociclohexanocarbonitrilo:

10 Una solución de 5-ciano-2-hidroxi-5-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo (6,2 g, 0,023 mol), NaCl (1,46 g, 0,025 mol) y H₂O (1,24 mL, 0,069 mol) en DMSO (50 mL) se calentó a 160 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la reacción y se extrajo con EtOAc (6×100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (EtOAc:éter de petróleo = 1:3~3:2) para dar 1-(2-metilpirimidin-5-il)-4-oxociclohexanocarbonitrilo (2 g, rendimiento: 41 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,80 (s, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 1H).



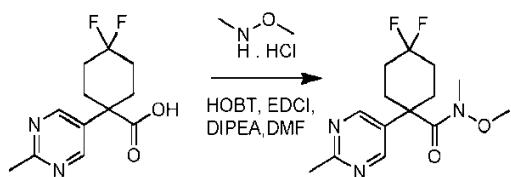
4,4-Difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexanocarbonitrilo:

20 Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una solución de 1-(2-metilpirimidin-5-il)-4-oxociclohexanocarbonitrilo (2,0 g, 9,3 mmol), XtalFluor-E (4,69 g, 20,47 mmol) y Et₃N·3HF (4,79 g, 29,76 mmol) en DCM (40 mL). La mezcla de reacción se sofocó por NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM (3×50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna para dar 4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexanocarbonitrilo (1,2 g, rendimiento: 54 %), que no era puro y que se usó directamente en la siguiente etapa.

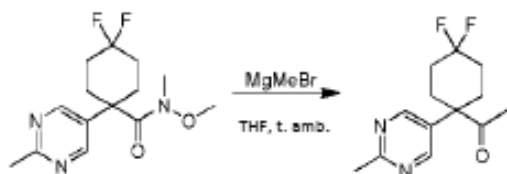


Ácido 4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexanocarboxílico:

30 A una mezcla de 4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexanocarbonitrilo (1,2 g, 5,1 mmol) en MeOH/H₂O (20 mL, 1:1), se añadió NaOH (612 mg, 15,3 mmol) y se calentó 100 °C durante la noche. Se eliminó el MeOH a vacío. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3×30 mL) y se desechó la capa orgánica. Se ajustó el pH de la capa acuosa a 3~4 con HCl 3 N y se extrajo con EtOAc (3×30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el ácido 4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexanocarboxílico (1,2 g, rendimiento: 92 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,81 (s, 2H), 2,80-2,60 (m, 5H), 2,20-2,00 (m, 6H).

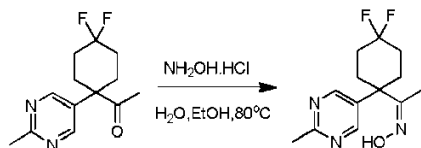


- 5 4,4-Difluoro-N-metoxi-N-metil-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexanocarboxamida: Se agitó a temperatura ambiente una solución de ácido 4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexanocarboxílico (1,2 g, 4,68 mmol), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (456 mg, 4,68 mmol), HOBt (759,33 mg, 5,62 mmol), EDCI.HCl (1,08 g, 5,62 mmol) y DIPEA (3,23 mL, 18,73 mmol) en DMF (20 mL). Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3×50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 4,4-difluoro-N-metoxi-N-metil-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexanocarboxamida (380 mg), que se utilizó en la siguiente etapa directamente. Se reciclaron aproximadamente 0,9 g de ácido 4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexanocarboxílico.



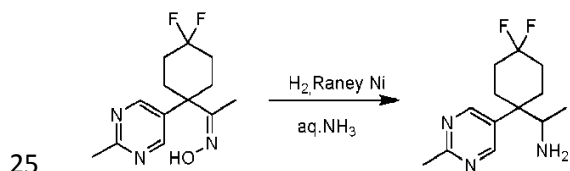
- 10 1-(4,4-Difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil)etanona:

- 15 A una solución de 4,4-difluoro-N-metoxi-N-metil-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexanocarboxamida (700 mg, 2,34 mmol) en THF (20 mL) se añadió MeMgBr (11,7 mL, 35,12 mmol, 3 M en Et₂O) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se sofocó la mezcla de reacción por NH₄Cl saturado a 0 °C y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía rápida (EtOAc:éter de petróleo = 1:3~3:2) para dar 1-(4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil)etanona (350 mg, rendimiento: 59 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,58 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,20-1,85 (m, 9H).



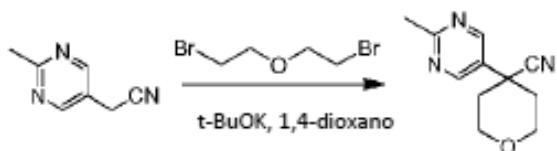
- (Z)-1-(4,4-Difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil)etanona oxima:

- 20 Se calentó a 80 °C durante la noche una mezcla de 1-(4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil)etanona (350 mg, 1,38 mmol), NH₂OH.HCl (143,7 mg, 2,07 mmol) y NaOH (165,6 mg, 4,14 mmol) en EtOH/H₂O (16 mL, 1:1). Se eliminó el EtOH. Se extrajo el residuo con EtOAc (2×20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar la (Z)-1-(4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil)etanona oxima (320 mg), que se utilizó en la siguiente etapa directamente.



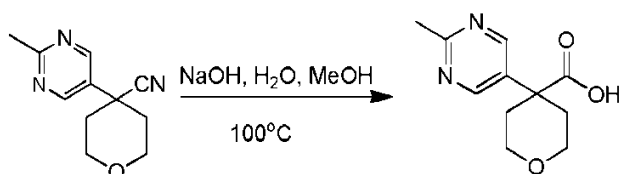
- 1-(4,4-Difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil)etanamina:

- 30 Se hidrogenó una mezcla de (Z)-1-(4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil)etanona oxima (320 mg, 1,19 mmol) y NH₃ acuoso (2 mL) con Ni Raney (300 mg) bajo H₂ (344,8 KPa) durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 1-(4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil)etanamina (300 mg), que se utilizó en la siguiente etapa directamente.



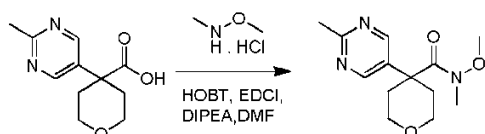
4-(2-Metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo:

5 A una solución de 2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo (4 g, 0,03 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (7,66 g, 0,033 mol) en 1,4-dioxano (60 mL) se añadió t-BuOK (66 mL, 0,066 mol, 1 M en THF) y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con NH₄Cl saturado. Se eliminó el 1,4-dioxano a presión reducida. El residuo de la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3×150 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo (5,5 g, rendimiento: 90,5 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,75 (s, 2H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 4H).



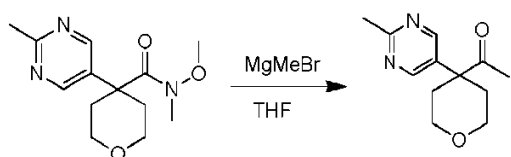
10 Ácido 4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico:

15 Se añadió NaOH (3,25 g, 0,081 mol) a una mezcla de 4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo (5,5 g, 0,027 mol) en MeOH/H₂O (60 mL, 1:1) y se calentó a 100 °C durante la noche. Se eliminó el MeOH a vacío. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2×30 mL) y se desechó la capa orgánica. Se ajustó el pH de la capa acuosa a 2~3 con HCl 3 N y se extrajo con EtOAc (6×50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el ácido 4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico (4,0 g, rendimiento: 67 %). ¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 13,04 (br, 1H), 8,71 (s, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H).



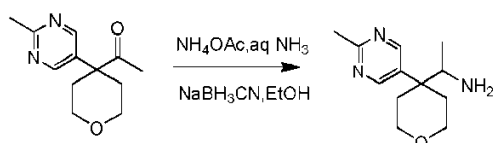
N-Metoxi-N-metil-4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida:

20 Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una solución de ácido 4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico (4,0 g, 18,02 mmol), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (2,1 g, 21,6 mmol), HOBT (2,92 g, 21,6 mmol), EDCI.HCl (4,15 g, 21,62 mmol) y DIPEA (15,6 mL, 90,1 mmol) en DMF (50 mL). Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3×200 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía rápida en columna (EtOAc:éter de petróleo = 1: 1) para dar la N-metoxi-N-metil-4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida (3,0 g, rendimiento: 63 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,55 (s, 2H), 3,90-3,75 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H).



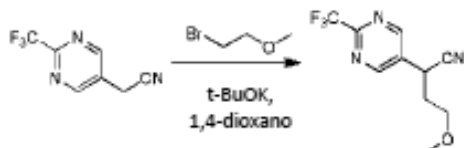
1-(4-(2-Metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona:

30 A una solución de N-metoxi-N-metil-4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida (1,0 g, 3,0 mmol, 80 % pureza en LC-MS) en THF (10 mL) se añadió MeMgBr (7,05 mL, 21,1 mmol, 3 M en Et₂O) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se sofocó la mezcla de reacción por NH₄Cl saturado a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3×50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía rápida en columna (EtOAc:éter de petróleo = 1: 1) para dar la 1-(4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona (0,3 g, rendimiento: 69,3 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,58 (s, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,02 (s, 3H).



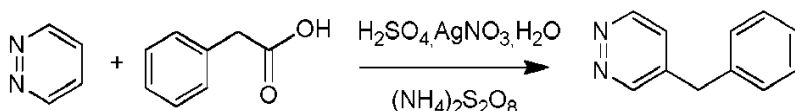
1-(4-(2-Metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina:

- A una mezcla de 1-(4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona (300 mg, 1,35 mmol), NH_4OAc saturado en EtOH (15 mL) y NH_3 acuoso (5 mL) se añadió NaCNBH_3 (255 mg, 4,05 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. Se eliminó el EtOH. Se extrajo el residuo con EtOAc (5×10 mL) y se despreció la capa orgánica. El sólido precipitado se recogió por filtración de la capa acuosa después de 16 horas para dar 1-(4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina (100 mg, rendimiento: 33,3 %). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 400 MHz): δ 8,67 (s, 2H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 0,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).



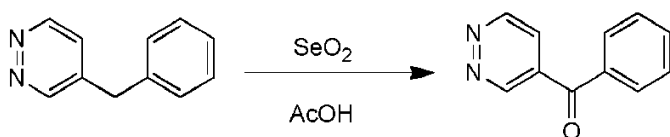
4-Metoxi-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)butanonitrilo:

- Se desgasificó una solución de 2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)acetonitrilo (500 mg, 2,67 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (419 mg, 2,81 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se añadió t-BuOK (2,81 mL, 2,81 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó por NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3×10 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna (EtOAc:éter de petróleo = 1:10) para dar 4-metoxi-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)butanonitrilo (100 mg, rendimiento: 15 %, 85 % pureza en LCMS, $[\text{M}+\text{H}] = 246$).



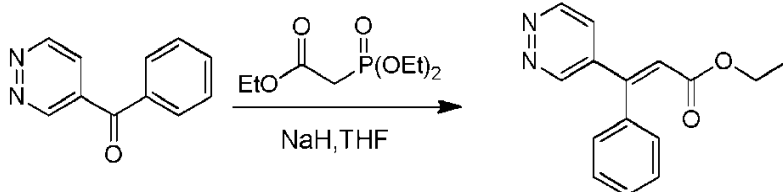
4-Bencilpiridazina:

- Se calentó a 60-70 °C con agitación una solución de piridazina (2,2 g, 27,5 mmol) y ácido 2-fenilacético (18,7 g, 137,5 mmol), AgNO_3 (1,4 g, 8,25 mmol) en H_2SO_4 2 N (27,7 mL), después, se añadió en 20 minutos una solución de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (18,6 g, 82,5 mmol) en 80 mL de agua. Después de calentar a 70-90 °C durante 1,5 horas, se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (2 x 100 mL), las capas orgánicas reunidas se lavaron con H_2SO_4 2 N (3 x 70 mL), después, la capa acuosa reunida se alcalinizó con NaOH al 50 % y se extrajo con DCM (3 x 80 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) para obtener 4-bencilpiridazina (1,0 g, rendimiento: 22 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 9,09 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,0 (s, 2H).



Fenil(piridazin-4-il)metanona:

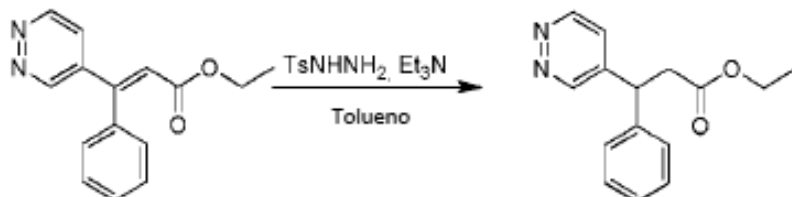
- Se añadió gota a gota una solución de 4-bencilpiridazina (1,0 g, 5,9 mmol) en AcOH (28 mL) a una suspensión en agitación de SeO_2 (3,2 g, 29,5 mmol) en AcOH (28 mL), la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1 h. La TLC demostró que el material de partida había desaparecido, entonces se filtró la solución de reacción, se concentró el filtrado a presión reducida, y se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado para ajustar el PH = 9-10, después, se extrajo con DCM (50 mL x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener la fenil(piridazin-4-il)metanona (1,0 g, rendimiento: 91 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 9,50-9,45 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,78-7,74 (dd, $J = 5,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,57 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).



(E)-3-Fenil-3-(piridazin-4-il)acrilato de etilo:

A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (1,46 g, 7,93 mmol) en THF (40 mL) se añadió NaH (476 mg, 11,9 mmol) en porciones a 0 °C, se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 20 minutos, después, se añadió la fenil(piridazin-4-il)metanona en porciones y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 horas. Cuando la LC-MS mostró que se detectaba la señal MS del producto deseado, entonces, se añadió a la solución de reacción NH₄Cl acuoso saturado a 0 °C, después, se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL), las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) para obtener (E)-3-fenil-3-(piridazin-4-il)acrilato de etilo (1,68 g, rendimiento: 83,2 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 9,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,47-7,32 (m, 4H), 7,30-7,20 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,95 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

10

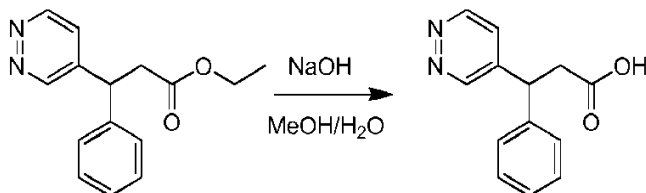


3-Fenil-3-(piridazin-4-il)propanoato de etilo:

15

A una solución de (E)-3-fenil-3-(piridazin-4-il)acrilato de etilo (1,8 g, 7,09 mmol) en PhMe (40 mL), se añadieron TsNHNH₂ (2,64 g, 14,2 mmol) y Et₃N (2,15 g, 21,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. Se siguió la reacción por TLC, cuando la TLC mostró la aparición del producto deseado, entonces, se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió H₂O y se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL), las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 3:2) para obtener 3-fenil-3-(piridazin-4-il)propanoato de etilo (1,20 g, rendimiento: 66 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 9,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,40-7,24 (m, 4H), 7,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

20

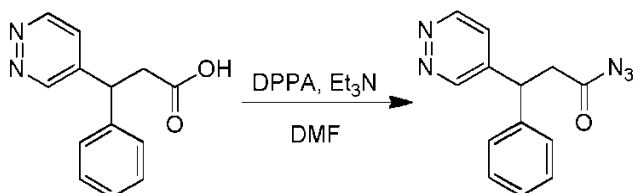


Ácido 3-fenil-3-(piridazin-4-il)propanoico:

25

A una solución de 3-fenil-3-(piridazin-4-il)propanoato de etilo (1,0 g, 3,9 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió NaOH 2 N (6 mL, 11,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el MeOH a presión reducida y se ajustó el pH a 4-5 con HCl acuoso (2 N), se extrajo con AcOEt (6 x 100 mL), la capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el ácido 3-fenil-3-(piridazin-4-il)propanoico (750 mg, rendimiento: 84 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 9,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 9,09 (dd, *J* = 4,0, 1,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 4,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H).

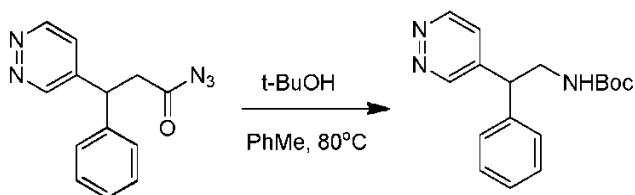
30



3-Fenil-3-(piridazin-4-il)propanoil azida:

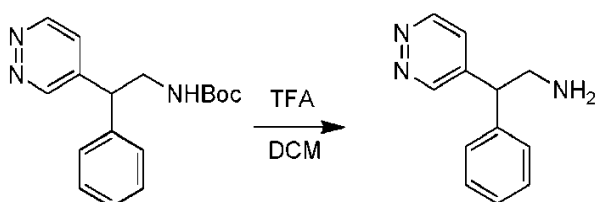
35

A una solución de ácido 3-fenil-3-(piridazin-4-il)propanoico (570 mg, 2,5 mmol) en DMF (30 mL) se añadió Et₃N (505 mg, 5,0 mmol), seguido por DPPA (722 mg, 2,6 mmol) en porciones a 0 °C, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó la reacción con agua, se extrajo con AcOEt (3 x 40 mL), la capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener la 3-fenil-3-(piridazin-4-il)propanoil azida (cruda 650 mg), que se utilizó en la siguiente etapa directamente.



(2-Fenil-2-(piridazin-4-il)etil)carbamato de terc-butilo:

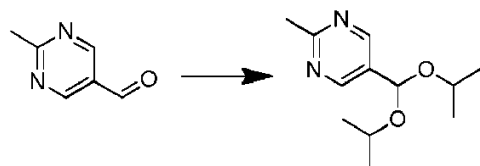
5 Se agitó a 80 °C durante la noche una solución de 3-fenil-3-(piridazin-4-il)propanoil azida (650 mg, 2,57 mmol) en t-BuOH (3 mL) y PhMe (10 mL). La reacción fue seguida por LC-MS, cuando la LC-MS indicó que se había formado el producto deseado, entonces, se separó el disolvente a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 3:2~1:2) para obtener el (2-fenil-2-(piridazin-4-il)etil)carbamato de terc-butilo (200 mg, rendimiento: 26 %). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 9,12-9,07 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 4H), 7,23-7,18 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,30-4,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).



10

2-Fenil-2-(piridazin-4-il)etanamina:

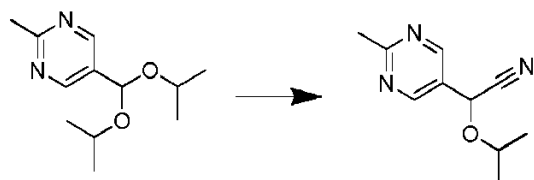
15 Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas una solución de (2-fenil-2-(piridazin-4-il)etil)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,40 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (2 mL). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo Na₂CO₃ acuoso saturado para ajustar el pH = 9-10, después, se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL), la capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener la 2-fenil-2-(piridazin-4-il)etanamina (cruda 80 mg), que se utilizó en la siguiente etapa directamente.



5-(Diisopropoximetil)-2-metilpirimidina:

20 A una mezcla de 2-metilpirimidin-5-carbaldehido (1,0 g, 8,2 mmol) y triisopropoximetano (2,3 g, 12 mmol) en isopropanol (15 mL) se añadió ácido metanosulfónico (0,079 g, 0,053 mL, 0,819 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadió carbonato de potasio (1,132 g, 8,19 mmol) y se filtró la mezcla y se concentró la solución a vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía rápida para dar 5-(diisopropoximetil)-2-metilpirimidina (536 mg, 29 %).

25 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,93 (dt, J = 12,3, 6,1 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,21 (dd, J = 14,8, 6,1 Hz, 12H).

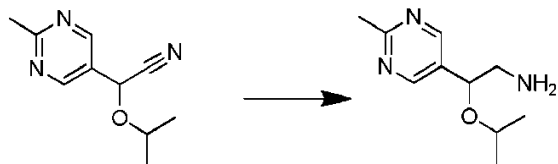


2-Isopropoxi-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo:

30 Se enfrió a 0 °C una solución de 5-diisopropoximetil-2-metil-pirimidina (335 mg, 1,49 mmol) en DCM (5 mL, 80 mmol). Se añadieron diyoduro de zinc (47,7 mg, 0,149 mmol) y TMSCN (219 μL, 1,64 mmol) y se retiró el enfriamiento. Después de agitación durante 24 horas la TLC indicó que quedaba material de partida. Se añadieron TMSCN (60 μL, 0,45 mmol) y diyoduro de zinc (48 mg, 0,15 mmol) y se agitó la reacción durante 3,5 horas más. Se vertió la reacción sobre agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida 2-isopropoxi-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo (217 mg, 76 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (s, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,21 - 3,95 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,32 (dd, $J = 21,7, 6,1$ Hz, 6H).



2-Isopropoxi-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina:

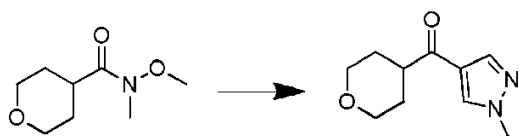
Se disolvió 2-isopropoxi-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo (169 mg, 0,884 mmol) en metanol (10 mL) y NH_3 7 M en metanol (4 mL). Se hizo burbujear argón a través de la solución durante 5 minutos. Se añadió a la reacción níquel Raney (100 mg, 1,704 mmol) y se ajustó un balón lleno de H_2 . Después de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas, la LCMS muestra solamente alrededor del 30 % de conversión y se añadió níquel Raney (100 mg, 1,70 mmol). La reacción se agitó durante otras 72 horas, después se filtró a través de un lecho de celita y se concentró a vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

10

LC-MS (m/z) 196,2 (MH^+), t_R (minutos, Método D) = 0,29.

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

15 4-Metoxi-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)butan-1-amina;



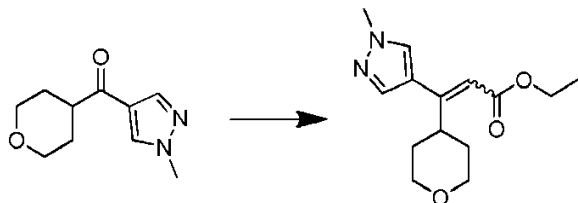
(1-Metil-1H-pirazol-4-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona:

Se enfrió a 0°C una solución de 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (0,80 g, 3,9 mmol) en THF (7,04 g, 8,00 mL, 98 mmol). Se añadió gota a gota una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio en THF (5,42 mL, 4,23 mmol, 0,78 molar) y se agitó la reacción durante $1\frac{1}{2}$ horas. Se añadió gota a gota una solución de N-metoxi-N-metiltetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida (0,733 g, 4,23 mmol) en THF (2 mL). Se retiró el enfriamiento después de 15 min y se agitó entonces la reacción durante 2 horas. Se añadió a la mezcla HCl 2 M (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3x25 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida para dar (1-metil-1H-pirazol-4-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona (220 mg, 1,13 mmol, 29,4 % de rendimiento).

20

25

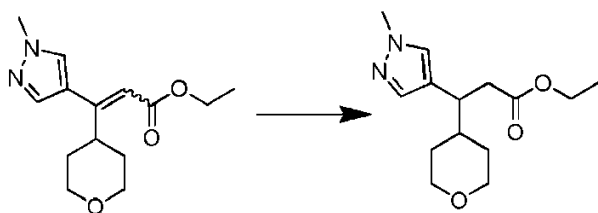
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,03 (ddd, $J = 11,4, 4,1, 2,4$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,49 (td, $J = 11,7, 2,3$ Hz, 2H), 3,06 (tt, $J = 11,3, 3,8$ Hz, 1H), 1,86 (dtd, $J = 13,8, 11,7, 4,4$ Hz, 2H), 1,72 (ddd, $J = 13,4, 3,7, 2,0$ Hz, 2H).



3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilato de etilo:

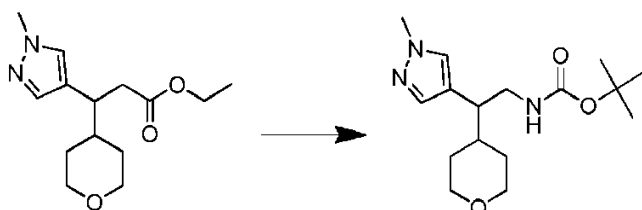
Se suspendió hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) (96 mg, 2,41 mmol, 60 %) en THF (2 mL) bajo argón. Se añadió gota a gota a la mezcla durante un periodo de 30 min fosfonoacetato de trietilo (492 mg, 0,435 mL, 2,19 mmol) y después se agitó la reacción durante 60 minutos. Se añadió gota a gota (1-metil-1H-pirazol-4-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona (213 mg, 1,097 mmol) en THF (2,0 mL). Se agitó la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se calentó durante 22 horas a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. Se vertió la reacción en H_2O (25 mL) y se extrajo con AcOEt (3x25 mL), las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35



3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoato de etilo:

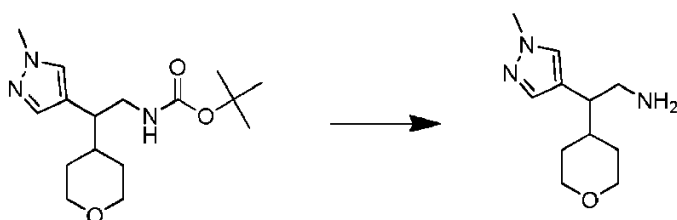
- 5 Se disolvió en metanol (10 mL) 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilato de etilo (205 mg, 0,78 mmol) y se hizo burbujear argón a través de la solución durante 5 minutos. Se añadió a la solución Pd al 10 %/C (41 mg) y se ajustó al matraz un balón que contenía hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se separó el catalizador por filtración a través de un lecho de celita. Se concentró la solución a vacío. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción.



(2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de terc-butilo:

- 10 Se disolvió 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoato de etilo (207 mg, 0,777 mmol) en THF (5 mL). Se añadió a temperatura ambiente trimetilsilanol, solución de sal de sodio en THF (0,855 mL, 0,855 mmol, 1 molar). Se agitó la mezcla durante 3 días y se concentró a vacío. La LCMS demostró una conversión solamente parcial. Se añadió trimetilsilanol, solución de sal de sodio en THF (10 mL, 10,00 mmol, 1 molar) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió a la reacción HCl 2 M en solución en THF (20 mL) y se agitó durante 30 minutos. Se filtró entonces la mezcla a través de un lecho de celita y se concentró a vacío. La sal del ácido carboxílico cruda se suspendió en terc-butanol (5 mL). Se añadieron trietilamina (0,189 g, 0,260 mL, 1,865 mmol) y difenilfosforil azida (0,280 g, 0,219 mL, 1,017 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se vertió sobre H₂O (15 mL) y se extrajo con AcOEt (3x15 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida.
- 15
- 20

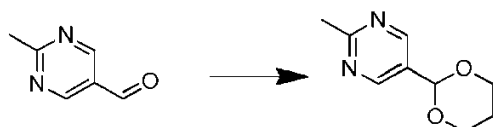
LC-MS (m/z) 310,2 (MH⁺), t_R (minutos, Método D) = 0,62.



2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina:

- 25 Se disolvió en DCM (5 mL) (2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de terc-butilo (49 mg, 0,132 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (740 mg, 0,5 mL, 6,49 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min tras lo cual se retiró el enfriamiento y se agitó la mezcla durante 30 minutos más.

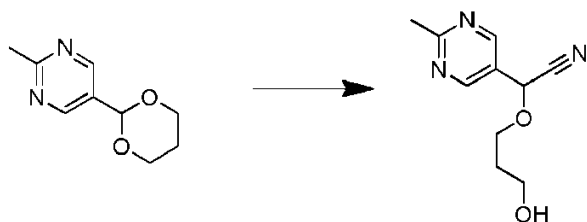
Se concentró a vacío para dar la amina cruda como la sal del ácido trifluoroacético.



5-(1,3-Dioxan-2-il)-2-metilpirimidina:

- 30 A una solución de 2-metilpirimidin-5-carbaldehído (0,808 g, 6,62 mmol) y propano-1,3-diol (1,01 g, 0,868 mL, 13,2 mmol) en tolueno (7,6 mL) y THF (1,9 mL) se añadió ácido p-toluenosulfónico (11 mg, 0,066 mmol). Se calentó la reacción a 65 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre H₂O (50 mL) y se extrajo con

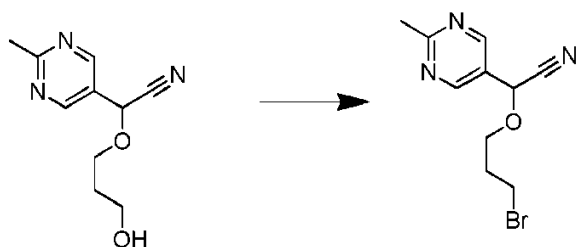
AcOEt (3x50 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar 5-(1,3-dioxan-2-il)-2-metilpirimidina (620 mg, 3,44 mmol, 52 %) utilizada en la siguiente etapa sin purificación adicional.



5 2-(3-Hidroxipropoxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo:

Se añadió yoduro de zinc (124 mg, 0,39 mmol) a una solución enfriada en hielo de 5-(1,3-dioxan-2-il)-2-metilpirimidina (140 mg, 0,78 mmol) en DCM (5,0 mL). Se añadió gota a gota cianuro de trimetilsililo (116 mg, 0,155 mL, 1,17 mmol) durante un período de 10 minutos. Se retiró el enfriamiento y la reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL), las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

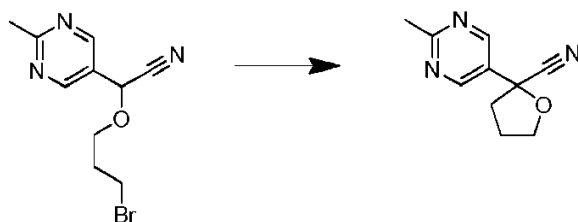
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,00 (dt, J = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 3,82 (dt, J = 8,9, 6,1 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,95 (p, J = 6,0 Hz, 2H).



15 2-(3-Bromopropoxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo:

Se enfrió a 0 °C una solución de 2-(3-hidroxipropoxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo (54 mg, 0,26 mmol) y CBr₄ (259 mg, 0,782 mmol) en DCM (3 mL). Se añadió gota a gota trifetilfosfina (205 mg, 0,782 mmol) en DCM (1 mL) durante un período de 5 minutos. Se agitó la reacción durante 2 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla Et₂O (5 mL) y la solución turbia se filtró a través de un lecho de celita. La solución resultante se concentró a vacío y se purificó por cromatografía rápida para dar 2-(3-bromopropoxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo.

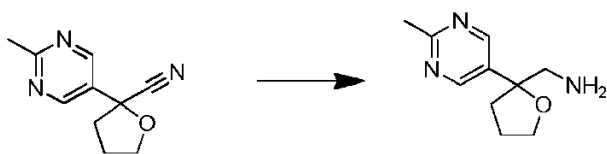
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,47 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 2H).



25 2-(2-Metilpirimidin-5-il)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo:

Se enfrió a -78 °C una solución de 2-(3-bromopropoxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo (24 mg, 0,089 mmol) en THF (3 mL). Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amidiuro de litio en THF (141 µL, 0,141 mmol, 1 molar) y se agitó la mezcla durante 1 hora a -78 °C. Se añadió a la mezcla de reacción NH₄Cl acuoso saturado (10 mL) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3x15 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

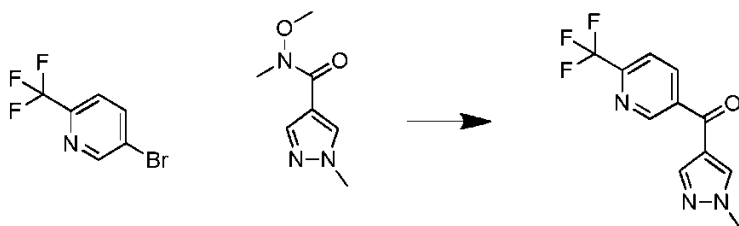
LC-MS (m/z) 190,1 (MH⁺), t_R (minutos, Método D) = 0,38.



(2-(2-Metilpirimidin-5-il)tetrahidrofuran-2-il)metanamina:

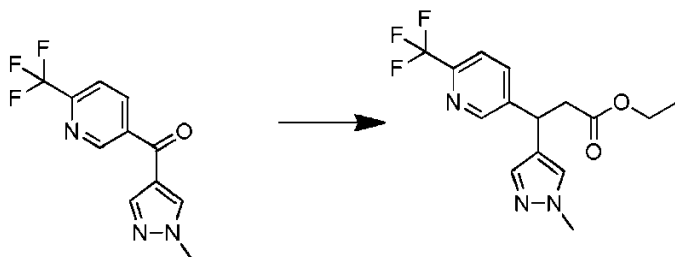
- 5 Se disolvió 2-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (18 mg, 0,095 mmol) en MeOH (5 mL) y NH₃ 7 M en MeOH (1 mL). Se hizo burbujear argón a través de la solución. Se añadió níquel Raney (6 mg, 0,1 mmol) y se ajustó al matraz un balón de H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 1½ horas. Se filtró la reacción a través de un lecho de celita y se concentró a vacío. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (m/z) 194,0 (MH⁺), t_R (minutos, Método D) = 0,17.



(1-Metil-1H-pirazol-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona:

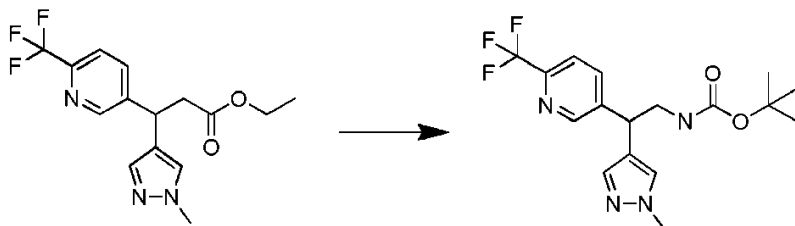
- 10 Se enfrió a -18 °C una solución de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (3,80 g, 16,82 mmol) en THF (24 mL). Se añadió gota a gota durante un periodo de 30 minutos una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio en THF (17,97 mL, 14,02 mmol, 0,78 molar). Se enfrió entonces la reacción a -78 °C y se mantuvo así durante 1½ horas. Se dejó que la reacción alcanzara -3 °C antes de ser enfriada a -10 °C. Se añadió gota a gota una solución de N-metoxi-N,1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (2,372 g, 14,02 mmol) en THF (8 mL) durante un periodo de 5 minutos. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente una solución de HCl 2 M (150 mL). La mezcla cruda se extrajo con AcOEt (3x150 mL), las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar (1-metil-1H-pirazol-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona 1,22 g (34 %) como un sólido amarillo claro.
- 20 ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (ddd, J = 8,0, 2,1, 0,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). LC-MS (m/z) 256,0 (MH⁺), t_R (minutos, Método D) = 0,54.



3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de etilo:

- 25 Se añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (2,1 g, 1,9 mL, 9,4 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (0,41 g, 10,3 mmol, al 60 %) en THF (10 mL). Se agitó la mezcla durante 1½ horas y después se añadió gota a gota una solución de (1-metil-1H-pirazol-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (1,2 g, 4,7 mmol) en THF (10 mL). Se agitó la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y después se calentó a 65 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió sobre H₂O (25 mL), se extrajo con EA (3x25 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío.
- 30 Se añadieron al producto crudo MeOH (20 mL) y Pd al 10 %/C (0,500 g) y se purgó la mezcla con argón durante 5 min y después se ajustó un balón que contenía H₂. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche se observó por TLC que la conversión era completa. Se filtró la reacción a través de celita, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía rápida para dar 1,15 g (75 %) de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de etilo.
- 35 ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,97 (qd, J = 7,1, 0,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

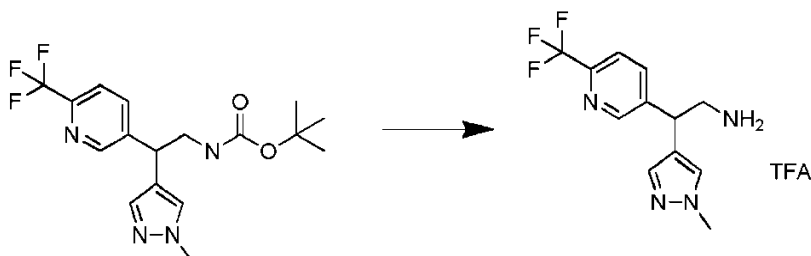
LC-MS (m/z) 328,0 (MH⁺), t_R (minutos, Método E) = 0,60.



(2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)carbamato de terc-butilo:

- 5 Se mezcló 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3 -il)propanoato de etilo (1,15 g, 3,51 mmol) con trimetilsilanol, solución de sal de sodio en THF (30 mL, 30,0 mmol, 1 molar) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió trimetilsilanol, solución de sal de sodio en THF (30 mL, 30,0 mmol, 1 molar) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, la LCMS mostró una conversión incompleta y se calentó la reacción a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió HCl en Et₂O (48,0 g, 40 mL, 80 mmol, 2 molar) y después de 10 min se concentró la mezcla a vacío. La mezcla de reacción cruda se suspendió entonces en THF seco (150 mL) y se separó el sólido por filtración. Se concentró la fase líquida a vacío y se utilizó
- 10 en la siguiente etapa sin purificación. Se añadieron ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoico (0,531 g, 1,774 mmol) disuelto en terc-butanol (10 mL, TEA (0,395 g, 0,544 mL, 3,90 mmol) y difenilfosforil azida (0,59 g, 0,46 mL, 2,1 mmol). Se calentó a 80 °C durante 29 horas. Se vertió la reacción sobre H₂O (50 mL) y se extrajo con EA (3x50 mL), las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía rápida para dar 49 mg (7 %) de (2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)carbamato de terc-butilo.
- 15

LC-MS (m/z) 371,2 (MH⁺), t_R (minutos, Método E) = 0,67.



2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina

- 20 Se disolvió (2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)carbamato de terc-butilo (49 mg, 0,132 mmol) en DCM (5 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (740 mg, 0,5 mL, 6,49 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min tras lo cual se retiró el enfriamiento y se agitó la mezcla durante 30 minutos más. Se concentró a vacío para dar la amina cruda como la sal del ácido trifluoroacético.

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

- 25 2-(1-Metil-1H-pirazo1-5 -il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5 -il)etanamina;
2-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5 -il)etanamina.

C-(1-Metil-4-fenil-piperidin-4-il)-metilamina se preparó según la referencia: Diamond, J. *et al.* J. Org. Chem., 1965, 1840

C-(1-Piridin-3-il-ciclopentil)-metilamina

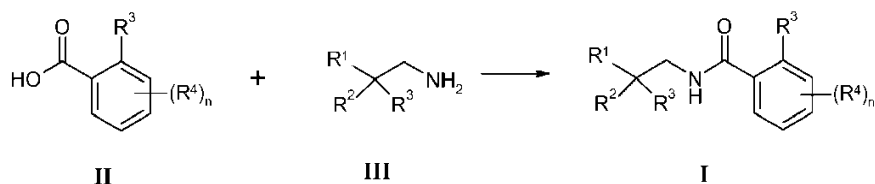
- 30 Comercialmente disponible de Chengdu Chemicals

2-(4-Cloro-fenil)-2-fenil-etilamina

Comercialmente disponible de Sigma Aldrich Chemicals

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar empleando procedimientos estándares de acoplamiento que forman enlace amida mediante la reacción de un ácido carboxílico de la fórmula II con una amina de la fórmula III.

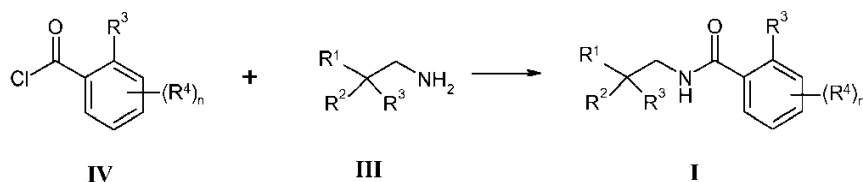
- 35 Esquema 1



Esta reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como THF o DMF, empleando reactivos de acoplamiento de péptidos ejemplificados por, pero no limitados a EDC y HOBt en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA), a una temperatura que varía de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C. Otros ejemplos no limitativos de reactivos de acoplamiento incluyen carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio como se describe por Coste *et al.* Tetrahedron Lett. (1990) 31 (2): 205. Or

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar empleando procedimientos estándares de acoplamiento que forman enlace amida mediante la reacción de un cloruro de ácido carboxílico de la fórmula IV con una amina de la fórmula III.

Esquema 2

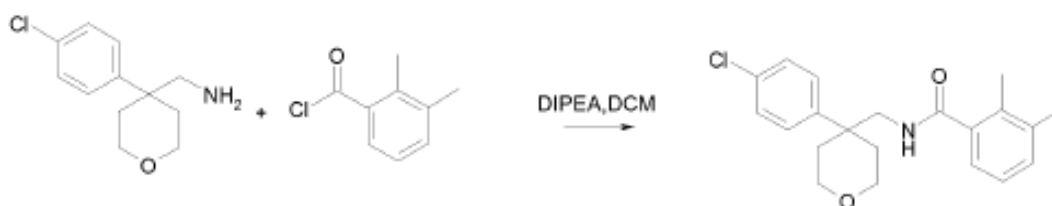


Esta reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como THF o DCM en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA), a una temperatura que varía de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C.

Preparación de compuestos.

Ejemplo 1a

2-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2,3-dimetil-benzamida

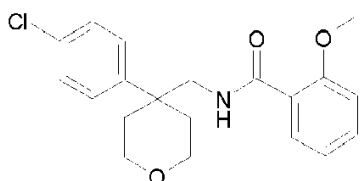


Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina (67,7 mg, 0,3 mmol), cloruro de 2,3-dimetilbenzoilo (53 mg, 0,315 mmol) y DIPEA (78 mg, 0,60 mmol) en DCM (1,5 mL). Se purificó la mezcla por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (70,5 mg, rendimiento: 66 %). ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm 7,40 - 6,98 (m, 7H), 5,35 (bs, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 - 1,92 (m, 4H). LCMS (MH⁺): m/z = 358,0, tR (minutos, Método B) = 1,03

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera similar al ejemplo 1a:

Ejemplo 1b

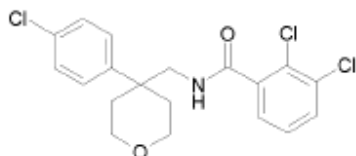
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2-metoxi-benzamida



A partir de cloruro de 2-metoxibenzoilo y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 360,0$, t_R (minutos, Método B) = 1,01

Ejemplo 1c

2,3-Dicloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-benzamida

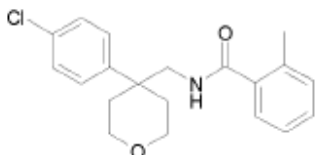


5

A partir de cloruro de 2,3-diclorobenzoilo y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 399,9$, t_R (minutos, Método B) = 1,03

Ejemplo 1d

N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2-metil-benzamida

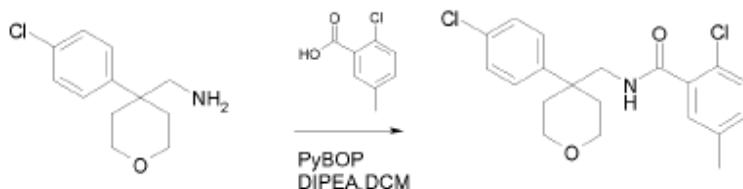


10

A partir de cloruro de 2-metilbenzoilo y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 344,0$, t_R (minutos, Método A) = 1,26

Ejemplo 2a

2-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-5-metil-benzamida



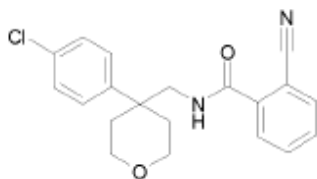
15

Una mezcla de [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina (67,7 mg, 0,3 mmol), ácido 2-cloro-5-metilbenzoico (54 mg, 0,315 mmol), PiBOP (187 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (78 mg, 0,60 mmol) en DCM (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35,5 mg, rendimiento: 31 %). LCMS (MH^+): $m/z = 378,0$, t_R (minutos, Método A) = 1,38

20 Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera similar al ejemplo 2a:

Ejemplo 2b

N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2-ciano-benzamida

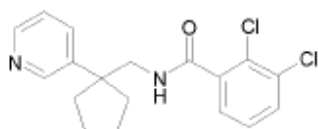


25

A partir de ácido 2-cianobenzoico y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 372,0$, t_R (minutos, Método B) = 0,96

Ejemplo 2c

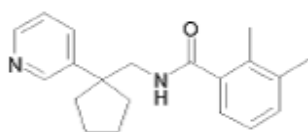
2,3-Dicloro-N-(1-piridin-3-il-ciclopentilmetil)-benzamida



- 5 A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y C-(1-piridin-3-il-ciclopentil)-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 348,9$, t_R (minutos, Método A) = 1,16

Ejemplo 2d

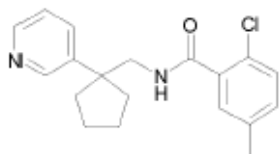
2,3-Dimetil-N-(1-piridin-3-il-ciclopentilmetil)-benzamida



- 10 A partir de ácido 2,3-dimetilbenzoico y C-(1-piridin-3-il-ciclopentil)-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 309,1$, t_R (minutos, Método A) = 1,11

Ejemplo 2e

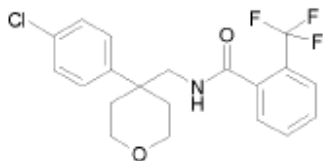
2-Cloro-5-metil-N-(1-piridin-3-il-ciclopentilmetil)-benzamida



- 15 A partir de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico y C-(1-piridin-3-il-ciclopentil)-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 329,0$, t_R (minutos, Método A) = 1,14

Ejemplo 2f

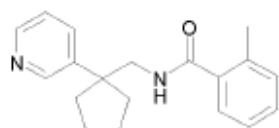
N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2-trifluorometil-benzamida



- 20 A partir de ácido 2-trifluorometilbenzoico y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 397,9$, t_R (minutos, Método B) = 1,04

Ejemplo 2g

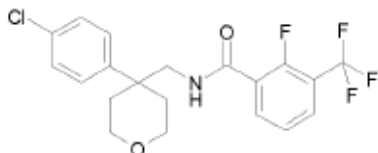
2-Metil-N-(1-piridin-3-il-ciclopentilmetil)-benzamida



A partir de ácido 2-metilbenzoico y C-(1-piridin-3-il-ciclopentil)-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 357,0, t_R (minutos, Método B) = 1,16

Ejemplo 2h

N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2-fluoro-3-trifluorometil-benzamida

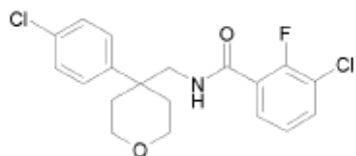


5

A partir de ácido 2-fluoro-3-trifluorometilbenzoico y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 415,9, t_R (minutos, Método B) = 1,19

Ejemplo 2i

3-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2-fluoro-benzamida

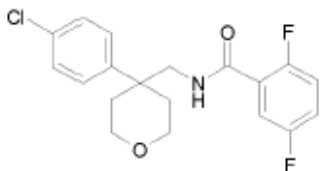


10

A partir de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 381,9, t_R (minutos, Método B) = 1,10

Ejemplo 2j

N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2,5-difluoro-benzamida

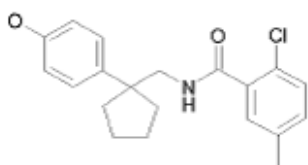


15

A partir de ácido 2,5-difluorobenzoico y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 366,0, t_R (minutos, Método B) = 1,05

Ejemplo 2k

2-Cloro-N-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-5-metil-benzamida

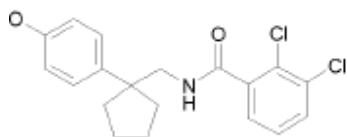


20

A partir de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico y [1-(4-metoxifenil)-ciclopentil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 358,0, t_R (minutos, Método B) = 1,13

Ejemplo 2l

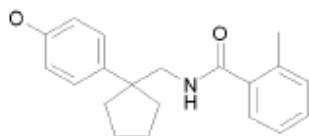
2,3-Dicloro-N-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y [1-(4-metoxifenil)-ciclopentil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 377,9$, t_R (minutos, Método B) = 1,22

Ejemplo 2m

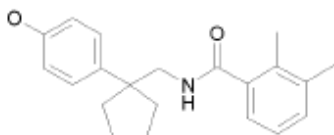
5 N-[1-(4-Metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-2-metil-benzamida



A partir de ácido 2-metilbenzoico y [1-(4-metoxifenil)-ciclopentil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 324,0$, t_R (minutos, Método B) = 1,18

Ejemplo 2n

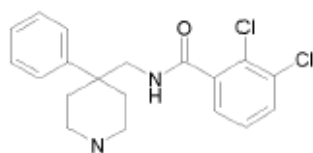
10 N-[1-(4-Metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-2,3-dimetil-benzamida



A partir de ácido 2,3-dimetilbenzoico y [1-(4-metoxifenil)-ciclopentil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 338,0$, t_R (minutos, Método B) = 1,23

Ejemplo 2o

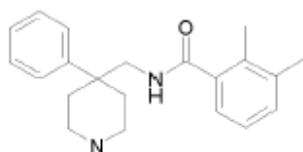
15 2,3-Dicloro-N-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y C-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-il)-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 376,9$, t_R (minutos, Método A) = 0,69

Ejemplo 2p

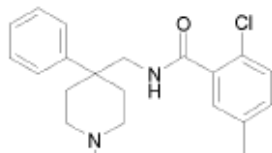
20 2,3-Dimetil-N-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida



A partir de ácido 2,3-dimetilbenzoico y C-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-il)-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 337,0$, t_R (minutos, Método A) = 0,65

Ejemplo 2q

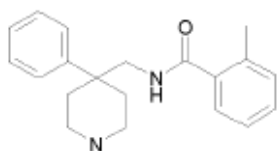
2-Cloro-5-metil-N-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida



- 5 A partir de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico y C-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-il)-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 367,0, t_R (minutos, Método A) = 0,68

Ejemplo 2r

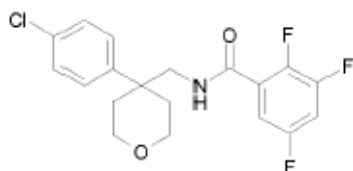
2-Metil-N-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida



- 10 A partir de ácido 2-metilbenzoico y C-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-il)-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 323,1, t_R (minutos, Método A) = 0,56

Ejemplo 2s

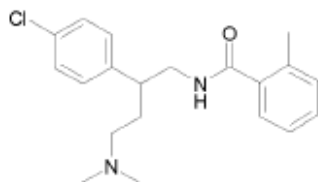
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2,3,5-trifluoro-benzamida



- 15 A partir de ácido 2,3,5-trifluorobenzoico y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 384,0, t_R (minutos, Método B) = 1,25

Ejemplo 2t

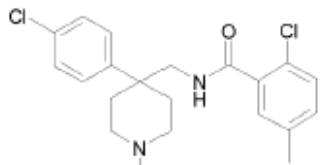
N-[2-(4-Cloro-fenil)-4-dimetilamino-butil]-2-metil-benzamida



- 20 A partir de ácido 2-metilbenzoico y 3-(4-cloro-fenil)-N1,N1-dimetil-butano-1,4-diamina. LCMS (MH⁺): m/z = 345,1, t_R (minutos, Método A) = 0,8

Ejemplo 2u

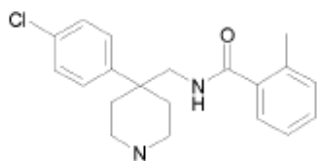
2-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-4-ilmetil]-5-metil-benzamida



A partir de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico y [4-(4-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-metilamina. LCMS (MH^+): m/z = 391,0, t_R (minutos, Método B) = 0,71

Ejemplo 2v

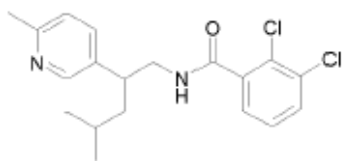
5 N-[4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-piperidin-4-ilmetil]-2-metil-benzamida



A partir de ácido 2-metilbenzoico y [4-(4-cloro-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-metilamina. LCMS (MH^+): m/z = 357,1, t_R (minutos, Método B) = 0,61

Ejemplo 2w

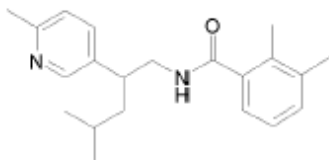
10 2,3-Dicloro-N-[4-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-pentil]-benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-pentilamina. LCMS (MH^+): m/z = 364,9, t_R (minutos, Método A) = 1,43

15 Ejemplo 2x

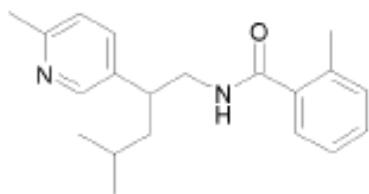
2,3-Dimetil-N-[4-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-pentil]-benzamida



A partir de ácido 2,3-dimetilbenzoico y 4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-pentilamina. LCMS (MH^+): m/z = 325,0, t_R (minutos, Método A) = 1,38

20 Ejemplo 2y

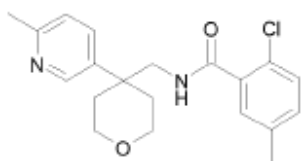
2-Metil-N-[4-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-pentil]-benzamida



A partir de ácido 2-metilbenzoico y 4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-pentilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 311,0, t_R (minutos, Método A) = 1,31

Ejemplo 2z

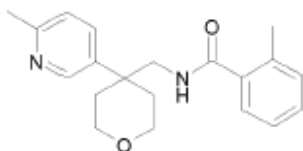
- 5 2-Cloro-5-metil-N-[4-(6-metil-piridin-3-il)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico y C-[4-(6-metilpiridin-3-il)-tetrahidropiran-4-il]metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 359,0, t_R (minutos, Método B) = 0,74

Ejemplo 2a1

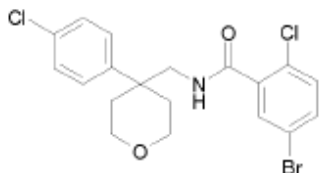
- 10 2-Metil-N-[4-(6-metil-piridin-3-il)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2-metilbenzoico y C-[4-(6-metilpiridin-3-il)-tetrahidropiran-4-il]metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 325,0, t_R (minutos, Método B) = 0,60

- 15 Ejemplo 2b1

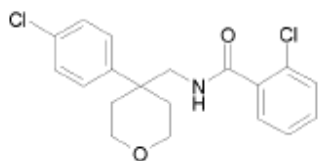
5-Bromo-2-cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-benzamida



- 20 A partir de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 443,7, t_R (minutos, Método A) = 1,52

Ejemplo 2c1

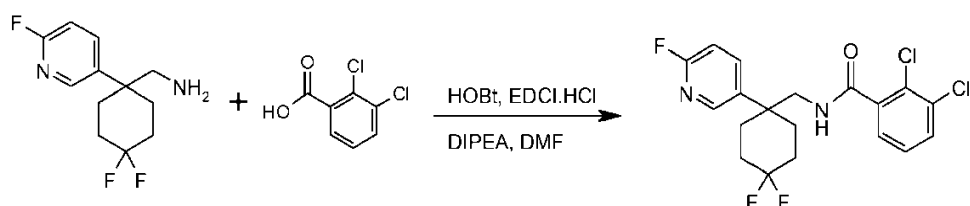
2-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 363,9, t_R (minutos, Método A) = 1,34

Ejemplo 3a

5 2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]benzamida

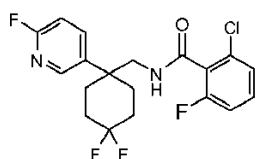


Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una solución de C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)-ciclohexil]-metilamina (38 mg, 0,157 mmol), ácido 2,3-diclorobenzoico (30 mg, 0,157 mmol), HOBt (25 mg, 0,185 mmol), EDCI.HCl (36 mg, 0,185 mmol) y DIPEA (48 mg, 0,345 mmol) en DMF (2 mL). Se añadió agua a la solución seguida por extracción con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (25 mg, rendimiento: 38 %). ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 8,8 Hz, 3,2 Hz, 1H), 5,85 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,36-2,00 (m, 6H), 1,87-1,65 (m, 2H). LCMS (MH⁺): m/z = 417,1, t_R(minutos, Método C) = 1,11

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera similar al ejemplo 3a, la purificación de los compuestos se realizó por HPLC preparativa o Combiflash:

Ejemplo 3b

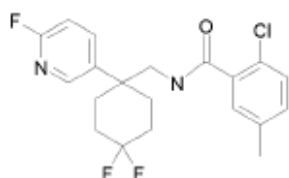
20 2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]-6-fluoro-benzamida



A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 401,1, t_R (minutos, Método C) = 1,07

Ejemplo 3c

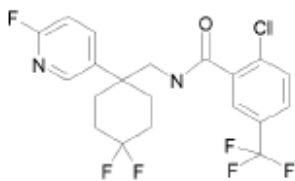
25 2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]-5-metil-benzamida



A partir de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 397,2, t_R (minutos, Método C) = 1,11

Ejemplo 3d

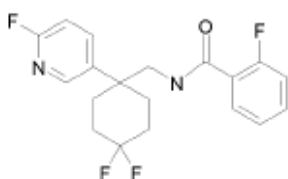
2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]-5-(trifluorometil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 451,1$, t_R (minutos, Método C) = 1,15

5 Ejemplo 3e

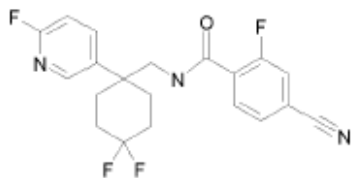
N-[4,4-Difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-fluoro-benzamida



A partir de ácido 2-fluorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 367,1$, t_R (minutos, Método D) = 0,69

10 Ejemplo 3f

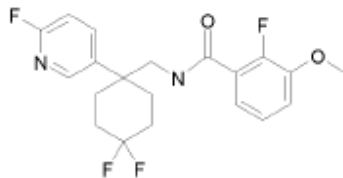
4-Ciano-N-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-fluoro-benzamida



A partir de ácido 2-fluoro-4-cianobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 392,1$, t_R (minutos, Método D) = 0,68

15 Ejemplo 3g

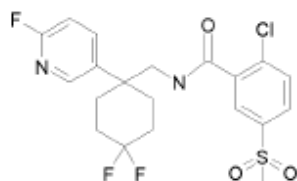
N-[4,4-Difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida



A partir de ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 397,2$, t_R (minutos, Método D) = 0,69

20 Ejemplo 3h

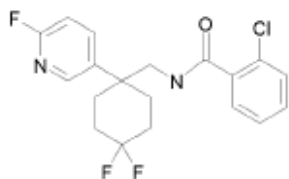
2-Cloro-N-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-5-metanosulfonyl-benzamida



A partir de ácido 2-cloro-5-metanosulfonilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 461,1$, t_R (minutos, Método D) = 0,64

Ejemplo 3i

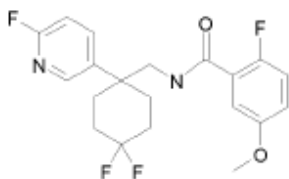
5 2-Cloro-N-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 383,1$, t_R (minutos, Método D) = 0,69

Ejemplo 3j

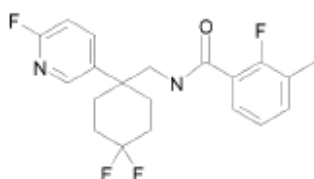
10 N-[4,4-Difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-fluoro-5-metoxi-benzamida



A partir de ácido 2-fluoro-5-metoxibenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 397,1$, t_R (minutos, Método D) = 0,71

Ejemplo 3k

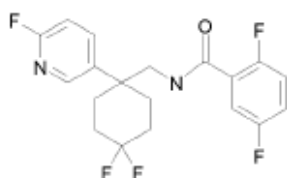
15 N-[4,4-Difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-fluoro-3-metil-benzamida



A partir de ácido 2-fluoro-3-metilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 381,1$, t_R (minutos, Método D) = 0,74

Ejemplo 3l

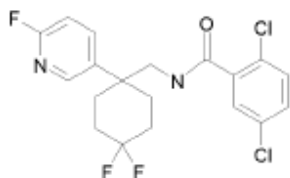
20 N-[4,4-Difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2,5-difluoro-benzamida



A partir de ácido 2,5-difluorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 385,2, t_R (minutos, Método D) = 0,71

Ejemplo 3m

2,5-Dicloro-N-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-benzamida

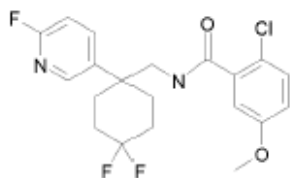


5

A partir de ácido 2,5-diclorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 417,1, t_R (minutos, Método D) = 0,76

Ejemplo 3n

2-Cloro-N-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-5-metoxi-benzamida

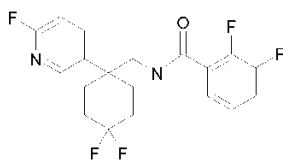


10

A partir de ácido 2-cloro-5-metoxibenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 413,1, t_R (minutos, Método D) = 0,72

Ejemplo 3o

N-[4,4-Difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2,3-difluoro-benzamida

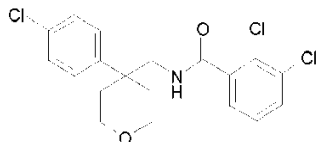


15

A partir de ácido 2,3-difluorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 385,0, t_R (minutos, Método D) = 0,71

Ejemplo 3p

2,3-Dicloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-benzamida

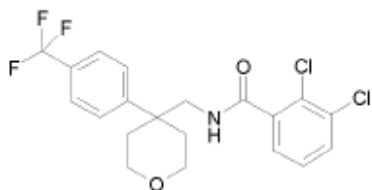


20

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y [4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 398,1, t_R (minutos, Método D) = 0,79

Ejemplo 3q

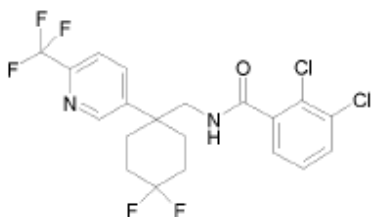
2,3-Dicloro-N-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y [4-(4-trifluorometil-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 432,0$, t_R (minutos, Método E) = 0,83

Ejemplo 3r

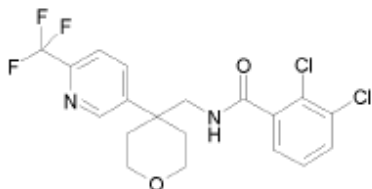
- 5 2,3-Dicloro-N-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 467,0$, t_R (minutos, Método E) = 0,83

Ejemplo 3s

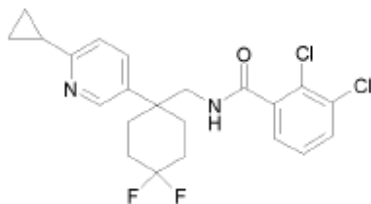
- 10 2,3-Dicloro-N-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y [4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 433,3$, t_R (minutos, Método E) = 0,72

Ejemplo 3t

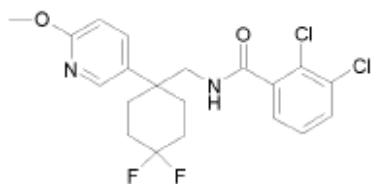
- 15 2,3-Dicloro-N-[1-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH^+): $m/z = 439,0$, t_R (minutos, Método E) = 0,55

Ejemplo 3u

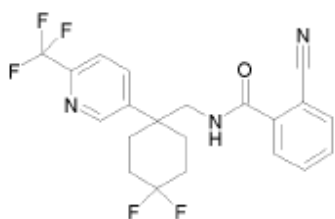
- 20 2,3-Dicloro-N-[4,4-difluoro-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 429,1, t_R (minutos, Método D) = 0,67

Ejemplo 3v

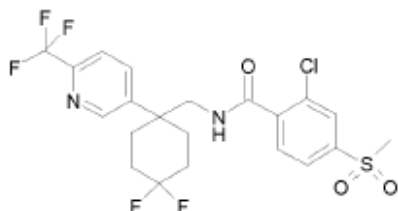
- 5 2-Ciano-N-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2-cianobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 424,2, t_R (minutos, Método D) = 0,66

Ejemplo 3w

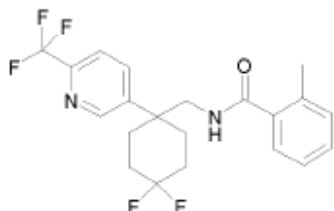
- 10 2-Cloro-N-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-4-metanosulfonil-benzamida



A partir de ácido 2-cloro-4-metanosulfonilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 511,1, t_R (minutos, Método D) = 0,68

Ejemplo 3x

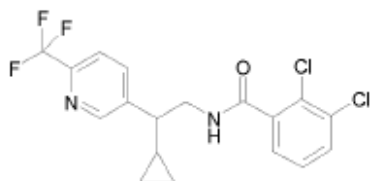
- 15 N-[4,4-Difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida



A partir de ácido 2-metilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 413,2, t_R (minutos, Método D) = 0,74

Ejemplo 3y

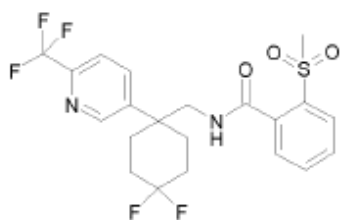
- 20 2,3-Dicloro-N-[2-ciclopropil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-ciclopropil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 403,1, t_R (minutos, Método D) = 0,79

Ejemplo 3z

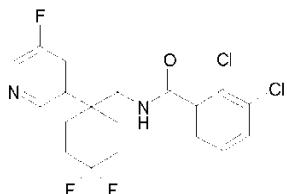
- 5 N-[4,4-Difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-metanosulfonyl-benzamida



A partir de ácido 2-metanosulfonylbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 413,2, t_R (minutos, Método D) = 0,74

- 10 Ejemplo 3a1

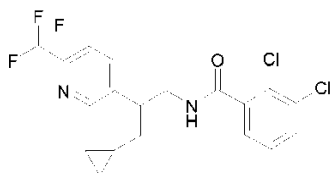
2,3-Dicloro-N-[4,4-difluoro-1-(5-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(5-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 417,2, t_R (minutos, Método D) = 0,68

- 15 Ejemplo 3b1

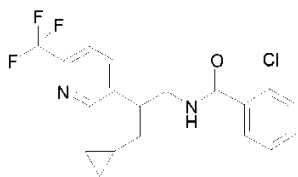
2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 416,9, t_R (minutos, Método C) = 1,29

- 20 Ejemplo 3c1

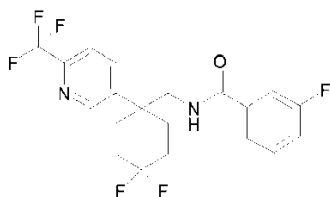
2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 382,9, t_R (minutos, Método C) = 1,24

Ejemplo 3d1

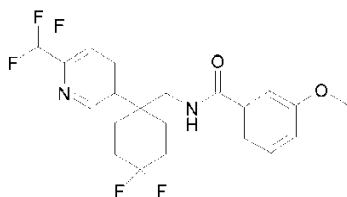
- 5 N-[4,4-Difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-3-fluoro-2-metil-benzamida



A partir de ácido 3-fluoro-2-metilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 431,2, t_R (minutos, Método D) = 0,79

Ejemplo 3e1

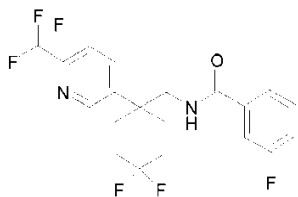
- 10 N-[4,4-Difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-3-metoxi-2-metil-benzamida



A partir de ácido 3-metoxi-2-metilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 443,2, t_R (minutos, Método D) = 0,78

Ejemplo 3f1

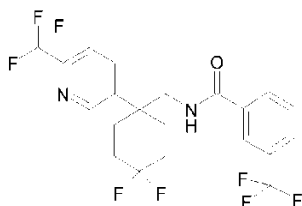
- 15 N-[4,4-Difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-5-fluoro-2-metil-benzamida



A partir de ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 431,2, t_R (minutos, Método D) = 0,79

Ejemplo 3g1

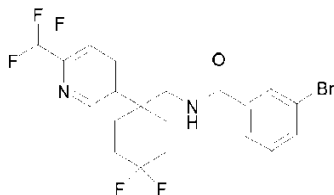
- 20 N-[4,4-Difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-metil-5-trifluorometil-benzamida



A partir de ácido 5-trifluorometil-2-metilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 481,1, t_R (minutos, Método D) = 0,86

Ejemplo 3h1

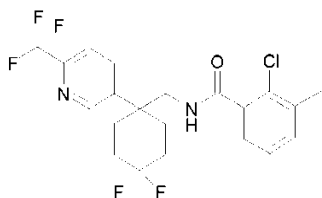
3 -Bromo-N-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida



- 5 A partir de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 491,1, t_R (minutos, Método D) = 0,84

Ejemplo 3i1

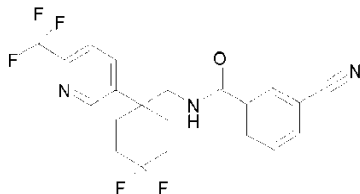
2-Cloro-N-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-3-metil-benzamida



- 10 A partir de ácido 2-cloro-3-metilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 447,1, t_R (minutos, Método D) = 0,80

Ejemplo 3j1

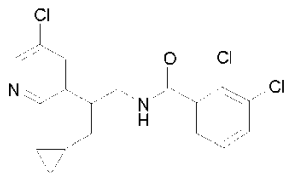
3-Ciano-N-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida



- 15 A partir de ácido 3-ciano-2-metilbenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 438,2, t_R (minutos, Método D) = 0,75

Ejemplo 3k1

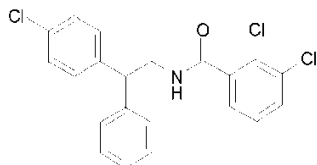
2,3-Dicloro-N-[2-(5-cloro-piridin-3-il)-3-ciclopropil-propil]-benzamida



- 20 A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(5-cloro-piridin-3-il)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 383,0, t_R (minutos, Método D) = 0,74

Ejemplo 3l1

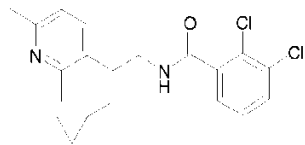
2,3-Dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-2-fenil-etil]-benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(4-cloro-fenil)-2-fenil-etilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 404,0, t_R (minutos, Método D) = 0,91

Ejemplo 3m1

2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2,6-dimetil-3-piridil)propil]benzamida

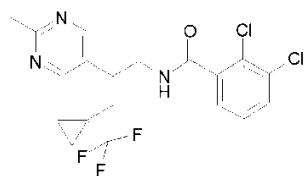


5

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 377,1, t_R (minutos, Método G) = 1,68

Ejemplo 3n1

2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida

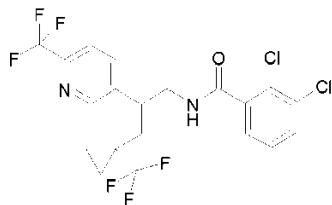


10

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(2-metil-pirimidin-5-il)-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 377,1, t_R (minutos, Método F) = 1,68

Ejemplo 3o1

2,3-Dicloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida

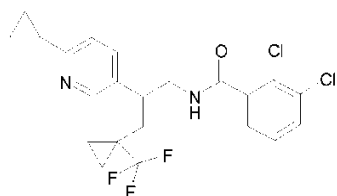


15

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 485,1, t_R (minutos, Método G) = 2,74

Ejemplo 3p1

2,3-Dicloro-N-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida

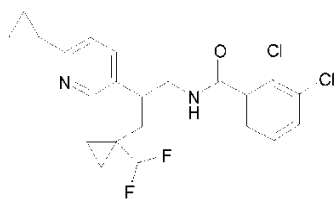


20

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 457,1, t_R (minutos, Método G) = 1,96

Ejemplo 3q1

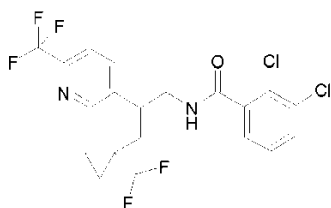
2,3-Dicloro-N-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(difluorometil)ciclopropil]propil]benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(1-difluorometil-ciclopropil)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 439,1, t_R (minutos, Método G) = 2,09

Ejemplo 3r1

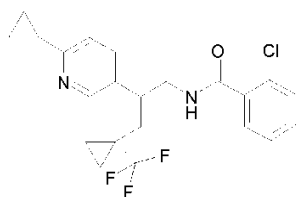
- 5 2,3-Dicloro-N-[3-[1-(difluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-3-(1-difluorometil-ciclopropil)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 467,1, t_R (minutos, Método G) = 2,62

Ejemplo 3s1

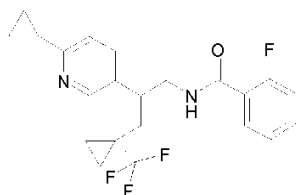
- 10 2-Cloro-N-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 423,1, t_R (minutos, Método G) = 2,04

Ejemplo 3t1

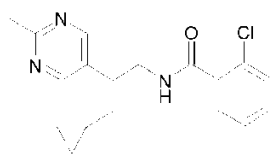
- 15 N-[2-(6-Ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]-2-fluoro-benzamida



A partir de ácido 2-fluorobenzoico y 2-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 407,1, t_R (minutos, Método G) = 2,01

Ejemplo 3u1

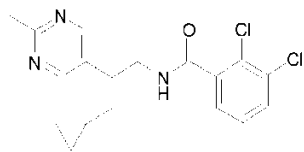
- 20 2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(2-metil-pirimidin-5-il)-3-ciclopropil-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 330,1, t_R (minutos, Método F) = 2,32

Ejemplo 3v1

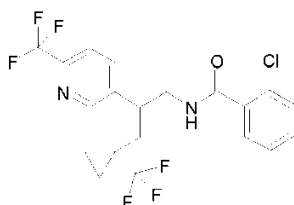
2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida



5 A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(2-metil-pirimidin-5-il)-3-ciclopropil-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 364,1, t_R (minutos, Método F) = 2,52

Ejemplo 3w1

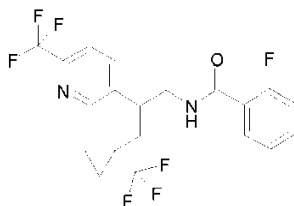
2-Cloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida



10 A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 451,1, t_R (minutos, Método G) = 2,58

Ejemplo 3x1

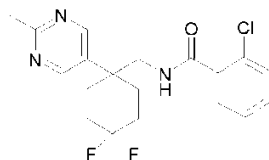
2-Fluoro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida



15 A partir de ácido 2-fluorobenzoico y 3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 435,1, t_R (minutos, Método G) = 2,58

Ejemplo 3y1

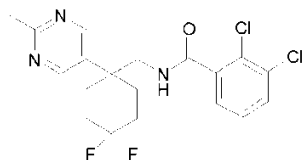
2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]metil]benzamida



20 A partir de ácido 2-clorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 380,1, t_R (minutos, Método F) = 2,37

Ejemplo 3z1

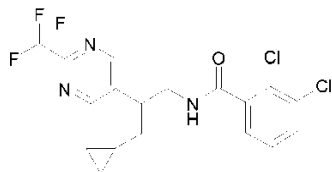
2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]metil]benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y C-[4,4-difluoro-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexil]-metilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 414,1, t_R (minutos, Método F) = 2,57

Ejemplo 3a2

2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida

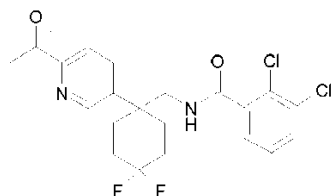


5

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-3-ciclopropil-propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método G) = 2,55

Ejemplo 3b2

2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]ciclohexil]metil]benzamida

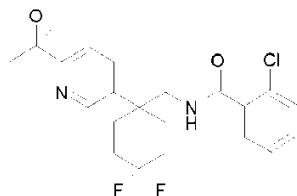


10

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-[5-(1-aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-piridin-2-il]-propan-2-ol. LCMS (MH⁺): m/z = 457,1, t_R (minutos, Método F) = 1,97

Ejemplo 3c2

2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]ciclohexil]metil]benzamida

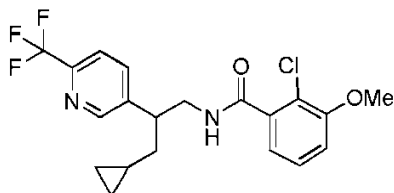


15

A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-[5-(1-aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-piridin-2-il]-propan-2-ol. LCMS (MH⁺): m/z = 423,2, t_R (minutos, Método F) = 1,78

Ejemplo 3d2

2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-metoxibenzamida

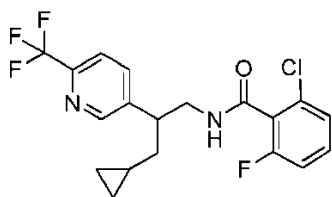


20

A partir de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 413,1, t_R (minutos, Método G) = 2,84

Ejemplo 3e2

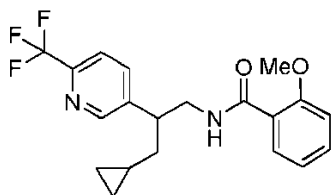
2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-6-fluorobenzamida



A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 401,1, t_R (minutos, Método G) = 2,88

Ejemplo 3f2

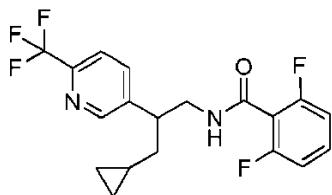
5 N-(3-Ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-2-metoxibenzamida



A partir de ácido 2-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 379,1, t_R (minutos, Método G) = 2,91

Ejemplo 3g2

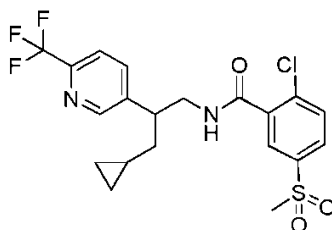
10 N-(3-Ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-2,6-difluorobenzamida



A partir de ácido 2,6-difluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 385,1, t_R (minutos, Método G) = 2,82

Ejemplo 3h2

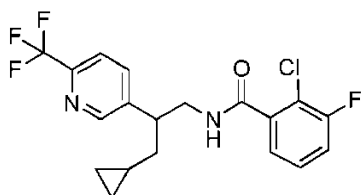
15 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-5-(metilsulfonyl)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-5-(metilsulfonyl)benzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 461,1, t_R (minutos, Método G) = 2,88

Ejemplo 3i2

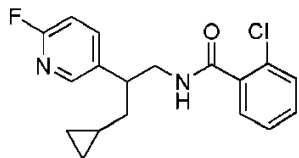
20 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-3-fluorobenzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 401,1, t_R (minutos, Método G) = 2,51

Ejemplo 3j2

2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-fluoropiridin-3-il)propil)benzamida

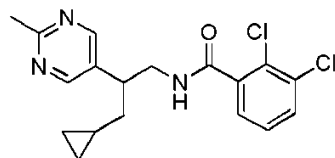


5

A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-fluoropiridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 333,1, t_R (minutos, Método F) = 2,43

Ejemplo 3k2

2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil)benzamida

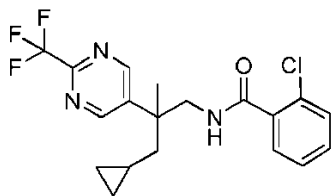


10

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 364,1, t_R (minutos, Método F) = 2,52

Ejemplo 3l2

2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

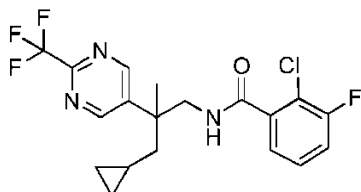


15

A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 398,1, t_R (minutos, Método F) = 2,64

Ejemplo 3m2

2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-fluorobenzamida

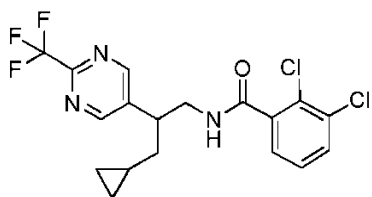


20

A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 416,1, t_R (minutos, Método G) = 2,49

Ejemplo 3n2

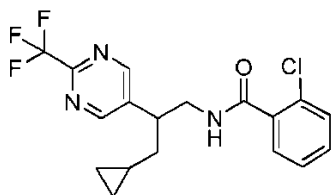
2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método G) = 2,48

Ejemplo 3o2

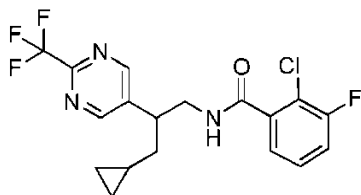
- 5 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 384,1, t_R (minutos, Método F) = 2,55

Ejemplo 3p2

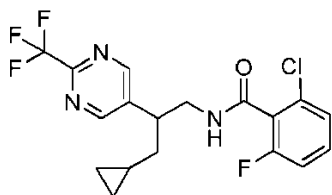
- 10 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-fluorobenzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 402,1, t_R (minutos, Método F) = 2,61

Ejemplo 3q2

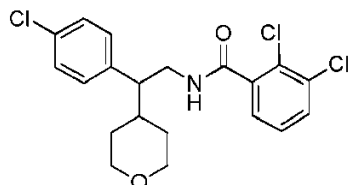
- 15 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-6-fluorobenzamida



A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 402,1, t_R (minutos, Método F) = 2,59

- 20 Ejemplo 3h2

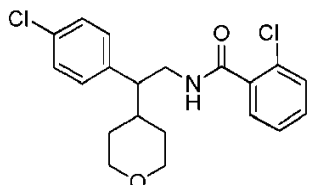
2,3-Dicloro-N-(2-(4-clorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(4-clorofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 412,1, t_R (minutos, Método G) = 2,49

Ejemplo 3i2

2-Cloro-N-(2-(4-clorofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)benzamida

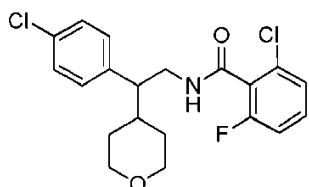


5

A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(4-clorofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 378,1, t_R (minutos, Método G) = 2,34

Ejemplo 3i2

2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(4-clorofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)benzamida

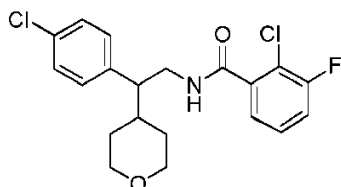


10

A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(4-clorofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 396,1, t_R (minutos, Método G) = 2,36

Ejemplo 3i2

2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(4-clorofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)benzamida

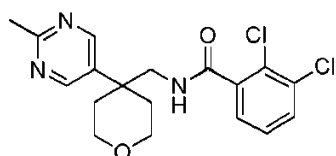


15

A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(4-clorofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 396,1, t_R (minutos, Método G) = 2,36

Ejemplo 3j2

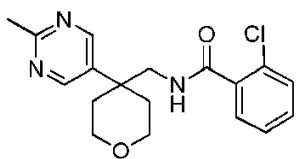
20 2,3-Dicloro-N-((4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y (4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 380,1, t_R (minutos, Método F) = 1,80

Ejemplo 3k2

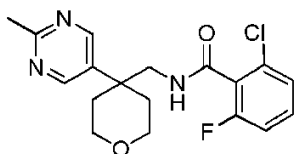
25 2-Cloro-N-((4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y (4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 346,1, t_R (minutos, Método F) = 1,55

Ejemplo 3l2

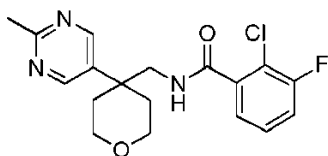
- 5 2-Cloro-6-fluoro-N-((4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y (4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 364,1, t_R (minutos, Método F) = 1,57

Ejemplo 3m2

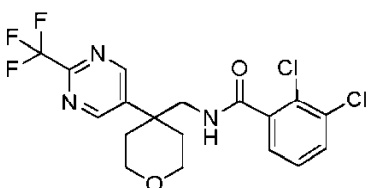
- 10 2-Cloro-3-fluoro-N-((4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y (4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 364,1, t_R (minutos, Método F) = 1,95

- 15 Ejemplo 3n2

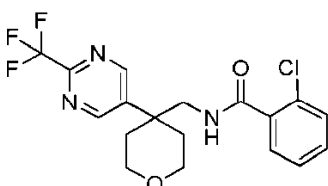
2,3-Dicloro-N-((4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y (4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 434,1, t_R (minutos, Método F) = 2,34

- 20 Ejemplo 3o2

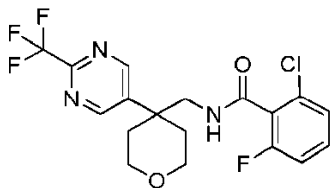
2-Cloro-N-((4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y (4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 400,1, t_R (minutos, Método F) = 2,15

- 25 Ejemplo 3p2

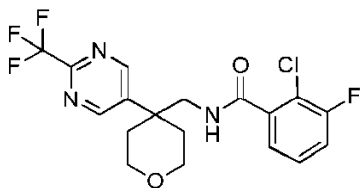
2-Cloro-6-fluoro-N-((4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y (4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina.
LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método F) = 2,17

5 Ejemplo 3q2

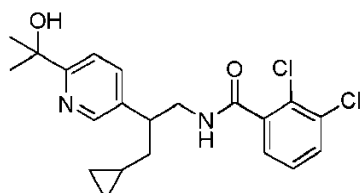
2-Cloro-3-fluoro-N-((4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y (4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina.
LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método F) = 2,24

10 Ejemplo 3q2

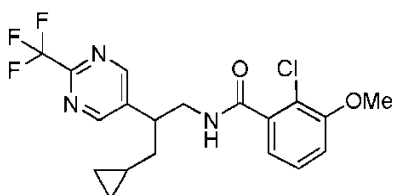
2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(5-(1-amino-3-ciclopropilpropan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol. LCMS (MH⁺):
m/z = 407,1, t_R (minutos, Método F) = 1,98

15 Ejemplo 3r2

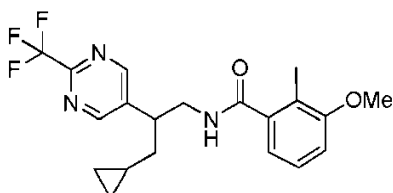
2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-metoxibenzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS
(MH⁺): m/z = 414,0, t_R (minutos, Método F) = 2,53

20 Ejemplo 3s2

2-Metil-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-metoxibenzamida

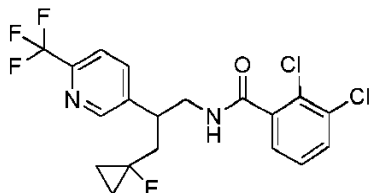


A partir de ácido 2-metil-3-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 394,0, t_R (minutos, Método F) = 2,59

Ejemplo 3t2

2,3-Dicloro-N-(3-(1-fluorociclopropil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida

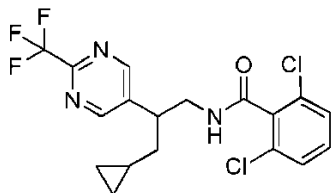
5



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-(1-fluorociclopropil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 435,1, t_R (minutos, Método G) = 2,46

Ejemplo 3u2

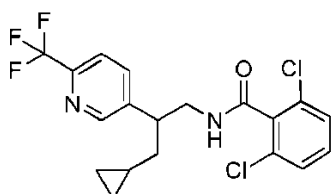
10 2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método G) = 2,62

Ejemplo 3v2

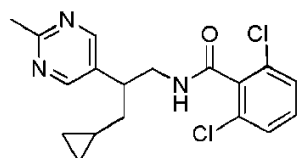
15 2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 417,1, t_R (minutos, Método F) = 2,50

Ejemplo 3x2

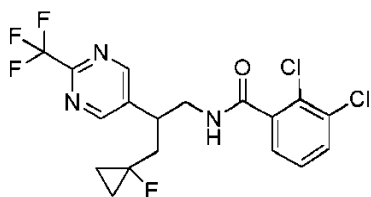
20 2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 364,1, t_R (minutos, Método G) = 2,43

Ejemplo 3y2

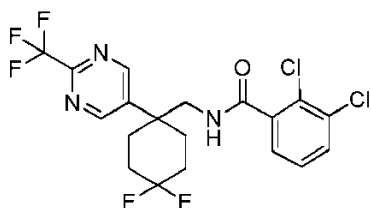
25 2,3-Dicloro-N-(3-(1-fluorociclopropil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-(1-fluorociclopropil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 436,1, t_R (minutos, Método G) = 2,61

Ejemplo 3z2

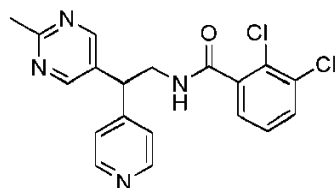
- 5 2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y (4,4-difluoro-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 468,1, t_R (minutos, Método G) = 2,48

Ejemplo 3a3

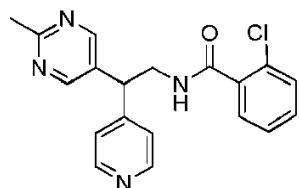
- 10 2,3-Dicloro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 387,1, t_R (minutos, Método F) = 1,56

Ejemplo 3b3

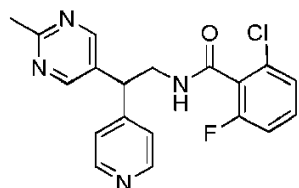
- 15 2-Cloro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 353,1, t_R (minutos, Método F) = 1,62

Ejemplo 3c3

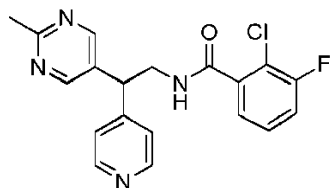
- 20 2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 371,1, t_R (minutos, Método F) = 1,65

Ejemplo 3d3

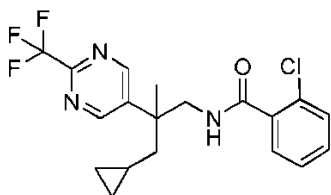
2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)etil)benzamida



5 A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 371,1, t_R (minutos, Método F) = 1,73

Ejemplo 3e3

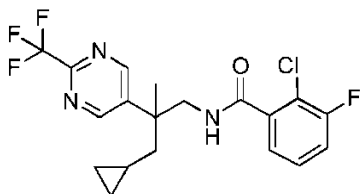
2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



10 A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 398,1, t_R (minutos, Método F) = 2,62

Ejemplo 3f3

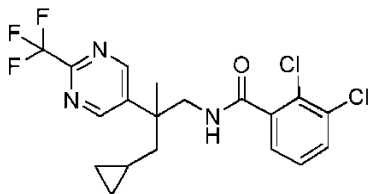
2-Cloro-3-fluoro-N-(3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



15 A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 416,1, t_R (minutos, Método G) = 2,48

Ejemplo 3g3

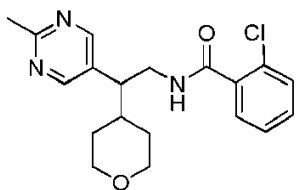
2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



20 A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 432,1, t_R (minutos, Método G) = 2,58

Ejemplo 3h3

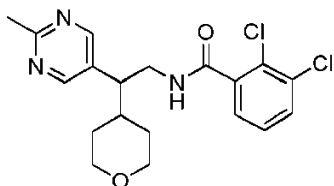
2-Cloro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 360,1, t_R (minutos, Método F) = 1,97

Ejemplo 3i3

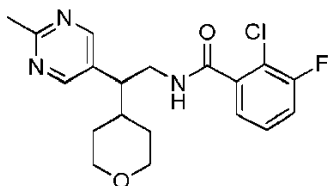
5 2,3-Dicloro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 394,1, t_R (minutos, Método F) = 1,88

Ejemplo 3j3

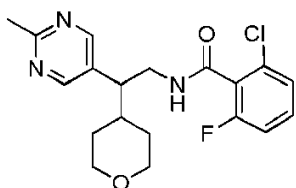
10 2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 378,1, t_R (minutos, Método F) = 2,00

Ejemplo 3k3

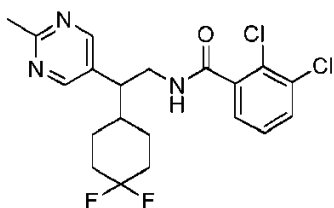
15 2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 378,1, t_R (minutos, Método F) = 2,06

Ejemplo 3l3

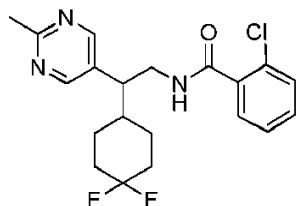
20 2,3-Dicloro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 428,1, t_R (minutos, Método G) = 2,04

Ejemplo 3m3

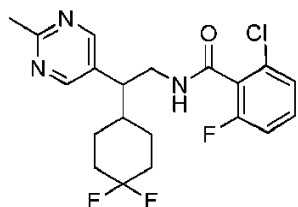
2-Cloro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida



- 5 A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 394,1, t_R (minutos, Método F) = 2,1

Ejemplo 3n3

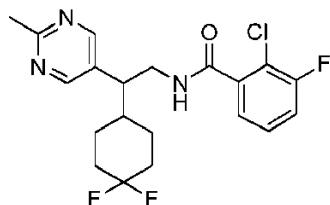
2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida



- 10 A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 412,1, t_R (minutos, Método F) = 2,14

Ejemplo 3o3

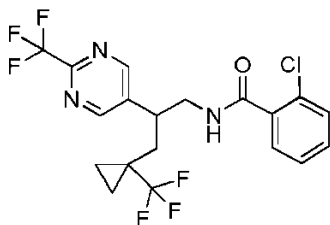
2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida



- 15 A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 412,1, t_R (minutos, Método F) = 2,18

Ejemplo 3p3

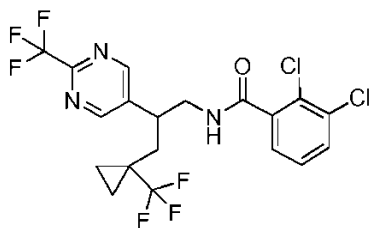
2-Cloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



- 20 A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 452,0, t_R (minutos, Método F) = 3,03

Ejemplo 3q3

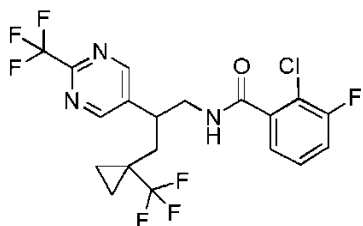
2,3-Dicloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 486,1, t_R (minutos, Método F) = 2,77

Ejemplo 3r3

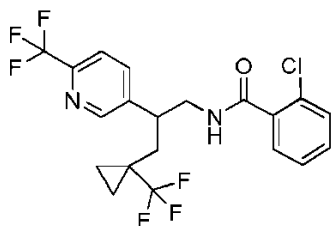
- 5 2-Cloro-3-fluoro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 470,0, t_R (minutos, Método F) = 3,07

Ejemplo 3s3

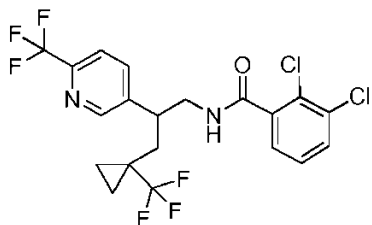
- 10 2-Cloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 451,1, t_R (minutos, Método G) = 2,50

Ejemplo 3t3

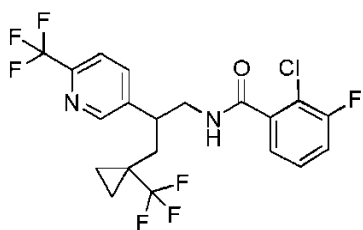
- 15 2,3-Dicloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 485,1, t_R (minutos, Método G) = 2,63

Ejemplo 3u3

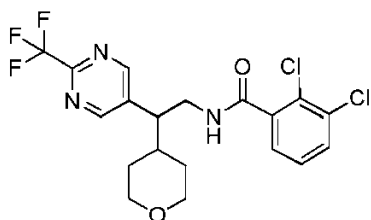
- 20 2-Cloro-3-fluoro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 469,1, t_R (minutos, Método G) = 2,54

Ejemplo 3v3

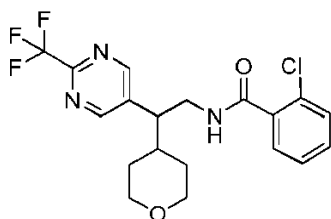
- 5 2,3-Dicloro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 448,0, t_R (minutos, Método F) = 2,72

Ejemplo 3x3

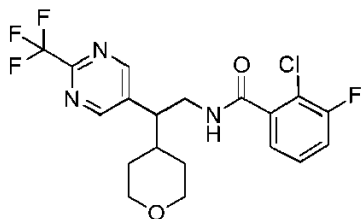
- 10 2-Cloro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 414,1, t_R (minutos, Método F) = 2,54

Ejemplo 3y3

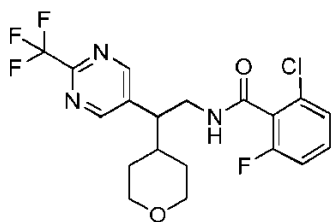
- 15 2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 432,1, t_R (minutos, Método F) = 2,48

Ejemplo 3z3

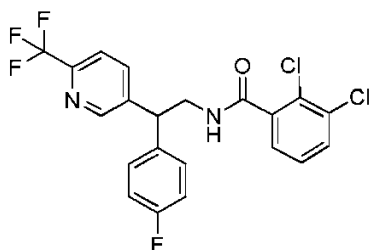
- 20 2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir ácido de 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 432,1, t_R (minutos, Método F) = 2,6

Ejemplo 3a4

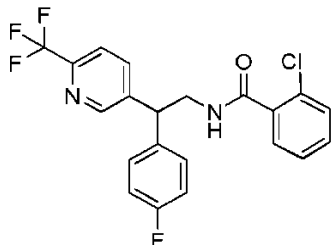
- 5 2,3-Dicloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 457,0, t_R (minutos, Método G) = 3,02

Ejemplo 3b4

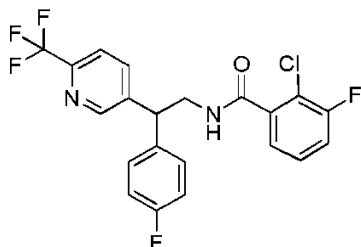
- 10 2-Cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 423,1, t_R (minutos, Método G) = 2,58

Ejemplo 3c4

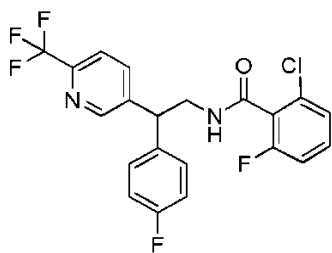
- 15 2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 441,1, t_R (minutos, Método G) = 2,63

Ejemplo 3d4

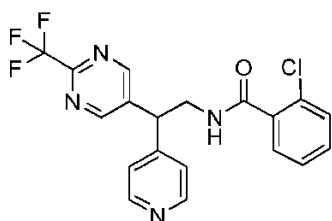
- 20 2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 441,0, t_R (minutos, Método G) = 2,86

Ejemplo 3e4

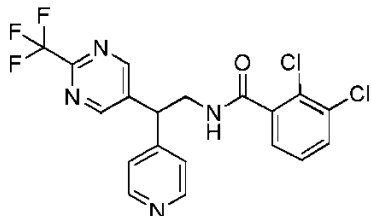
5 2-Cloro-N-(2-(piridin-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(piridin-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 407,1, t_R (minutos, Método F) = 2,25

Ejemplo 3f4

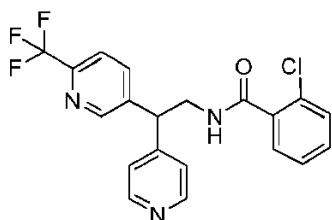
10 2,3-Dicloro-N-(2-(piridin-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(piridin-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 441,1, t_R (minutos, Método F) = 2,43

Ejemplo 3g4

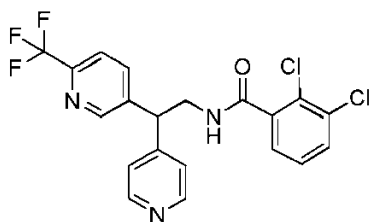
15 2-Cloro-N-(2-(piridin-4-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(piridin-4-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 406,1, t_R (minutos, Método F) = 2,27

20 Ejemplo 3h4

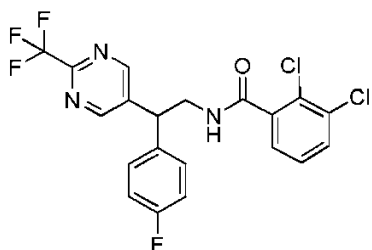
2,3-Dicloro-N-(2-(piridin-4-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(piridin-4-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 440,0, t_R (minutos, Método F) = 2,43

Ejemplo 3i4

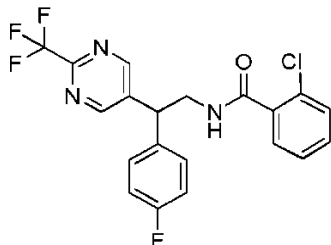
5 2,3-Dicloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 458,0, t_R (minutos, Método G) = 2,91

Ejemplo 3j4

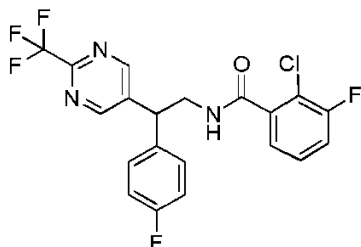
10 2-Cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 424,1, t_R (minutos, Método F) = 3,19

Ejemplo 3k4

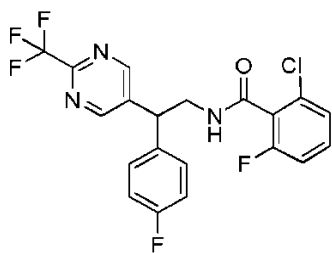
15 2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 442,1, t_R (minutos, Método F) = 3,24

Ejemplo 3l4

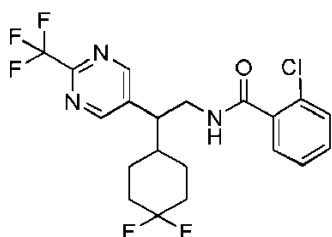
20 2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 442,0, t_R (minutos, Método F) = 2,99

Ejemplo 3m4

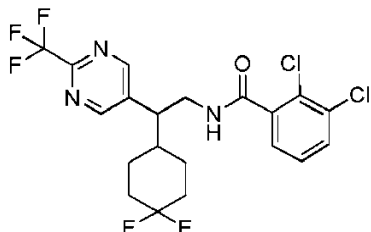
- 5 2-Cloro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 448,1, t_R (minutos, Método F) = 2,95

Ejemplo 3n4

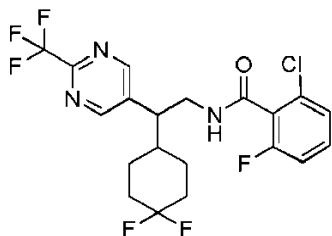
- 10 2,3-Dicloro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 482,1, t_R (minutos, Método G) = 2,76

Ejemplo 3o4

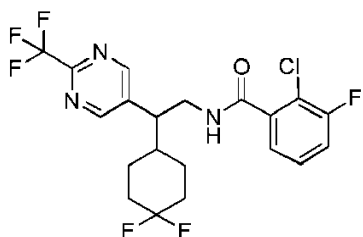
- 15 2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 466,1, t_R (minutos, Método F) = 2,97

Ejemplo 3p4

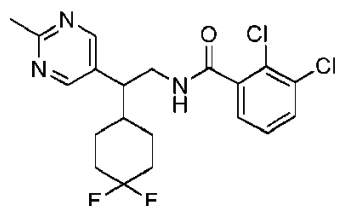
- 20 2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 466,1, t_R (minutos, Método F) = 2,67

Ejemplo 3q4

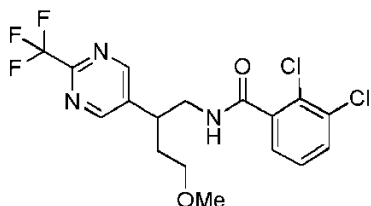
- 5 2,3-Dicloro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 448,1, t_R (minutos, Método F) = 2,95

Ejemplo 3r4

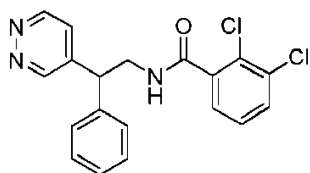
- 10 2,3-Dicloro-N-(4-metoxi-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)butil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 4-metoxi-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)butan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 422,0, t_R (minutos, Método F) = 2,73

Ejemplo 3s4

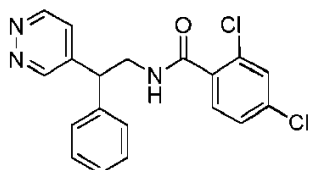
- 15 2,3-Dicloro-N-(2-fenil-2-(piridazin-4-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-fenil-2-(piridazin-4-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 372,1, t_R (minutos, Método G) = 2,05

Ejemplo 3t4

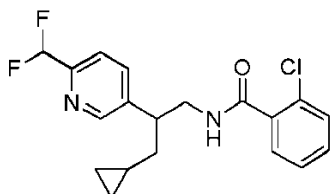
- 20 2,4-Dicloro-N-(2-fenil-2-(piridazin-4-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,4-diclorobenzoico y 2-fenil-2-(piridazin-4-il)etanamina. LCMS (MH+): m/z = 372,1, t_R (minutos, Método G) = 2,09

Ejemplo 3u4

2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida

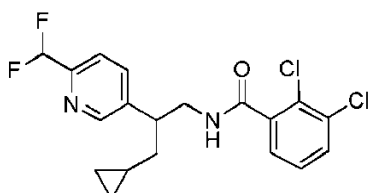


5

A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH+): m/z = 365,1, t_R (minutos, Método F) = 2,97

Ejemplo 3v4

2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida

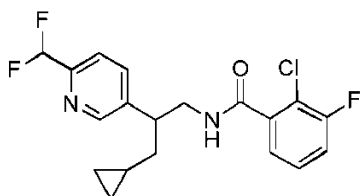


10

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH+): m/z = 399,1, t_R (minutos, Método G) = 2,57

Ejemplo 3w4

2-Cloro-3-fluoro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida

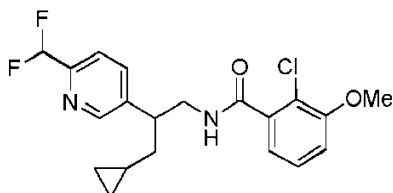


15

A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH+): m/z = 383,1, t_R (minutos, Método F) = 3,02

Ejemplo 3x4

2-Cloro-3-metoxi-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida

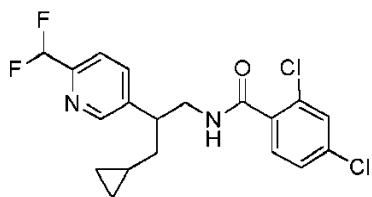


20

A partir de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH+): m/z = 395,1, t_R (minutos, Método F) = 2,96

Ejemplo 3y4

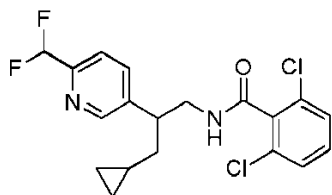
2,4-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,4-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 399,1, t_R (minutos, Método G) = 2,61

Ejemplo 3z4

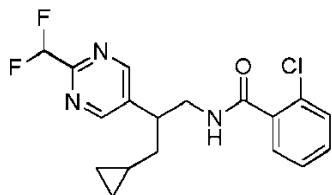
- 5 2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 399,1, t_R (minutos, Método F) = 3,06

Ejemplo 3a5

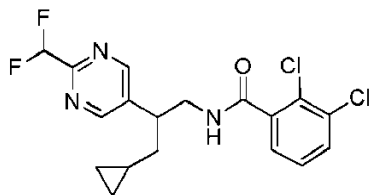
- 10 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 366,1, t_R (minutos, Método F) = 2,84

Ejemplo 3b5

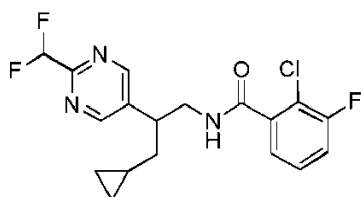
- 15 2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 400,1, t_R (minutos, Método F) = 3,00

Ejemplo 3c5

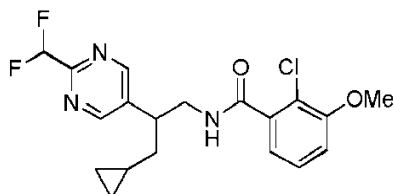
- 20 2-Cloro-3-fluoro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 384,1, t_R (minutos, Método F) = 2,90

Ejemplo 3d5

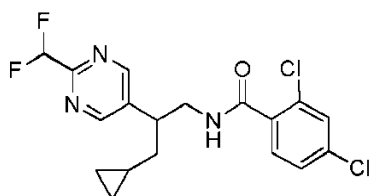
2-Cloro-3-metoxi-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 396,1, t_R (minutos, Método F) = 2,84

Ejemplo 3e5

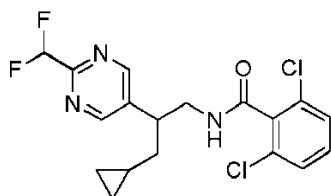
2,4-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,4-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 400,1, t_R (minutos, Método F) = 3,04

Ejemplo 3f5

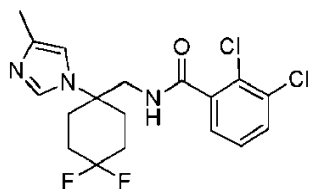
2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 400,1, t_R (minutos, Método F) = 2,93

Ejemplo 3g5

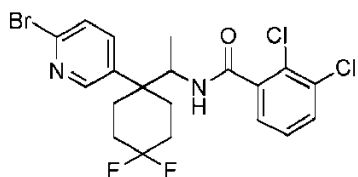
2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(4-metil-1H-imidazol-1-il)ciclohexil)metil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y (4,4-difluoro-1-(4-metil-1H-imidazol-1-il)ciclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 402,0, t_R (minutos, Método E) = 0,45

Ejemplo 3h5

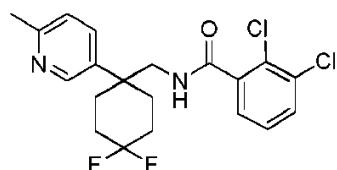
N-(1-(1-(6-Bromopiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexil)etil)-2,3-diclorobenzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 1-(1-(6-bromopiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexil)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 493,1, t_R (minutos, Método D) = 0,83

Ejemplo 3i5

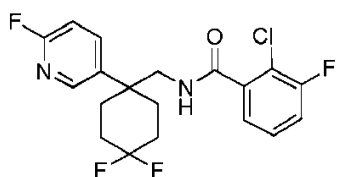
- 5 2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y (4,4-difluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 413,2, t_R (minutos, Método D) = 0,51

Ejemplo 3j5

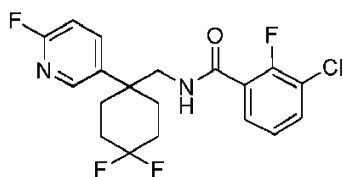
- 10 2-Cloro-3-fluoro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y (4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 401,2, t_R (minutos, Método D) = 0,72

Ejemplo 3k5

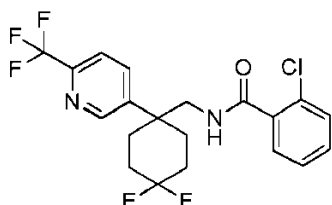
- 15 3-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluorobenzamida



A partir de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico y (4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 401,2, t_R (minutos, Método D) = 0,75

Ejemplo 3l5

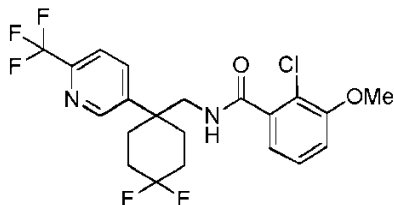
- 20 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y (4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 433,2, t_R (minutos, Método D) = 0,78

Ejemplo 3m5

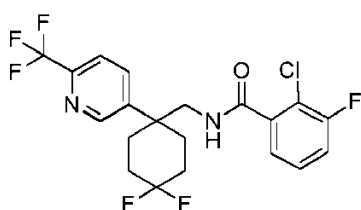
2-Cloro-3-metoxi-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico y (4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 463,2, t_R (minutos, Método D) = 0,77

5 Ejemplo 3n5

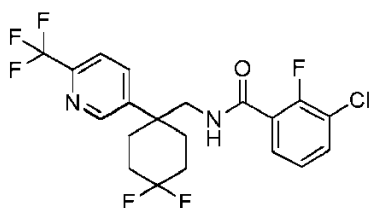
2-Cloro-3-fluoro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y (4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 451,2, t_R (minutos, Método D) = 0,79

10 Ejemplo 3o5

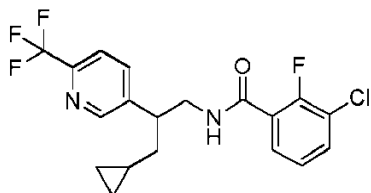
3-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluorobenzamida



A partir de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico y (4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 433,2, t_R (minutos, Método D) = 0,83

15 Ejemplo 3p5

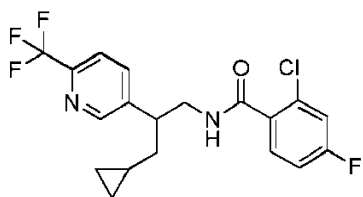
3-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-2-fluorobenzamida



A partir de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 401,2, t_R (minutos, Método D) = 0,84

20 Ejemplo 3q5

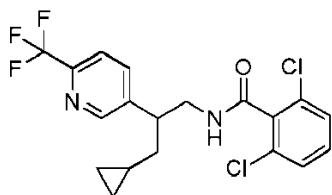
2-Cloro-4-fluoro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 401,0, t_R (minutos, Método D) = 0,79

Ejemplo 3r5

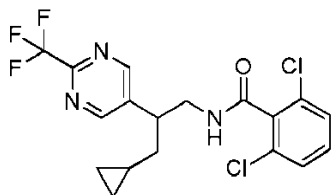
- 5 2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 417,2, t_R (minutos, Método D) = 0,89

Ejemplo 3s5

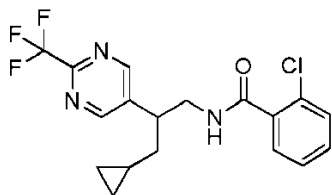
- 10 2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método D) = 0,79

Ejemplo 3t5

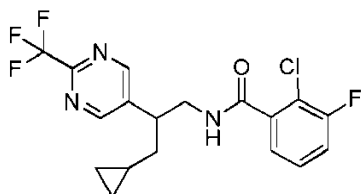
- 15 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 384,1, t_R (minutos, Método D) = 0,76

Ejemplo 3u5

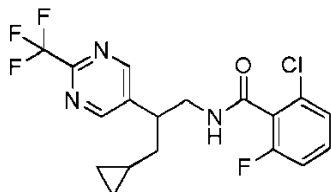
- 20 2-Cloro-3-fluoro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 402,1, t_R (minutos, Método D) = 0,78

Ejemplo 3v5

2-Cloro-6-fluoro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propil)benzamida

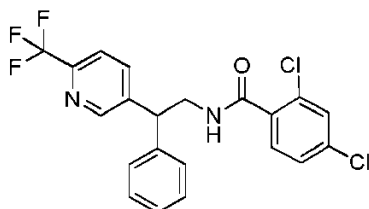


5

A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina. LCMS (MH⁺): m/z = 402,1, t_R (minutos, Método D) = 0,77

Ejemplo 3w5

2,4-Dicloro-N-(2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida

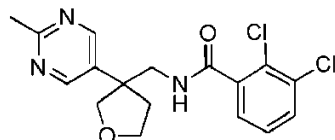


10

A partir de ácido 2,4-diclorobenzoico y 2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 439,0, t_R (minutos, Método E) = 0,81

Ejemplo 3x5

2,3-Dicloro-N-((3-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida



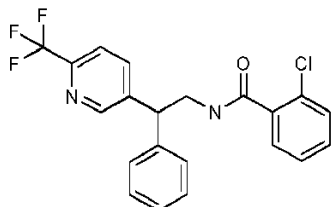
15

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y (3-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidrofuran-3-il)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 366,0, t_R (minutos, Método E) = 0,45

Ejemplo 3y5

2-Cloro-N-(2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida

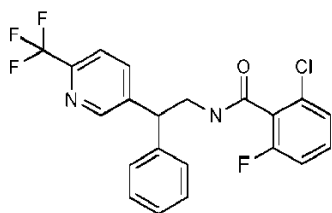
20



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 405,2, t_R (minutos, Método D) = 0,79

Ejemplo 3z5

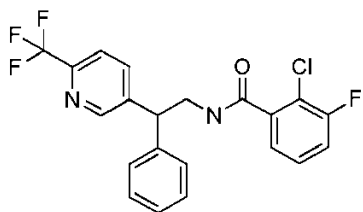
25 2-Cloro-6-fluoro-N-(2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 423,1, t_R (minutos, Método D) = 0,80

Ejemplo 3a6

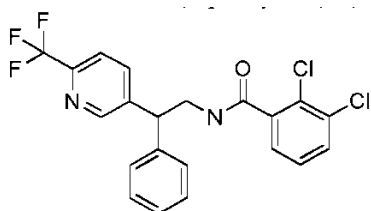
5 2-Cloro-3-fluoro-N-(2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 423,1, t_R (minutos, Método D) = 0,81

Ejemplo 3b6

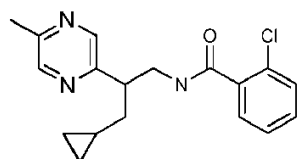
10 2,3-Dicloro-N-(2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 439,2, t_R (minutos, Método D) = 0,84

Ejemplo 3c6

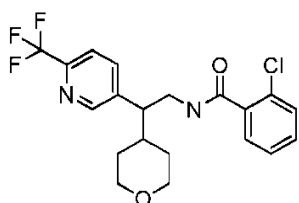
15 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(5-metilpirazin-2-il)propil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(5-metilpirazin-2-il)propilamina. LCMS (MH⁺): m/z = 330,0, t_R (minutos, Método E) = 0,61

Ejemplo 3d6

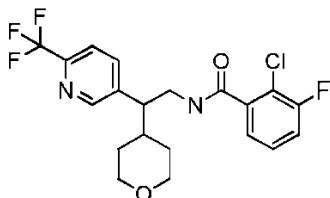
20 2-Cloro-N-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH+): m/z = 413,0, t_R (minutos, Método E) = 0,64

Ejemplo 3e6

2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida

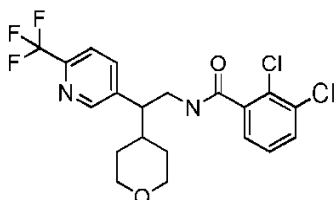


5

A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH+): m/z = 431,2, t_R (minutos, Método D) = 0,69

Ejemplo 3f6

2,3-Dicloro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida

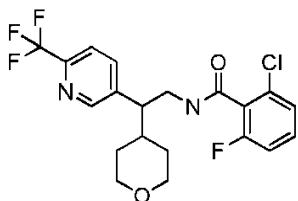


10

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH+): m/z = 447,0, t_R (minutos, Método E) = 0,70

Ejemplo 3g6

2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida

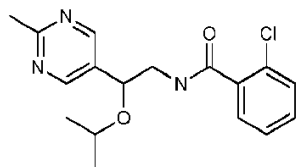


15

A partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina. LCMS (MH+): m/z = 431,0, t_R (minutos, Método E) = 0,64

Ejemplo 3h6

2-Cloro-N-(2-isopropoxi-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida



20

A partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-isopropoxi-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH+): m/z = 334,0, t_R (minutos, Método E) = 0,52

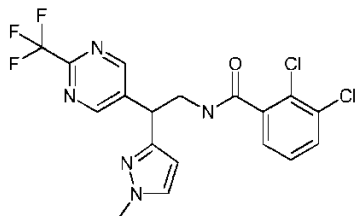
Ejemplo 3i6

2,3-Dicloro-N-(2-isopropoxi-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 444,1, t_R (minutos, Método F) = 2,73

Ejemplo 3n6

2,3-Dicloro-N-[2-(1-metilpirazol-3-il)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

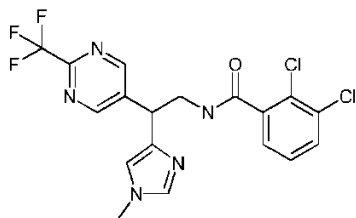


5

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 444,1, t_R (minutos, Método F) = 2,87

Ejemplo 3o6

2,3-Dicloro-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-benzamida

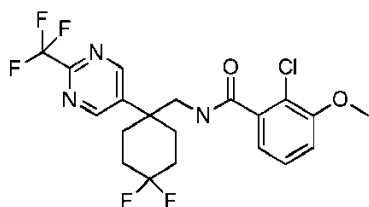


10

A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 443,8, t_R (minutos, Método F) = 1,97

Ejemplo 3p6

2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metil)-3-metoxibenzamida

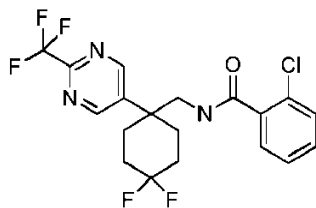


15

A partir de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico y [4,4-difluoro-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil]metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 464,1, t_R (minutos, Método F) = 3,02

Ejemplo 3q6

2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]ciclohexil]metil]benzamida

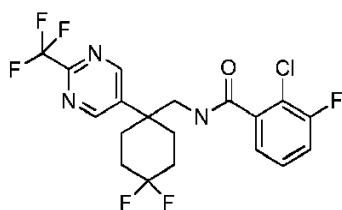


20

A partir de ácido 2-clorobenzoico y [4,4-difluoro-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil]metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 434,1, t_R (minutos, Método F) = 3,04

Ejemplo 3r6

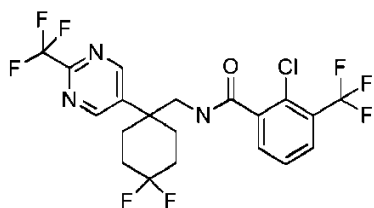
2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metil)-3-fluorobenzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y [4,4-difluoro-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil]metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 452,1, t_R (minutos, Método F) = 3,08

Ejemplo 3s6

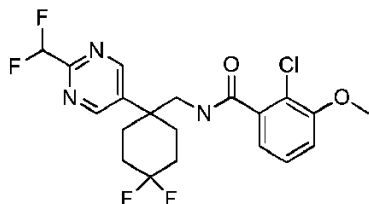
- 5 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metil)-3-(trifluorometil)benzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico y [4,4-difluoro-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil]metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 502,1, t_R (minutos, Método F) = 3,25

Ejemplo 3t6

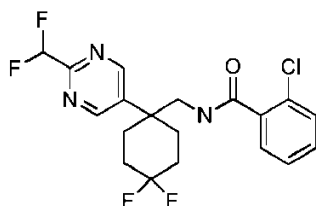
- 10 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metil)-3-metoxibenzamida



A partir de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico y (1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-4,4-difluorociclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 446,1, t_R (minutos, Método F) = 2,82

Ejemplo 3u6

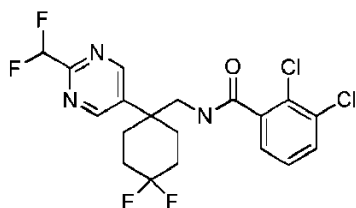
- 15 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metil)benzamida



A partir de ácido 2-clorobenzoico y (1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-4,4-difluorociclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 416,1, t_R (minutos, Método F) = 2,83

Ejemplo 3v6

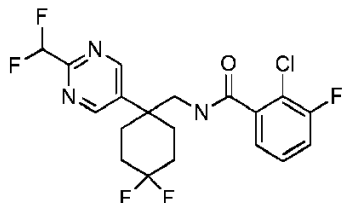
- 20 2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metil)benzamida



A partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y (1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-4,4-difluorociclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 450,1, t_R (minutos, Método F) = 2,98

Ejemplo 3w6

2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metil)-3-fluorobenzamida

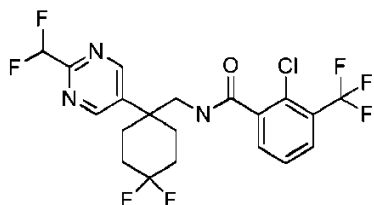


5

A partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y (1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-4,4-difluorociclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 434,1, t_R (minutos, Método F) = 2,88

Ejemplo 3x6

2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metil)-3-(trifluorometil)benzamida

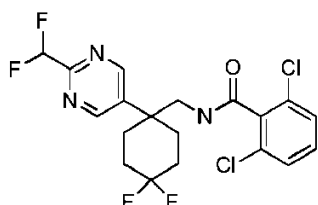


10

A partir de ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico y (1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-4,4-difluorociclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 484,0, t_R (minutos, Método F) = 3,07

Ejemplo 3y6

2,6-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metil)benzamida

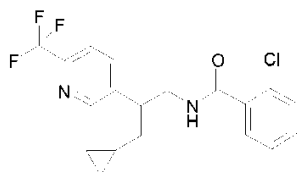


15

A partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y (1-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-4,4-difluorociclohexil)metanamina. LCMS (MH⁺): m/z = 450,1, t_R (minutos, Método F) = 2,93

Ejemplo 4a

20 (+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida



La mezcla racémica que se preparó como se describe para el ejemplo 3c1 se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 383,1, t_R (minutos, Método G) = 2,5. [α]_D²⁰ = +13,66 (c = 3,0 mg/mL, CHCl₃)

25 Y el correspondiente enantiómero

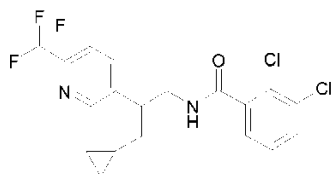
Ejemplo 4b

(-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 383,1, t_R (minutos, Método G) = 2,5. [α]²⁰_D = -13,0 (c = 3,0 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4c

(+)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida



5

La mezcla racémica que se preparó como se describe para el ejemplo 3a se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 417,1, t_R (minutos, Método G) = 2,64. [α]²⁰_D = +15,0 (c = 3,0 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

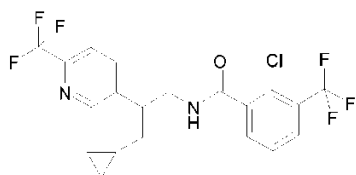
10 Ejemplo 4d

(-)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 417,1, t_R (minutos, Método G) = 2,64. [α]²⁰_D = -12,0 (c = 3,0 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4e

(+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-(trifluorometil)benzamida



15

La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 451,1, t_R (minutos, Método G) = 3,11. [α]²⁰_D = +26,0 (c = 2,0 mg/mL, CHCl₃)

20 Y el correspondiente enantiómero

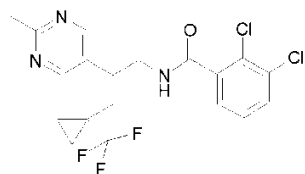
Ejemplo 4f

(-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-(trifluorometil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 451,1, t_R (minutos, Método G) = 3,11. [α]²⁰_D = -25,0 (c = 2,0 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4g

25 (-)-2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida



La mezcla racémica que se preparó como se describe para el ejemplo 3a se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 432,0, t_R (minutos, Método F) = 2,72. [α]²⁰_D = -34,0 (c = 4,5 mg/mL, CHCl₃)

30 Y el correspondiente enantiómero

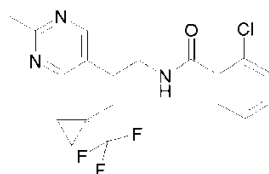
Ejemplo 4h

(+)-2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 432,0, t_R (minutos, Método F) = 2,72. [α]²⁰_D = 35,7 (c = 4,7 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4i

(-)-2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(2-metil-pirimidin-5-il)-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propilamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 398,1, t_R (minutos, Método F) = 2,55. [α]²⁰_D = -25,5 (c = 5,1 mg/mL, CHCl₃)

10 Y el correspondiente enantiómero

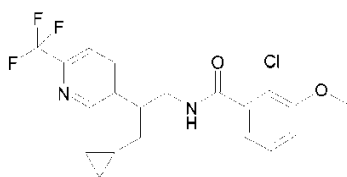
Ejemplo 4j

(+)-2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 398,1, t_R (minutos, Método F) = 2,55. [α]²⁰_D = 27,1 (c = 5,5 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4k

15 (+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-metoxibenzamida



20 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 413,1, t_R (minutos, Método G) = 2,84. [α]²⁰_D = +20,9 (c = 0,86 mg/mL, CHCl₃)

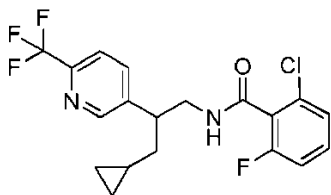
Ejemplo 4l

(-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-metoxi-benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 413,1, t_R (minutos, Método G) = 2,84. [α]²⁰_D = -22,09 (c = 0,86 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4m

25 (-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-6-fluorobenzamida



30 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 401,1, t_R (minutos, Método G) = 2,88. [α]²⁰_D = -25,9 (c = 0,81 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

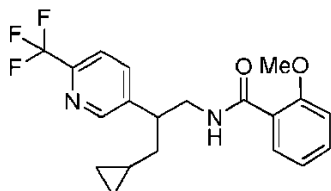
Ejemplo 4n

(+)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-6-fluorobenzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 401,1, t_R (minutos, Método G) = 2,88. [α]²⁰_D = 25,9 (c = 0,81 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4o

5 (-)-N-(3-Ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-2-metoxibenzamida



10 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 379,1, t_R (minutos, Método G) = 3,01. [α]²⁰_D = -6,67 (c = 3,9 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

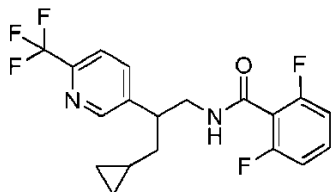
Ejemplo 4p

(+)-N-(3-Ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-2-metoxibenzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 379,1, t_R (minutos, Método G) = 3,01. [α]²⁰_D = 6,89 (c = 4,5 mg/mL, CHCl₃)

15 Ejemplo 4q

(-)-N-(3-Ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-2,6-difluorobenzamida



20 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,6-difluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 385,1, t_R (minutos, Método G) = 2,92. [α]²⁰_D = -35,71 (c = 0,84 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

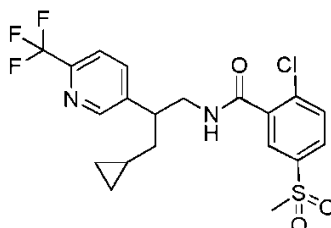
Ejemplo 4r

(+)-N-(3-Ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-2,6-difluorobenzamida

25 LCMS (MH⁺): m/z = 385,1, t_R (minutos, Método G) = 2,92. [α]²⁰_D = 36,9 (c = 0,84 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4s

(+)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-5-(metilsulfonyl)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-5-(metilsulfonyl)benzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 461,1, t_R (minutos, Método F) = 2,98. [α]²⁰_D = +28,75 (c = 0,8 mg/mL, CHCl₃)

5 Y el correspondiente enantiómero

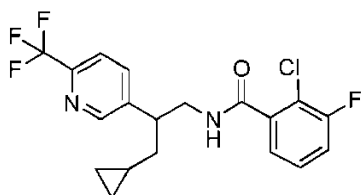
Ejemplo 4t

(-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-5-(metilsulfonyl)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 461,1, t_R (minutos, Método F) = 2,98. [α]²⁰_D = -27,0 (c = 1,0 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4u

10 (+)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-3-fluorobenzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 401,1, t_R (minutos, Método G) = 2,61. [α]²⁰_D = +28,13 (c=1,6 mg/mL, CHCl₃)

15

Y el correspondiente enantiómero

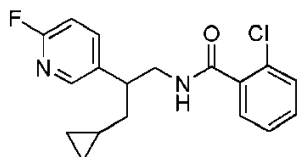
Ejemplo 4v

(-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-3-fluorobenzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 401,1, t_R (minutos, Método G) = 2,61. [α]²⁰_D = -26,25 (c = 1,6 mg/mL, CHCl₃)

20 Ejemplo 4w

(+)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-fluoropiridin-3-il)propil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-fluoropiridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 333,1, t_R (minutos, Método F) = 2,53, [α]²⁰_D = +29,0 (c = 2,0 mg/mL, CHCl₃)

25

Y el correspondiente enantiómero

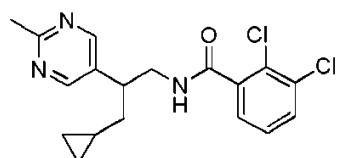
Ejemplo 4x

(-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-fluoropiridin-3-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 333,1, t_R (minutos, Método F) = 2,53. [α]²⁰_D = -24,5 (c = 2,0 mg/mL, CHCl₃)

30 Ejemplo 4y

(+)-2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título LCMS (MH+): m/z = 364,1, t_R (minutos, Método F) = 2,64. [α]²⁰_D = +41,3 (c = 1,5 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

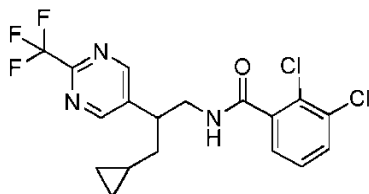
5 Ejemplo 4z

(-)-2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH+): m/z = 364,1, t_R (minutos, Método F) = 2,64. [α]²⁰_D = -40,7 (c = 1,5 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4a1

(+)-2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



10

La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH+): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método G) = 2,59. [α]²⁰_D = +21,41 (c = 3,27 mg/mL, CHCl₃)

15 Y el correspondiente enantiómero

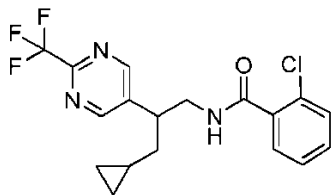
Ejemplo 4b1

(-)-2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH+): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método G) = 2,59. [α]²⁰_D = -22,00 (c = 3,0 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4c1

20 (+)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



25

La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH+): m/z = 384,1, t_R (minutos, Método F) = 2,66. [α]²⁰_D = +23,68 (c = 5,49 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

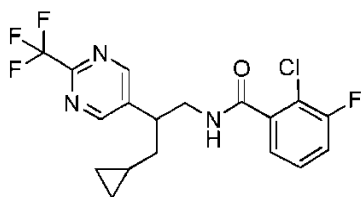
Ejemplo 4d1

(-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH+): m/z = 384,1, t_R (minutos, Método F) = 2,66. [α]²⁰_D = -21,63 (c = 5,27 mg/mL, CHCl₃)

30 Ejemplo 4e1

(+)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-fluorobenzamida



5 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 402,1, t_R (minutos, Método F) = 2,71. [α]²⁰_D = +24,77 (c = 4,44 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

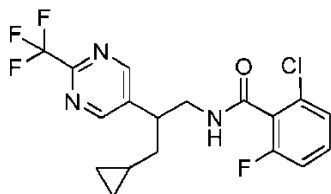
Ejemplo 4f1

(-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-fluorobenzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 402,1, t_R (minutos, Método F) = 2,71. [α]²⁰_D = -21,77 (c = 4,50 mg/mL, CHCl₃)

10 Ejemplo 4g1

(+)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-6-fluorobenzamida



15 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 402,1, t_R (minutos, Método F) = 2,69. [α]²⁰_D = +35,56 (c = 2,25 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

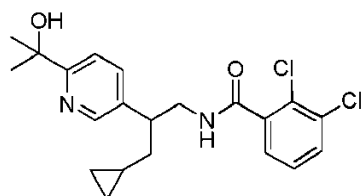
Ejemplo 4h1

(-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-6-fluorobenzamida

20 LCMS (MH⁺): m/z = 402,1, t_R (minutos, Método F) = 2,69. [α]²⁰_D = -34,27 (c = 2,48 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4i1

(+)-2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)propil)benzamida



25 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(5-(1-amino-3-ciclopropilpropan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 407,1, t_R (minutos, Método F) = 1,98. [α]²⁰_D = +23,89 (c = 3,0 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

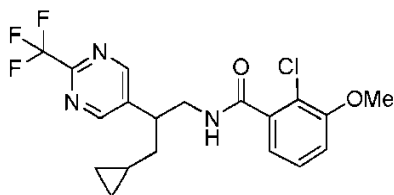
Ejemplo 4j1

30 (-)-2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 407,1, t_R (minutos, Método F) = 1,98. [α]²⁰_D = -28,17 (c = 3,1 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4k1

(+)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-metoxibenzamida



- 5 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 414,0, t_R (minutos, Método F) = 2,53. [α]²⁰_D = +26,3 (c = 4,0 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

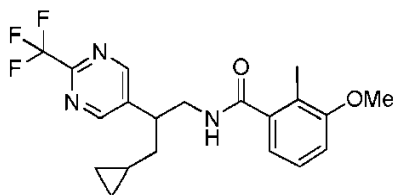
Ejemplo 4l1

- 10 (-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-metoxibenzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 414,0, t_R (minutos, Método F) = 2,53. [α]²⁰_D = -29,5 (c = 3,7 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4m1

(+)-2-Metil-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-metoxibenzamida



- 15 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-metil-3-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 394,0, t_R (minutos, Método F) = 2,59. [α]²⁰_D = +26,8 (c = 3,90 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

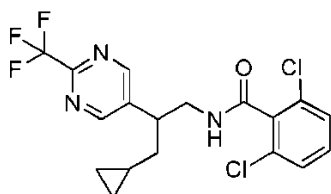
- 20 Ejemplo 4n1

(-)-2-Metil-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-metoxibenzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 394,0, t_R (minutos, Método F) = 2,59. [α]²⁰_D = -26,9 (c = 3,40 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4o1

(+)-2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



- 25 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método F) = 2,62. [α]²⁰_D = +21,87 (c = 3,2 mg/mL, CHCl₃)

- 30 Y el correspondiente enantiómero

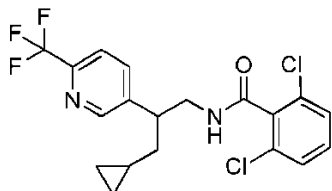
Ejemplo 4p1

(-)-2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método F) = 2,62. [α]²⁰_D = -21,43 (c = 2,8 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4q1

(+)-2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida



5

La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título LCMS (MH⁺): m/z = 417,1, t_R (minutos, Método G) = 2,50. [α]²⁰_D = +20,64 (c = 4,7 mg/mL, CHCl₃)

10 Y el correspondiente enantiómero

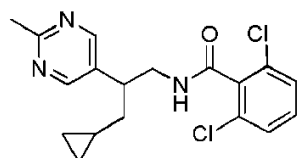
Ejemplo 4r1

(-)-2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 417,1, t_R (minutos, Método G) = 2,50. [α]²⁰_D = -20,3 (c = 3,5 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4s1

15 (+)-2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil)benzamida



20

La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 364,1, t_R (minutos, Método F) = 2,43. [α]²⁰_D = +15,42 (c = 2,4 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

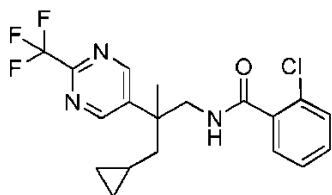
Ejemplo 4t1

(-)-2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 364,1, t_R (minutos, Método F) = 2,43. [α]²⁰_D = -11,51 (c = 1,87 mg/mL, CHCl₃)

25 Ejemplo 4u1

(+)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



30

La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 398,1, t_R (minutos, Método F) = 2,62. [α]²⁰_D = +13,77 (c = 5,30 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

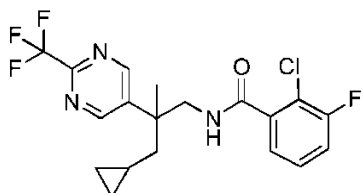
Ejemplo 4v1

(-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 398,1, t_R (minutos, Método F) = 2,62. [α]²⁰_D = -14,16 (c = 5,86 mg/mL, CHCl₃)

5 Ejemplo 4x1

(+)-2-Cloro-3-fluoro-N-(3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



10 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 416,1, t_R (minutos, Método G) = 2,48. [α]²⁰_D = +13,80 (c = 5,87 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

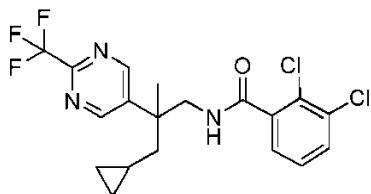
Ejemplo 4y1

(-)-2-Cloro-3-fluoro-N-(3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

15 LCMS (MH⁺): m/z = 416,1, t_R (minutos, Método G) = 2,48. [α]²⁰_D = -13,85 (c = 5,63 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4z1

(+)-2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



20 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 432,1, t_R (minutos, Método G) = 2,58. [α]²⁰_D = +17,42 (c = 6,6 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

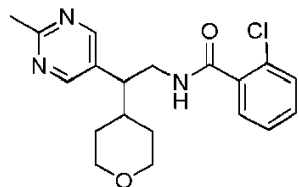
25 Ejemplo 4a2

(-)-2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 432,1, t_R (minutos, Método G) = 2,58. [α]²⁰_D = -17,32 (c = 6,6 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4b2

(+)-2-Cloro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)benzamida



30

La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 360,1, t_R (minutos, Método F) = 1,97/1,65. [α]²⁰_D = +43,43 (c = 1,75 mg/mL, CHCl₃)

5 Y el correspondiente enantiómero

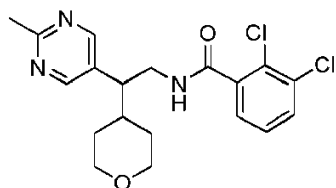
Ejemplo 4c2

(-)-2-Cloro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 360,1, t_R (minutos, Método F) = 1,97. [α]²⁰_D = -38,00 (c = 1,5 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4d2

10 (+)-2,3-Dicloro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 394,1, t_R (minutos, Método F) = 1,88. [α]²⁰_D = +57,50 (c = 2,0 mg/mL, CHCl₃)

15

Y el correspondiente enantiómero

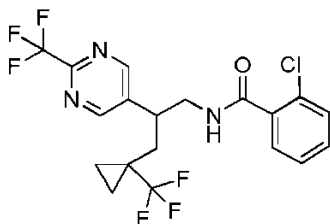
Ejemplo 4e2

(-)-2,3-Dicloro-N-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 394,1, t_R (minutos, Método F) = 1,88. [α]²⁰_D = -57,89 (c = 1,9 mg/mL, CHCl₃)

20 Ejemplo 4f2

(+)-2-Cloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 452,0, t_R (minutos, Método F) = 3,03. [α]²⁰_D = +27,50 (c = 4,80 mg/mL, CHCl₃)

25

Y el correspondiente enantiómero

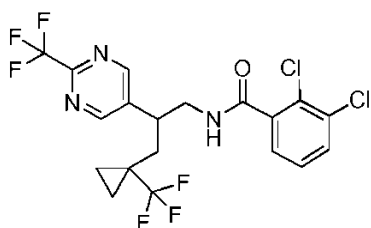
Ejemplo 4g2

(-)-2-Cloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

30 LCMS (MH⁺): m/z = 452,0, t_R (minutos, Método F) = 3,03. [α]²⁰_D = -27,32 (c = 3,88 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4h2

(+)-2,3-Dicloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



- 5 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 486,1, t_R (minutos, Método F) = 2,77. [α]²⁰_D = +31,03 (c = 5,80 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

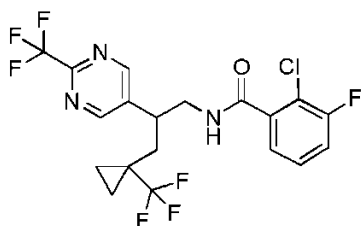
Ejemplo 4i2

(-)-2,3-Dicloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 486,1, t_R (minutos, Método F) = 2,77. [α]²⁰_D = -31,87 (c = 5,02 mg/mL, CHCl₃)

- 10 Ejemplo 4j2

(+)-2-Cloro-3-fluoro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



- 15 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 470,0, t_R (minutos, Método F) = 3,07. [α]²⁰_D = +28,85 (c = 3,05 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

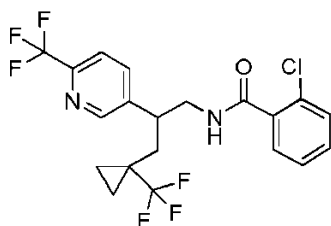
Ejemplo 4k2

(-)-2-Cloro-3-fluoro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

- 20 LCMS (MH⁺): m/z = 470,0, t_R (minutos, Método F) = 3,07. [α]²⁰_D = -28,97 (c = 3,21 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4l2

(+)-2-Cloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida



- 25 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 451,1, t_R (minutos, Método G) = 2,50. [α]²⁰_D = +33,55 (c = 3,07 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

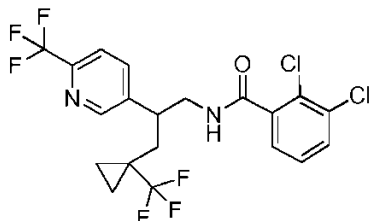
Ejemplo 4m2

(-)-2-Cloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 451,1, t_R (minutos, Método G) = 2,50. [α]²⁰_D = -32,98 (c = 3,20 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4n2

5 (+)-2,3-Dicloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida



10 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 485,1, t_R (minutos, Método G) = 2,63. [α]²⁰_D = +27,63 (c = 1,52 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

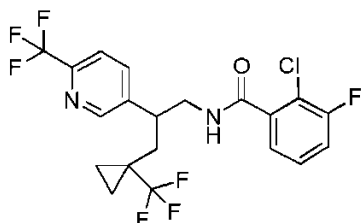
Ejemplo 4o2

(-)-2,3-Dicloro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 485,1, t_R (minutos, Método G) = 2,63. [α]²⁰_D = -26,67 (c = 1,50 mg/mL, CHCl₃)

15 Ejemplo 4p2

(+)-2-Cloro-3-fluoro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida



20 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 469,1, t_R (minutos, Método G) = 2,54. [α]²⁰_D = +27,60 (c = 3,20 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

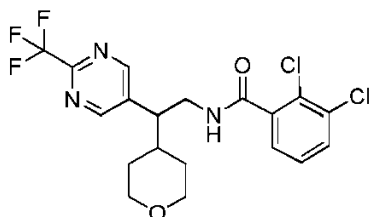
Ejemplo 4q2

(-)-2-Cloro-3-fluoro-N-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)benzamida

25 LCMS (MH⁺): m/z = 469,1, t_R (minutos, Método G) = 2,54. [α]²⁰_D = -27,55 (c = 3,40 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4r2

(+)-2,3-Dicloro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 448,0, t_R (minutos, Método F) = 2,72. [α]²⁰_D = +42,52 (c = 3,8 mg/mL, CHCl₃)

5 Y el correspondiente enantiómero

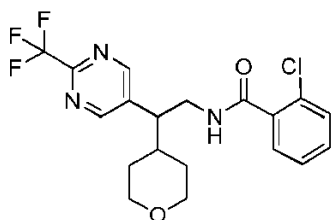
Ejemplo 4s2

(-)-2,3-Dicloro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 448,0, t_R (minutos, Método F) = 2,72. [α]²⁰_D = -42,62 (c = 3,66 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4t2

10 (+)-2-Cloro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 414,1, t_R (minutos, Método F) = 2,54. [α]²⁰_D = +38,57 (c = 2,80 mg/mL, CHCl₃)

15

Y el correspondiente enantiómero

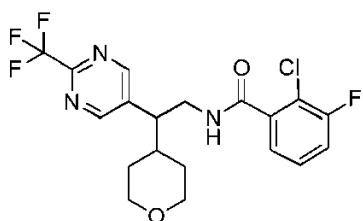
Ejemplo 4u2

(-)-2-Cloro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 414,1, t_R (minutos, Método F) = 2,54. [α]²⁰_D = -38,13 (c = 3,20 mg/mL, CHCl₃)

20 Ejemplo 4v2

(+)-2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 432,1, t_R (minutos, Método F) = 2,48. [α]²⁰_D = +32,38 (c = 3,27 mg/mL, CHCl₃)

25

Y el correspondiente enantiómero

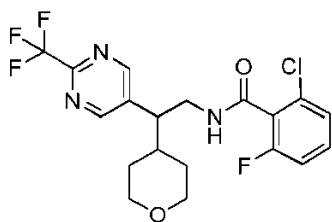
Ejemplo 4x2

(-)-2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

30 LCMS (MH⁺): m/z = 432,1, t_R (minutos, Método F) = 2,48. [α]²⁰_D = -35,64 (c = 3,18 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4y2

(+)-2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



5 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 432,1, t_R (minutos, Método F) = 2,6. [α]²⁰_D = +37,86 (c = 4,20 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

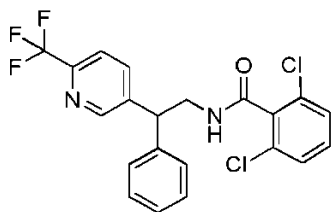
Ejemplo 4z2

(-)-2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 432,1, t_R (minutos, Método F) = 2,6. [α]²⁰_D = -37,86 (c = 3,83 mg/mL, CHCl₃)

10 Ejemplo 4a3

(+)-2,6-Dicloro-N-(2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



15 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 439,1, t_R (minutos, Método G) = 2,76. [α]²⁰_D = +3,18 (c = 6,38 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

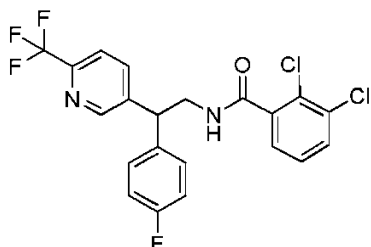
Ejemplo 4b3

(-)-2,6-Dicloro-N-(2-fenil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida

20 LCMS (MH⁺): m/z = 439,1, t_R (minutos, Método G) = 2,76. [α]²⁰_D = -4,19 (c = 7,8 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4c3

(+)-2,3-Dicloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



25 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 457,0, t_R (minutos, Método G) = 3,02. [α]²⁰_D = +4,17 (c = 3,04 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

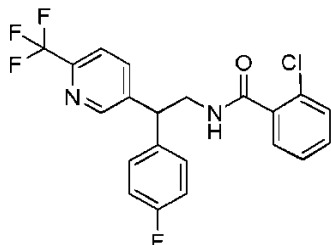
Ejemplo 4d3

(-)-2,3-Dicloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 457,0, t_R (minutos, Método G) = 3,02. [α]²⁰_D = -4,31 (c = 3,64 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4e3

(+)-2-Cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 423,1, t_R (minutos, Método G) = 2,58. [α]²⁰_D = +18,1 (c = 5,22 mg/mL, CHCl₃)

10 Y el correspondiente enantiómero

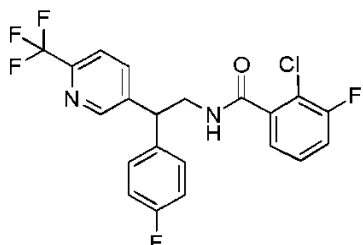
Ejemplo 4f3

(-)-2-Cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 423,1, t_R (minutos, Método G) = 2,58. [α]²⁰_D = -16,1 (c = 5,26 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4g3

15 (+)-2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



20 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 441,1, t_R (minutos, Método G) = 2,63. [α]²⁰_D = +10,60 (c = 5,6 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

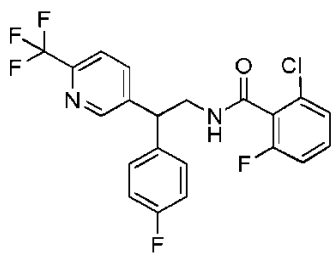
Ejemplo 4h3

(-)-2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida

25 LCMS (MH⁺): m/z = 441,1, t_R (minutos, Método G) = 2,63. [α]²⁰_D = -10,96 (c = 5,2 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4i3

(+)-2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida



5 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título LCMS (MH⁺): m/z = 441,0, t_R (minutos, Método G) = 2,86. [α]²⁰_D = +17,1 (c = 4,44 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

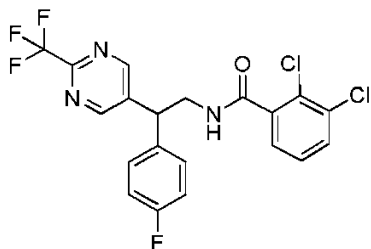
Ejemplo 4j3

(-)-2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 441,0, t_R (minutos, Método G) = 2,86. [α]²⁰_D = -15,7 (c = 4,58 mg/mL, CHCl₃)

10 Ejemplo 4k3

(+)-2,3-Dicloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



15 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 458,0, t_R (minutos, Método G) = 2,91. [α]²⁰_D = +14,2 (c = 8,50 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

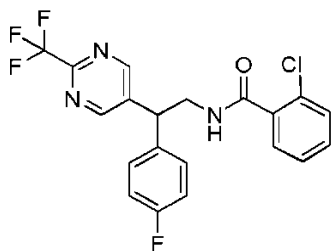
Ejemplo 4l3

(-)-2,3-Dicloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

20 LCMS (MH⁺): m/z = 458,0, t_R (minutos, Método G) = 2,91. [α]²⁰_D = -14,3 (c = 7,90 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4m3

(+)-2-Cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



25 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 424,1, t_R (minutos, Método F) = 3,19. [α]²⁰_D = +16,4 (c = 6,80 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

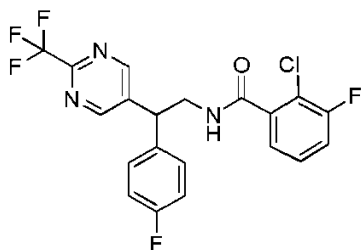
Ejemplo 4n3

(-)-2-Cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 424,1, t_R (minutos, Método F) = 3,19. [α]²⁰_D = -14,3 (c = 6,40 mg/mL, CHCl₃)

5 Ejemplo 4o3

(+)-2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



10 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 442,1, t_R (minutos, Método F) = 3,24. [α]²⁰_D = +12,8 (c = 6,8 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

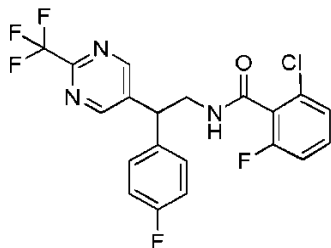
Ejemplo 4p3

15 (-)-2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 442,1, t_R (minutos, Método F) = 3,24. [α]²⁰_D = -12,3 (c = 7,0 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4q3

(+)-2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



20 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 442,0, t_R (minutos, Método F) = 2,99. [α]²⁰_D = +18,1 (c = 4,0 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

25 Ejemplo 4r3

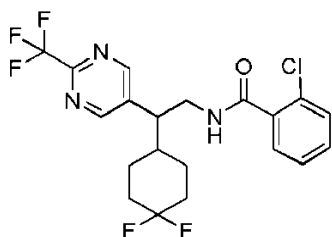
(-)-2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 442,0, t_R (minutos, Método F) = 2,99. [α]²⁰_D = -16,1 (c = 4,0 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4s3

(+)-2-Cloro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

30



5 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 448,1, t_R (minutos, Método F) = 2,95. [α]²⁰_D = +28,00 (c = 1,5 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

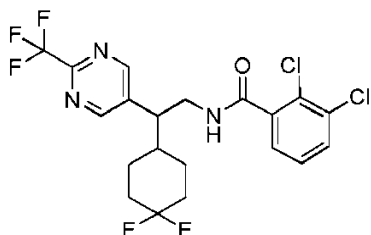
Ejemplo 4t3

(-)-2-Cloro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 448,1, t_R (minutos, Método F) = 2,95. [α]²⁰_D = -28,83 (c = 1,63 mg/mL, CHCl₃)

10 Ejemplo 4u3

(+)-2,3-Dicloro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



15 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 482,1, t_R (minutos, Método G) = 2,76. [α]²⁰_D = +24,29 (c = 0,70 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

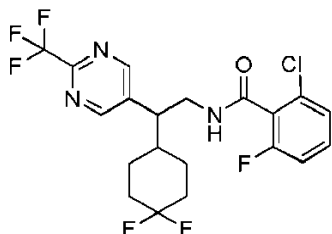
Ejemplo 4v3

(-)-2,3-Dicloro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

20 LCMS (MH⁺): m/z = 482,1, t_R (minutos, Método G) = 2,76. [α]²⁰_D = -23,46 (c = 0,81 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4x3

(+)-2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



25 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 466,1, t_R (minutos, Método F) = 2,97. [α]²⁰_D = +36,00 (c = 1,50 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

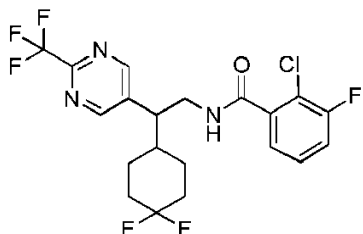
Ejemplo 4y3

(-)-2-Cloro-6-fluoro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 466,1, t_R (minutos, Método F) = 2,97. [α]²⁰_D = -34,89 (c = 1,50 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4z3

5 (+)-2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida



10 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 466,1, t_R (minutos, Método F) = 2,67. [α]²⁰_D = +28,57 (c = 0,56 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

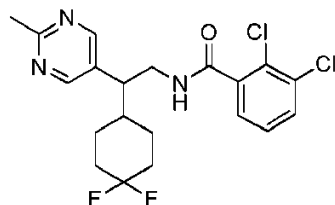
Ejemplo 4a4

(-)-2-Cloro-3-fluoro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 466,1, t_R (minutos, Método F) = 2,67. [α]²⁰_D = -28,83 (c = 0,61 mg/mL, CHCl₃)

15 Ejemplo 4b4

(+)-2,3-Dicloro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida



20 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 448,1, t_R (minutos, Método F) = 2,95. [α]²⁰_D = +49,6 (c = 4,8 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

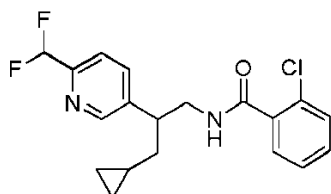
Ejemplo 4c4

(-)-2,3-Dicloro-N-(2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil)benzamida

25 LCMS (MH⁺): m/z = 448,1, t_R (minutos, Método F) = 2,95. [α]²⁰_D = -47,0 (c = 5,20 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4d4

(+)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH+): $m/z = 365,1$, t_R (minutos, Método F) = 2,97. $[\alpha]^{20}_D = +21,00$ (c = 3,00 mg/mL, CHCl_3)

5 Y el correspondiente enantiómero

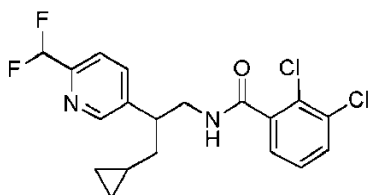
Ejemplo 4e4

(-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida

LCMS (MH+): $m/z = 365,1$, t_R (minutos, Método F) = 2,97. $[\alpha]^{20}_D = -20,00$ (c = 2,90 mg/mL, CHCl_3)

Ejemplo 4f4

10 (+)-2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH+): $m/z = 399,1$, t_R (minutos, Método G) = 2,57. $[\alpha]^{20}_D = +20,45$ (c = 2,20 mg/mL, CHCl_3)

15

Y el correspondiente enantiómero

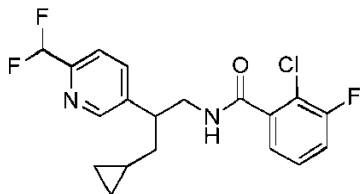
Ejemplo 4g4

(-)-2,3Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida

LCMS (MH+): $m/z = 399,1$, t_R (minutos, Método G) = 2,57. $[\alpha]^{20}_D = -19,43$ (c = 2,11 mg/mL, CHCl_3)

20 Ejemplo 4h4

(+)-2-Cloro-3-fluoro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH+): $m/z = 383,1$, t_R (minutos, Método F) = 3,02. $[\alpha]^{20}_D = +21,03$ (c = 2,90 mg/mL, CHCl_3)

25

Y el correspondiente enantiómero

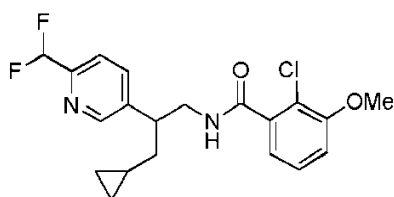
Ejemplo 4i4

(-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)propil)-6-fluorobenzamida

30 LCMS (MH+): $m/z = 383,1$, t_R (minutos, Método F) = 3,02. $[\alpha]^{20}_D = -20,40$ (c = 2,50 mg/mL, CHCl_3)

Ejemplo 4j4

(+)-2-Cloro-3-metoxi-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida



5 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 395,1, t_R (minutos, Método F) = 2,96. [α]²⁰_D = +28,21 (c = 2,80 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

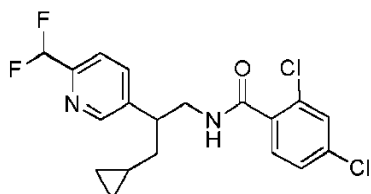
Ejemplo 4k4

(-)-2-Cloro-3-metoxi-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 395,1, t_R (minutos, Método F) = 2,96. [α]²⁰_D = -28,21 (c = 2,80 mg/mL, CHCl₃)

10 Ejemplo 4l4

(+)-2,4-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida



15 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,4-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 399,1, t_R (minutos, Método G) = 2,61. [α]²⁰_D = +29,58 (c = 2,40 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

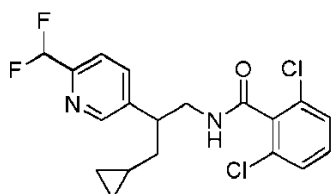
Ejemplo 4m4

(-)-2,4-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida

20 LCMS (MH⁺): m/z = 399,1, t_R (minutos, Método G) = 2,61. [α]²⁰_D = -30,22 (c = 2,78 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4n4

(+)-2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida



25 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 399,1, t_R (minutos, Método F) = 3,06. [α]²⁰_D = +31,97 (c = 1,22 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

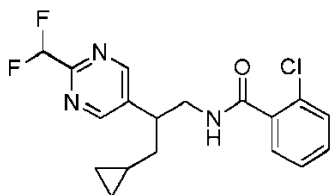
Ejemplo 4o4

30 (-)-2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 399,1, t_R (minutos, Método F) = 3,06. [α]²⁰_D = -30,25 (c = 1,62 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4p4

(+)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



- 5 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 366,1, t_R (minutos, Método F) = 2,84. [α]²⁰_D = +26,75 (c = 2,43 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

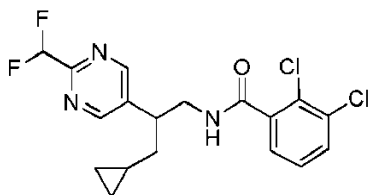
Ejemplo 4q4

- 10 (-)-2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 366,1, t_R (minutos, Método F) = 2,84 [α]²⁰_D = -24,52 (c = 2,08 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4r4

(+)-2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



- 15 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 400,1, t_R (minutos, Método F) = 3,00. [α]²⁰_D = +24,20 (c = 2,81 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

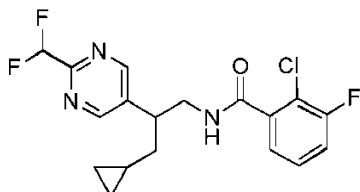
Ejemplo 4s4

(-)-2,3-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 400,1, t_R (minutos, Método F) = 3,00. [α]²⁰_D = -27,31 (c = 2,38 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4t4

(+)-2-Cloro-3-fluoro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



- 25 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 384,1, t_R (minutos, Método F) = 2,90. [α]²⁰_D = +20,59 (c = 4,08 mg/mL, CHCl₃)

- 30 Y el correspondiente enantiómero

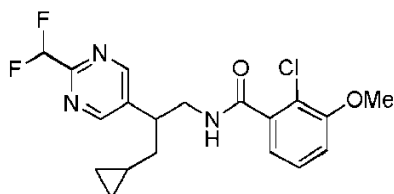
Ejemplo 4u4

(-)-2-Cloro-3-fluoro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 384,1, t_R (minutos, Método F) = 2,90. [α]²⁰_D = -20,87 (c = 4,12 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4v4

(+)-2-Cloro-3-metoxi-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 396,1, t_R (minutos, Método F) = 2,84. [α]²⁰_D = +24,50 (c = 4,98 mg/mL, CHCl₃)

10 Y el correspondiente enantiómero

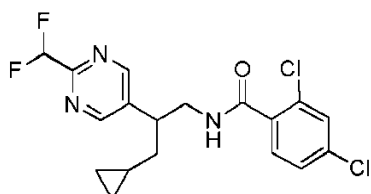
Ejemplo 4x4

(-)-2-Cloro-3-metoxi-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 396,1, t_R (minutos, Método F) = 2,84. [α]²⁰_D = -25,19 (c = 5,16 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4y4

15 (+)-2,4-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



20 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,4-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 400,1, t_R (minutos, Método F) = 3,04. [α]²⁰_D = +28,45 (c = 4,64 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

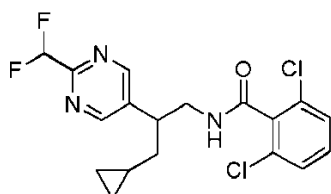
Ejemplo 4z4

(-)-2,4-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 400,1, t_R (minutos, Método F) = 3,04. [α]²⁰_D = -28,60 (c = 4,79 mg/mL, CHCl₃)

25 Ejemplo 4a5

(+)-2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida



30 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,6-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 400,1, t_R (minutos, Método F) = 2,93. [α]²⁰_D = +18,43 (c = 3,58 mg/mL, CHCl₃)

Y el correspondiente enantiómero

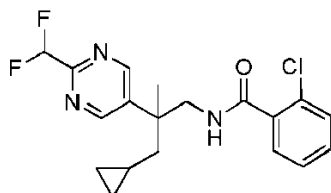
Ejemplo 4b5

(-)-2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida

LCMS (MH⁺): m/z = 400,1, t_R (minutos, Método F) = 2,93. [α]²⁰_D = -18,51 (c = 4,16 mg/mL, CHCl₃)

5 Ejemplo 4c5

(+)-2-Cloro-N-[(3-ciclopropil-2-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-2-metilpropil]benzamida



10 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)-2-metil-propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 380,1, t_R (minutos, Método F) = 2,82. [α]²⁰_D = +11,73 (c = 5,20 mg/mL, CHCl₃)

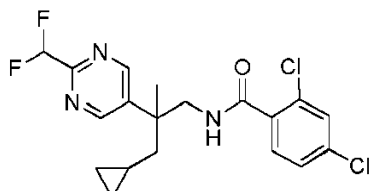
Y el correspondiente enantiómero

Ejemplo 4d5

15 (-)-2-Cloro-N-[(3-ciclopropil-2-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-2-metilpropil]benzamida. LCMS (MH⁺): m/z = 380,1, t_R (minutos, Método F) = 2,82. [α]²⁰_D = -13,47 (c = 5,27 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4e5

(+)-2,4-Dicloro-N-[(3-ciclopropil-2-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-2-metilpropil]benzamida



20 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,4-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)-2-metil-propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 414,1, t_R (minutos, Método F) = 2,99. [α]²⁰_D = +17,16 (c = 5,07 mg/mL, CHCl₃)

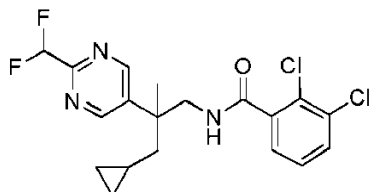
Y el correspondiente enantiómero

Ejemplo 4f5

25 (-)-2,4-Dicloro-N-[(3-ciclopropil-2-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-2-metilpropil]benzamida. LCMS (MH⁺): m/z = 414,1, t_R (minutos, Método F) = 2,99, [α]²⁰_D = -17,55 (c = 5,30 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4g5

(+)-2,3-Dicloro-N-[(3-ciclopropil-2-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-2-metilpropil]benzamida



30 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 3-ciclopropil-2-(6-(difluorometil)pirimidin-3-il)-2-metil-propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC

preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 414,1, t_R (minutos, Método F) = 2,96. [α]²⁰_D = +18,40 (c = 6,63 mg/mL, CHCl₃)

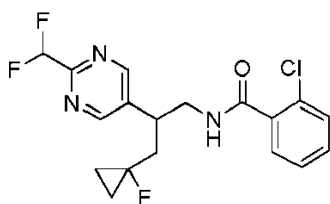
Y el correspondiente enantiómero

Ejemplo 4h5

- 5 (-)-2,3-Dicloro-N-[(3-ciclopropil-2-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-2-metilpropil]benzamida. LCMS (MH⁺): m/z = 414,1, t_R (minutos, Método F) = 2,96. [α]²⁰_D = -20,13 (c = 5,91 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4i5

(+)-2-cloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-fluorociclopropil)propil)benzamida



- 10 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-fluorociclopropil)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 384,1, t_R (minutos, Método F) = 2,72. [α]²⁰_D = +21,30 (c = 2,39 mg/mL, CHCl₃)

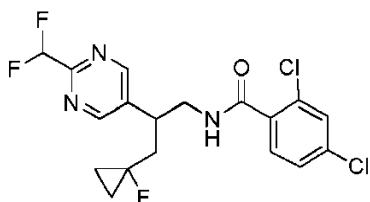
- 15 Y el correspondiente enantiómero

Ejemplo 4j5

(-)-2-Cloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-fluorociclopropil)propil)benzamida. LCMS (MH⁺): m/z = 384,1, t_R (minutos, Método F) = 2,72. [α]²⁰_D = -20,80 (c = 2,02 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4k5

- 20 (+)-2,4-Dicloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-fluorociclopropil)propil)benzamida



- 25 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,4-diclorobenzoico y 2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-fluorociclopropil)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método F) = 2,93. [α]²⁰_D = +25,40 (c = 3,42 mg/mL, CHCl₃)

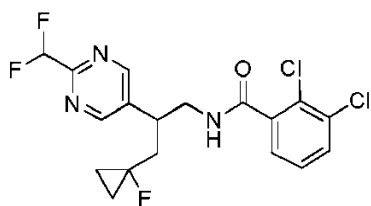
Y el correspondiente enantiómero

Ejemplo 4l5

(-)-2,4-Dicloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-fluorociclopropil)propil)benzamida. LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método F) = 2,93. [α]²⁰_D = -29,5 (c = 2,71 mg/mL, CHCl₃)

- 30 Ejemplo 4m5

(+)-2,3-Dicloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-fluorociclopropil)propil)benzamida



5 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-fluorociclopropil)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método F) = 2,89. [α]²⁰_D = +21,70 (c = 3,00 mg/mL, CHCl₃)

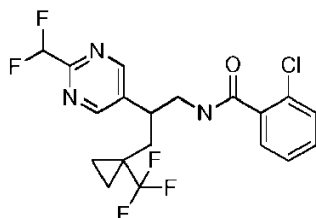
Y el correspondiente enantiómero

Ejemplo 4n5

(-)-2,3-Dicloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-fluorociclopropil)propil)benzamida. LCMS (MH⁺): m/z = 418,1, t_R (minutos, Método F) = 2,89. [α]²⁰_D = -23,7 (c = 3,20 mg/mL, CHCl₃)

10 Ejemplo 4o5

(+)-2-Cloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propil)benzamida



15 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2-clorobenzoico y 2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 434,0, t_R (minutos, Método F) = 2,42. [α]²⁰_D = +25,30 (c = 3,75 mg/mL, CHCl₃)

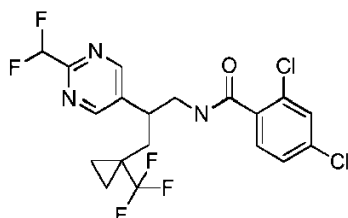
Y el correspondiente enantiómero

Ejemplo 4p5

20 (-)-2-Cloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propil)benzamida. LCMS (MH⁺): m/z = 434,0, t_R (minutos, Método F) = 2,72. [α]²⁰_D = -28,50 (c = 3,86 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4q5

(+)-2,4-Dicloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propil)benzamida



25 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,4-diclorobenzoico y 2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 468,0, t_R (minutos, Método F) = 3,14. [α]²⁰_D = +32,40 (c = 3,15 mg/mL, CHCl₃)

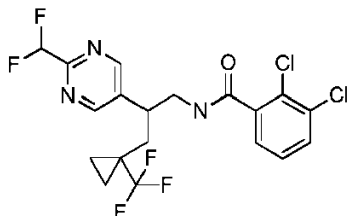
Y el correspondiente enantiómero

30 Ejemplo 4r5

(-)-2,4-Dicloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propil)benzamida. LCMS (MH⁺): m/z = 468,0, t_R (minutos, Método F) = 3,14. [α]²⁰_D = -45,3 (c = 2,76 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 4s5

(+)-2,3-Dicloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propil)benzamida



5 La mezcla racémica que se preparó de una manera similar al ejemplo 3a a partir de ácido 2,3-diclorobenzoico y 2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propan-1-amina se separó en los dos enantiómeros por SFC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (MH⁺): m/z = 468,0, t_R (minutos, Método F) = 2,84. [α]²⁰_D = +27,80 (c = 3,41 mg/mL, CHCl₃)

10 Y el correspondiente enantiómero

Ejemplo 4t5

(-)-2,3-Dicloro-N-(2-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propil)benzamida. LCMS (MH⁺): m/z = 468,0, t_R (minutos, Método F) = 2,57. [α]²⁰_D = -35,8 (c = 2,37 mg/mL, CHCl₃)

Ejemplo 5: Ensayo de unión a P2X₇

15 Este ejemplo ilustra ensayos representativos para uso en la evaluación de los compuestos de ensayo en cuanto a la actividad antagonista. Se ensayaron los compuestos de la presente invención *in vitro* para su capacidad de actuar como antagonistas del receptor P2X₇.

20 Los ensayos de cribado para determinar el antagonismo del receptor P2X₇ son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ensayos funcionales, tales como los ensayos de segundo mensajero, y los ensayos de medida de citocinas realizados *in vitro* son bien conocidos en la técnica y se pueden usar para evaluar la unión específica y la actividad celular de los compuestos sobre el receptor P2X₇.

Ejemplo de ensayo *in vitro*

25 Cultivo celular: se cultivaron por métodos estándar células 293 HEK, transfectadas de manera estable con plásmidos capaces de expresar el receptor P2X₇ humano. Se distribuyeron las células en placas con una densidad celular de aproximadamente 15.000 células/pocillo en placas de ensayo de 384 pocillos (50 μL/pocillo) con medio bajo en suero al 1,5 % (DMEM, BCS al 1,5 %, 1 % L-glut (2 mM), 1 % P/S).

30 Se cultivaron por métodos estándar células 293 HEK, transfectadas de manera estable con plásmidos capaces de expresar el receptor P2X₇ de rata o de ratón. Se distribuyeron las células en placas con una densidad celular de aproximadamente 15.000 células/pocillo en placas de ensayo de 384 pocillos (50 μL/pocillo) con medio bajo en suero al 1,5 % (DMEM, FBS al 1,5 %, 1 % L-glut (2 mM), HEPES 10 mM, 1 % P/S). Se distribuyeron las células en placas 24 horas antes del ensayo. Las células que expresan el receptor P2X₇ humano, de rata o de ratón se ensayaron de la siguiente manera.

35 Ensayo con lector de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR): En resumen, se incubaron células 293 estables con P2X₇ humano o de ratón en tampón de sacarosa, pH 7,4 [KCl (5 mM), NaH₂PO₄·2H₂O (9,6 mM), HEPES (25 mM), sacarosa (280 mM), glucosa (5 mM), CaCl₂ (0,5 mM), y probenecid (se añadieron 0,1425 g en 3 mL de NaOH 1 N para 500 mL de solución)] en placas de 384 pocillos.

40 Se incubaron células 293 estables con P2X₇ de rata en HHPB (pH 7,4) [que consiste en BSS de Hank (1X); HEPES (pH 7,4) (20 mM) (Sigma); probenecid (0,710 g/5 mL de NaOH 1 N) (Sigma); y BSA (0,05 %) (Roche) que se añadió después de haber ajustado el pH] en placas de 384 pocillos. Se preparó la mezcla de colorante Fluo-4 NW (Molecular Probes, Inc., Eugene, OR, USA) en tampón (véanse las instrucciones del fabricante). Se retiraron las placas con células del incubador a 37 °C, se desechó el medio y después se añadieron 30 μL de colorante a cada pocillo. Se colocaron las placas en el incubador sin CO₂ a 37 °C, durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos.

45 Se prepararon dos grupos de placas con fármaco: A) Se prepararon mezclas de compuesto más agonista como sigue, con el fin de determinar la dosis-respuesta: BzATP: 11 puntos 1/2 log, diluido en tampón, partiendo de 1 mM. Compuestos de ensayo: 11 puntos 1/2 log, diluido en tampón con DMSO al 2 % partiendo de 10 μM. B) Se preparó

la mezcla de agonista sólo con BzATP a una concentración única en tampón (concentración determinada por dosis-respuesta).

5 Se añadieron las mezclas de compuesto (A) a placas de ensayo que contenían células y se pusieron a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió BzATP (B). Se leyó la fluorescencia utilizando Tetra FLIPR® (Molecular Devices, Inc., Sunnyvale, CA, USA) y se calcularon los valores de IC₅₀ por métodos estándar para determinar la actividad antagonista.

10 Ensayo para estimular la liberación de IL1β a partir de células THP-1: Se diferenciaron células THP-1 (The Global Bioresource Center; ATCC #: TIB-202™) por incubación con 10 ng/mL de IFN-gamma (Sigma, Cat#: 13265) en placas T150, con una densidad celular de 0,5 E⁶ células/mL, en medio RPMI1640 (ATCC, Cat# 30-2001) con 10 % de FBS y 1 % de P/S durante 48 horas. Se estimularon después las células con 100 ng/mL de LPS (Sigma, Cat#: L4516) en medio de ensayo CTL libre de suero (Sigma Cat#: CTLT-005), sin L-glutamina ni antibióticos, durante 3 horas. Se añadieron los compuestos de ensayo (antagonistas) y se incubaron durante 30 minutos. Se añadió BzATP (a concentración final de 1 mM) y se incubó durante 30 minutos.

15 Se centrifugaron las placas con las células a 3000 rpm durante 5 minutos y se recogieron inmediatamente los sobrenadantes para el inmunoensayo AlphaLISA® (PerkinElmer Inc., Waltham, MA, USA; Catalog No. AL220C) o se dividieron en alícuotas y se conservaron a < -20 °C. El inmunoensayo AlphaLISA® se realizó según las instrucciones del fabricante.

Tabla 1: Ejemplos de valores IC₅₀ de compuestos de la invención:

Nombre químico	IC ₅₀ (nM)
2-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidropiran-4-ilmetil]-5-metil-benzamida	62
2-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidropiran-4-ilmetil]-5-metil-benzamida	62
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2,3-dimetil-benzamida	170
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2-metoxi-benzamida	620
2,6-Dicloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-benzamida	360
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2-metil-benzamida	2100
2,3-Dicloro-N-(1-piridin-3-il-ciclopentilmetil)-benzamida	2200
2-Cloro-5-metil-N-(1-piridin-3-il-ciclopentilmetil)-benzamida	2900
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2-trifluorometil-benzamida	1200
2-Metil-N-(1-piridin-3-il-ciclopentilmetil)-benzamida	3600
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2-fluoro-3-trifluorometil-benzamida	4300
3-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidropiran-4-ilmetil]-2-fluoro-benzamida	890
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2,5-difluoro-benzamida	3000
2-Cloro-N-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-5-metil-benzamida	190
2,3-Dicloro-N-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-benzamida	260
N-[1-(4-Metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-2-metil-benzamida	1400
N-[1-(4-Metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-2,3-dimetil-benzamida	600
2-Cloro-5-metil-N-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida	2,4
2-Metil-N-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida	64
N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-2,3,5-trifluoro-benzamida	3600
N-[4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-piperidin-4-ilmetil]-2-metil-benzamida	60
2,3-Dicloro-N-[4-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-pentil]-benzamida	1

ES 2 662 523 T3

Nombre químico	IC50 (nM)
2,3-Dimetil-N-[4-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-pentil]-benzamida	4,4
2-Metil-N-[4-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-pentil]-benzamida	29
2-Cloro-5-metil-N-[4-(6-metil-piridin-3-il)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-benzamida	3400
5-Bromo-2-cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-benzamida	130
2-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahidropiran-4-ilmetil]-benzamida	800
2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]benzamida	0,28
2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]benzamida	0,28
2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]-6-fluoro-benzamida	14
2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]-5-metilbenzamida	0,76
2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]-5-(trifluorometil)benzamida	1,2
N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluorobenzamida	190
N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluoro-3-metoxibenzamida	100
2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-5-(metilsulfonyl)benzamida	8,7
2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida	25
N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluoro-5-metoxibenzamida	65
N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluoro-3-metilbenzamida	78
N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2,5-difluorobenzamida	1500
2,5-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida	2,3
2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-5-metoxibenzamida	0,83
N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2,3-difluorobenzamida	290
2,3-Dicloro-N-((4-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida	43
2,3-Dicloro-N-((4-(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida	41
2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida	1,2
2,3-Dicloro-N-((4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida	52
2,3-Dicloro-N-((1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexil)metil)benzamida	1,3
2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida	0,96
2-Ciano-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida	150
2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-4-(metilsulfonyl)benzamida	1800
N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-metilbenzamida	2,6
2,3-Dicloro-N-(2-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida	120
N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-(metilsulfonyl)benzamida	480
2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(5-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida	1,2
2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	0,55
2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	3,4

ES 2 662 523 T3

Nombre químico	IC50 (nM)
N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-fluoro-2-metilbenzamida	4
N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-metoxi-2-metilbenzamida	1,6
N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-5-fluoro-2-metilbenzamida	9,1
N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	39
3-Bromo-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-metilbenzamida	0,71
2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-metilbenzamida	0,54
3-Ciano-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-metilbenzamida	45
2,3-Dicloro-N-(2-(5-cloropiridin-3-il)-3-ciclopropilpropil)benzamida	5,5
2,3-Dicloro-N-(2-(4-clorofenil)-2-feniloetil)benzamida	120
2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2,6-dimetil-3-piridil)propil]benzamida	1300
2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida	7,1
(+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	63
(-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	2,3
(+)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	2,6
(-)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	0,31
2,3-Dicloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	19
2,3-Dicloro-N-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida	15
2,3-Dicloro-N-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(difluorometil)ciclopropil]propil]benzamida	0,76
(+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-(trifluorometil)benzamida	1100
(-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-(trifluorometil)benzamida	110
2,3-Dicloro-N-[3-[1-(difluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	1,6
(-)2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida	64
(+)2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida	1,5
(-)2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida	650
(+)2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida	130
2-Cloro-N-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida	94
N-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]-2-fluoro-benzamida	1700
2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida	1200
2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida	60
2-Cloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	2,1
2-Fluoro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	430
2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]metil]benzamida	120
2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]metil]benzamida	8,6
2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	0,88

ES 2 662 523 T3

Nombre químico	IC50 (nM)
2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]ciclohexil]metil]benzamida	23
2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]ciclohexil]metil]benzamida	380
(+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-metoxi-benzamida	12
(-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-metoxi-benzamida	4,2
(+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-6-fluoro-benzamida	50
(-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-6-fluoro-benzamida	2,1
(+)-N-[3-Ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-2-metoxi-benzamida	990
(-)-N-[3-Ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-2-metoxi-benzamida	53
(+)-N-[3-Ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-2,6-difluoro-benzamida	740
(-)-N-[3-Ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-2,6-difluoro-benzamida	130
(+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-5-metilsulfonil-benzamida	560
(-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-5-metilsulfonil-benzamida	8,1
2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(4-metil-1H-imidazol-1-il)ciclohexil)metil)benzamida	90
(+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-fluoro-benzamida	11
2(-)-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-fluoro-benzamida	2,9
(-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-(6-fluoro-3-piridil)propil]benzamida	16
(+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-(6-fluoro-3-piridil)propil]benzamida	510
N-(1-(1-(6-Bromopiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexil)etil)-2,3-diclorobenzamida	43
(-)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida	39
(+)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida	260
2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida	2
2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida	7,3
2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-metoxibenzamida	7,1
2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-fluorobenzamida	1,4
2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-fluorobenzamida	5,3
3-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluorobenzamida	3,2
3-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluorobenzamida	11
3-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-2-fluorobenzamida	660
2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-4-fluorobenzamida	310
2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida	0,71
2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	21
2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-fluoro-benzamida	16
(-)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	0,86
(+)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	3,9

ES 2 662 523 T3

Nombre químico	IC50 (nM)
(+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	38
(-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	3,2
(+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-fluoro-benzamida	50
(-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-fluoro-benzamida	4,7
(+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-6-fluoro-benzamida	41
2,3-Dicloro-N-[2-(4-clorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida	1,6
2-Cloro-N-[2-(4-clorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida	14
2-Cloro-N-[2-(4-clorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]-6-fluoro-benzamida	30
2-Cloro-N-[2-(4-clorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]-3-fluoro-benzamida	15
2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida	5,1
2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida	13
2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-fluorobenzamida	14
2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-6-fluorobenzamida	22
2,3-Dicloro-N-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]tetrahidropiran-4-il]metil]benzamida	250
2-Cloro-N-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]tetrahidropiran-4-il]metil]benzamida	4400
2-Cloro-6-fluoro-N-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]tetrahidropiran-4-il]metil]benzamida	1600
(-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-metoxi-benzamida	3,4
(+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-metoxi-benzamida	14
(-)N-[3-Ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3- metoxi-2-metil-benzamida	1,4
(+)N-[3-Ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-metoxi-2-metil-benzamida	9
2,3-Dicloro-N-[3-(1-fluorociclopropil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	3,7
(-)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	1,2
(+)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	0,89
(-)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	0,82
(+)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	3,8
2,3-Dicloro-N-[3-(1-fluorociclopropil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	9,3
2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(4-piridil)etil]benzamida	50
2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(4-piridil)etil]benzamida	1300
2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(4-piridil)etil]benzamida	640
2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(4-piridil)etil]benzamida	860
(-)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida	9,9
(+)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida	220
(+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	460

ES 2 662 523 T3

Nombre químico	IC50 (nM)
(-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	17
2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]ciclohexil]metil]benzamida	0,95
(+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-fluoro-benzamida	360
(-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-fluoro-benzamida	34
(+)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	74
(-)-2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida	58
(+)-2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida	28
(-)-2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida	570
(+)-2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida	970
2,3-Dicloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida	6,2
2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida	90
(+)-2-Cloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	2,4
2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida	1900
2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida	210
2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-6-fluoro-benzamida	150
2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-fluoro-benzamida	83
(+)-2-Cloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	0,09
(-)-2-Cloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	32
(+)-2,3-Dicloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	12
(-)-2,3-Dicloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	25
(+)-2-Cloro-3-fluoro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	4,5
(-)-2-Cloro-3-fluoro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	29
(+)-2,3-Dicloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	1,6
(-)-2,3-Dicloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	21
(+)-2-Cloro-3-fluoro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	7,2
(-)-2-Cloro-3-fluoro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	16
(+)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]propil]benzamida	740
(-)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]propil]benzamida	30
(+)-2,3-Dicloro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	4,1
(-)-2,3-Dicloro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	11
(+)-2-Cloro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	51
(-)-2-Cloro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	56
(+)-2-Cloro-6-fluoro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	56
(-)-2-Cloro-6-fluoro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	68

ES 2 662 523 T3

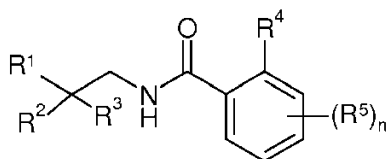
Nombre químico	IC50 (nM)
(+)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	32
(-)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	64
(+)2,6-Dicloro-N-[2-fenil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	12
(-)2,6-Dicloro-N-[2-fenil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	18
2,4-Dicloro-N-(2-fenil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)benzamida	25
2-Cloro-6-fluoro-N-[1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidropiran-4-il]etil]benzamida	55
2-Cloro-3-fluoro-N-[1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidropiran-4-il]etil]benzamida	15
2,3-Dicloro-N-((3-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida	15
(+)2,3-Dicloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	12
(-)2,3-Dicloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	9,4
(+)2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	15
(-)2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	8,5
(+)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	4,6
(-)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	7
(+)2-Cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	2,2
(-)2-Cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	3,1
2-Cloro-N-[2-(4-piridil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	30
2,3-Dicloro-N-[2-(4-piridil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	6,2
2-Cloro-N-[2-(4-piridil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	11
2,3-Dicloro-N-[2-(4-piridil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida	200
(+)2,3-Dicloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	1,1
(-)2,3-Dicloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	1,2
(+)2-Cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	4,4
(-)2-Cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	2
2,3-Dicloro-N-[1-[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]etil]benzamida	960
2-Cloro-N-[1-[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]etil]benzamida	1600
(+)2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	6,7
(-)2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	2,6
(+)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	4,8
(-)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	1,8
2-Cloro-N-[1-[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]etil]-6-fluoro-benzamida	1400
2-Cloro-N-[1-[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]etil]-3-fluoro-benzamida	2000
(-)2,3-Dicloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida	16
(+)2,3-Dicloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida	8,4

ES 2 662 523 T3

Nombre químico	IC50 (nM)
(+)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]-3-fluoro-benzamida	45
(-)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]-3-fluoro-benzamida	44
(+)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	32
(-)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	6,4
(+)2,3-Dicloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	5,7
(-)2,3-Dicloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	4,3
(+)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]-6-fluoro-benzamida	75
(-)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]-6-fluoro-benzamida	61
2,3-Dicloro-N-[4-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]butil]benzamida	2200
2,3-Dicloro-N-(2-fenil-2-piridazin-4-il-etil)benzamida	94
2,4-Dicloro-N-(2-fenil-2-piridazin-4-il-etil)benzamida	720
(+)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	23
(-)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	1,9
(+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	640
(-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	17
(+)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	24
(-)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]benzamida	1,9
(+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]-3-fluoro-benzamida	800
(-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]-3-fluoro-benzamida	19
(+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]-3-metoxibenzamida	4,4
N-[4,4-Difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-fluoro-benzamida	14

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



- 5 en donde R¹ es, pirimidilo que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, ciano o -SO₂R⁸;
- en donde R² es cicloalquilo C₃₋₆, ciclohetalquilo C₃₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, heteroarilo de 6 miembros, fenilo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;
- en donde R³ es hidrógeno, flúor, alquilo C₁₋₄ o fluoroalquilo C₁₋₄; o
- 10 en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar ciclohexilo, tetrahidropirano, piperazino, piperidino, morfolino, pirrolidino, azetidino, homomorfolino, homopiperidino u homopiperazino cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, -NR⁶R⁷ o flúor;
- en donde R⁴ es halógeno, fluoroalquilo C₁₋₄, ciano, ciclopropilo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, SO₂R⁸, -NR⁶R⁷ o alquilo C₁₋₆;
- 15 en donde R⁵ es halógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, ciano, -SO₂R⁸, -NR⁶R⁷, alcoxi C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- en donde R⁶ y R⁷ independientemente uno de otro son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- en donde R⁸ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fluoroalquilo C₁₋₄;
- 20 en donde R⁹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -NR¹⁰R¹¹, fluoroalquilo C₁₋₄ o heterociclo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, fluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o ciano;
- en donde R¹⁰ y R¹¹ independientemente uno de otro son hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o
- en donde R¹⁰ y R¹¹ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazino, piperidino, morfolino, pirrolidino, azetidino, homomorfolino, homopiperidino u homopiperazino cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo o flúor; y
- 25 en donde n es 0-3; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar opcionalmente piperazino sustituido.
- 30 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar opcionalmente piperidino sustituido.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar opcionalmente morfolino sustituido.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar opcionalmente pirrolidino sustituido.
- 35 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar opcionalmente pirrolo sustituido.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar opcionalmente sustituido imidazo.
- 40 8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar opcionalmente homomorfolino sustituido.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar opcionalmente homopiperidino sustituido.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar opcionalmente homopiperazinilo sustituido.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² y R³ se combinan con el carbono al que están unidos para formar opcionalmente azetidínulo sustituido.
- 5 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R⁴ es cloro, metilo o trifluorometilo.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde n es 0.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde n es 1.
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde n es 2.
- 10 16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R⁵ es flúor, cloro, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₄, ciano, alcoxi C₁₋₃ o fluoroalcoxi C₁₋₄.
17. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en
- 2-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-5-metil-benzamida,
 2-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-5-metil-benzamida,
 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-2,3-dimetil-benzamida,
- 15 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-2-metoxi-benzamida,
 2,6-Dicloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-benzamida,
 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-2-metil-benzamida,
 2,3-Dicloro-N-(1-piridin-3-il-ciclopentilmetil)-benzamida,
 2-Cloro-5-metil-N-(1-piridin-3-il-ciclopentilmetil)-benzamida,
- 20 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-2-trifluorometil-benzamida,
 2-Metil-N-(1-piridin-3-il-ciclopentilmetil)-benzamida,
 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-2-fluoro-3-trifluorometil-benzamida,
 3-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-2-fluoro-benzamida,
 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-2,5-difluoro-benzamida,
- 25 2-Cloro-N-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-5-metil-benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-benzamida,
 N-[1-(4-Metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-2-metil-benzamida,
 N-[1-(4-Metoxi-fenil)-ciclopentilmetil]-2,3-dimetil-benzamida,
 2-Cloro-5-metil-N-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida,
- 30 2-Metil-N-(1-metil-4-fenil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida,
 N-[4-(4-Cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-2,3,5-trifluoro-benzamida,
 N-[4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-piperidin-4-ilmetil]-2-metil-benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[4-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-pentil]-benzamida,
 2,3-Dimetil-N-[4-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-pentil]-benzamida,
- 35 2-Metil-N-[4-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-pentil]-benzamida,
 2-Cloro-5-metil-N-[4-(6-metil-piridin-3-il)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-benzamida,
 5-Bromo-2-cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-benzamida,
 2-Cloro-N-[4-(4-cloro-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilmetil]-benzamida,

- 2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]benzamida,
 2-Cloro-N-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]-6-fluoro-benzamida,
 2-Cloro-N-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]-5-metil-benzamida,
 5 2-Cloro-N-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-3-piridil)ciclohexil]metil]-5-(trifluorometil)benzamida,
 N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluorobenzamida,
 N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluoro-3-metoxibenzamida,
 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-5-(metilsulfonil)benzamida,
 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida,
 10 N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluoro-5-metoxibenzamida,
 N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluoro-3-metilbenzamida,
 N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2,5-difluorobenzamida,
 2,5-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida,
 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-5-metoxibenzamida,
 15 N-((4,4-Difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2,3-difluorobenzamida,
 2,3-Dicloro-N-((4-(4-clorofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida,
 2,3-Dicloro-N-((4-(4-(trifluorometil)fenil)tetraidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida,
 2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida,
 2,3-Dicloro-N-((4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tetraidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida,
 20 2,3-Dicloro-N-((1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexil)metil)benzamida,
 2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida,
 2-Ciano-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida,
 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-4-(metilsulfonil)benzamida,
 N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-metilbenzamida,
 25 2,3-Dicloro-N-(2-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)benzamida,
 N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-(metilsulfonil)benzamida,
 2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(5-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 30 N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-fluoro-2-metilbenzamida,
 N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-metoxi-2-metilbenzamida,
 N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-5-fluoro-2-metilbenzamida,
 N-((4,4-Difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida,
 3-Bromo-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-metilbenzamida,
 35 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-metilbenzamida,
 3-Ciano-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-metilbenzamida,
 2,3-Dicloro-N-(2-(5-cloropiridin-3-il)-3-ciclopropilopropil)benzamida,

- 2,3-Dicloro-N-(2-(4-clorofenil)-2-feniloetil)benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2,6-dimetil-3-piridil)propil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 5 (-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (+)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (-)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida,
 10 2,3-Dicloro-N-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(difluorometil)ciclopropil]propil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[3-[1-(difluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (-)2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida,
 15 (+)2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida,
 2-Cloro-N-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]benzamida,
 N-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]-2-fluoro-benzamida,
 20 2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida,
 2-Cloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 2-Fluoro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]metil]benzamida,
 25 2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]metil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-[6-(1-idroxi-1-metil-etil)-3-piridil]ciclohexil]metil]benzamida,
 2-Cloro-N-[[4,4-difluoro-1-[6-(1-idroxi-1-metil-etil)-3-piridil]ciclohexil]metil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-metoxi-benzamida,
 30 (-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-metoxi-benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-6-fluoro-benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-6-fluoro-benzamida,
 (+)N-[3-Ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-2-metoxi-benzamida,
 (-)N-[3-Ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-2-metoxi-benzamida,
 35 (+)N-[3-Ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-2,6-difluoro-benzamida,
 (-)N-[3-Ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-2,6-difluoro-benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-5-metilsulfonylbenzamida,

- (-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-5-metilsulfonilobenzamida,
 2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(4-metil-1H-imidazol-1-il)ciclohexil)metil)benzamida,
 (+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-fluoro-benzamida,
 2(-)-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]-3-fluoro-benzamida,
 5 (-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-(6-fluoro-3-piridil)propil]benzamida,
 (+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-(6-fluoro-3-piridil)propil]benzamida,
 N-(1-(1-(6-Bromopiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexil)etil)-2,3-diclorobenzamida,
 (-)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida,
 (+)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida,
 10 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida,
 2,3-Dicloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil)metil)benzamida,
 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-metoxibenzamida,
 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-fluorobenzamida,
 2-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-fluorobenzamida,
 15 3-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluorobenzamida,
 3-Cloro-N-((4,4-difluoro-1-(6-fluoropiridin-3-il)ciclohexil)metil)-2-fluorobenzamida,
 3-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-2-fluorobenzamida,
 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)-4-fluorobenzamida,
 2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)benzamida,
 20 2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-fluoro-benzamida,
 (-)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 (+)-2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 (+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 25 (-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 (+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-fluoro-benzamida,
 (-)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-fluoro-benzamida,
 (+)-2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-6-fluoro-benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[2-(4-clorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida,
 30 2-Cloro-N-[2-(4-clorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida,
 2-Cloro-N-[2-(4-clorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]-6-fluoro-benzamida,
 2-Cloro-N-[2-(4-clorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]-3-fluoro-benzamida,
 2,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida,
 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)benzamida,
 35 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-3-fluorobenzamida,
 2-Cloro-N-(3-ciclopropil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propil)-6-fluorobenzamida,
 2,3-Dicloro-N-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]tetrahidropiran-4-il]metil]benzamida,

- 2-Cloro-N-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]tetrahidropiran-4-il]metil]benzamida,
 2-Cloro-6-fluoro-N-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]tetrahidropiran-4-il]metil]benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-metoxi-benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-metoxi-benzamida,
 5 (-)N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-metoxi-2-metil-benzamida,
 (+)N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-metoxi-2-metil-benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[3-(1-fluorociclopropil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (-)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (+)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 10 (-)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 (+)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[3-(1-fluorociclopropil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(4-piridil)etil]benzamida,
 2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(4-piridil)etil]benzamida,
 15 2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(4-piridil)etil]benzamida,
 2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(4-piridil)etil]benzamida,
 (-)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida,
 (+)2,6-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-(2-metilpirimidin-5-il)propil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 20 (-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[[4,4-difluoro-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]ciclohexil]metil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-fluoro-benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]-3-fluoro-benzamida,
 (+)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 25 (-)2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida,
 (+)2,3-Dicloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida,
 30 2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida,
 2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-tetrahidropiran-4-il-etil]benzamida,
 2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-6-fluoro-benzamida,
 35 2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-fluoro-benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,

- (+)2,3-Dicloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (-)2,3-Dicloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (+)2-Cloro-3-fluoro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 (-)2-Cloro-3-fluoro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 5 (+)2,3-Dicloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 (-)2,3-Dicloro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 (+)2-Cloro-3-fluoro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (-)2-Cloro-3-fluoro-N-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (+)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]propil]benzamida,
 10 (-)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (+)2,3-Dicloro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (-)2,3-Dicloro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 15 (+)2-Cloro-6-fluoro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (-)2-Cloro-6-fluoro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (+)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (-)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-tetrahidropiran-4-il-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (+)2,6-Dicloro-N-[2-fenil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 20 (-)2,6-Dicloro-N-[2-fenil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 2,4-Dicloro-N-(2-fenil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida,
 2-Cloro-6-fluoro-N-[1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidropiran-4-il]etil]benzamida,
 2-Cloro-3-fluoro-N-[1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidropiran-4-il]etil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-((3-(2-metilpirimidin-5-il)tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida,
 25 (+)2,3-Dicloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 (-)2,3-Dicloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 (+)2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 (-)2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 (+)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 30 (-)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 2-Cloro-N-[2-(4-piridil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[2-(4-piridil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 35 2-Cloro-N-[2-(4-piridil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[2-(4-piridil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]benzamida,
 (+)2,3-Dicloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,

- (-)2,3-Dicloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[1-[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]etil]benzamida,
 5 2-Cloro-N-[1-[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]etil]benzamida,
 (+)2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (-)2-Cloro-6-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (+)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (-)2-Cloro-3-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 10 2-Cloro-N-1-[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]etil]-6-fluoro-benzamida,
 2-Cloro-N-1-[4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil]etil]-3-fluoro-benzamida,
 (-)2,3-Dicloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida,
 (+)2,3-Dicloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]-3-fluoro-benzamida,
 15 (-)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]-3-fluoro-benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (+)2,3-Dicloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 (-)2,3-Dicloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida,
 20 (+)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]-6-fluoro-benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[2-(4,4-difluorociclohexil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]-6-fluoro-benzamida,
 2,3-Dicloro-N-[4-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]butil]benzamida,
 2,3-Dicloro-N-(2-fenil-2-piridazin-4-il-etil)benzamida,
 2,4-Dicloro-N-(2-fenil-2-piridazin-4-il-etil)benzamida,
 25 (+)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 (-)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (+)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 30 (-)2,3-Dicloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]benzamida,
 (+)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]-3-fluoro-benzamida,
 (-)2-Cloro-N-[3-ciclopropil-2-[6-(difluorometil)-3-piridil]propil]-3-fluoro-benzamida, y N-[4,4-Difluoro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-2-fluoro-benzamida.
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17.