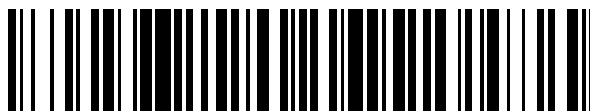


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 310**

51 Int. Cl.:

C07D 307/82	(2006.01) A61K 31/5383	(2006.01)
A61K 31/343	(2006.01) A61P 1/00	(2006.01)
A61K 31/351	(2006.01) A61P 1/04	(2006.01)
A61K 31/397	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
A61K 31/4025	(2006.01) A61P 11/06	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01) A61P 13/10	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01) A61P 17/04	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) A61P 25/04	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2015** **PCT/JP2015/052415**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015** **WO15115507**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2015** **E 15742861 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 3101015**

54 Título: **Derivado de sulfonamida heterocíclica y medicamento que lo comprende**

30 Prioridad:

28.01.2014 JP 2014013729
06.08.2014 JP 2014160250

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2020

73 Titular/es:

EA PHARMA CO., LTD. (100.0%)
2-1-1, Irifune Chuo-ku
Tokyo 104-0042, JP

72 Inventor/es:

KOBAYASHI, KAORI;
SUZUKI, TAMOTSU;
KAWAHIRA, MIZUKI;
FUJII, TOMOHIRO;
SUGIKI, MASAYUKI;
OHSUMI, KOJI y
OKUZUMI, TATSUYA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 759 310 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

Derivado de sulfonamida heterocíclica y medicamento que lo comprende

Campo Técnico

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de sulfonamida heterocíclica que tiene una actividad antagonista del Receptor de Potencial Transitorio Anquirina 1 (TRPA1, por sus siglas en inglés) y a una composición farmacéutica que contiene el compuesto, así como un medicamento útil para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad en la que está implicado TRPA1.

Antecedentes

- 10 El Receptor de Potencial Transitorio Anquirina 1 (TRPA1) es un canal catiónico no selectivo que pertenece a la superfamilia de canales receptores de potencial transitorio (TRP, por sus siglas en inglés). Como otras familia de canales TRP, tiene 6 dominios transmembrana y forma un tetrámero que consiste en 4 subunidades. TRPA1 es un canal iónico regulado por ligandos, que cambia su estructura por la unión de un ligando. Como resultado, el canal se abre para permitir el flujo intracelular de cationes tales como ion calcio, ion sodio y similares, para de esta manera controlar el potencial de membrana de las células. Como ligando TRPA1, se conocen sustancias naturales irritantes (por ejemplo, alilisotiocianato (AITC), cinamaldehído y similares), irritantes ambientales (por ejemplo, formalina, acroleína y similares), sustancias endógenas (por ejemplo, 4-hidroxinonenal y similares) y similares, (documentos no de patente 1 - 3). Se sabe que el ligando también se activa por estimulación con frío, Ca^{2+} intracelular y similares, (documento no de patente 1). Muchos ligandos tales como AITC, cinamaldehído y similares, forman un enlace covalente con el resto de cisteína y el resto de lisina en el extremo N-terminal en el citoplasma, y activan el canal (documento no de patente 2). Además, se considera que el Ca^{2+} intracelular se une al dominio en mano EF en el extremo N-terminal y abre el canal (documento no de patente 4). Se ha dado a conocer que TRPA1 está altamente expresado en los nervios sensoriales tales como el nervio de la médula espinal, nervio vago, nervio trigeminal y similares. También, se ha dado a conocer que TRPA1 es co-expresado con TRPV1, marcadores relacionados con la percepción del dolor tales como el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), la sustancia P y similares, (documentos no de patente 5-7). Por lo tanto, se considera que, una vez que se activa TRPA1 en el nervio sensorial por diversas estimulaciones, ocurre la apertura del canal y la despolarización de la membrana celular, se liberan neuropéptidos (CGRP, sustancia P) de las terminaciones nerviosas, y se transmite la percepción tal como nocicepción y similares.

- 30 De hecho, se ha dado a conocer que la atenuación génica de TRPA1 por el método antisentido específico del gen mejora la hiperalgesia inducida por la inflamación y el daño del nervio en el modelo de dolor (documento no de patente 8). También, se ha dado a conocer que el comportamiento de dolor inducido por formalina se elimina en el ratón con inactivación génica de TRPA1 (documento no de patente 9). A partir de lo anterior, se considera que TRPA1 desempeña una función importante en la transmisión nociceptiva. La participación de TRPA1 en la migraña y neuropatía diabética se sugiere en reportes (documentos no de patente 10, 11), y TRPA1 también se espera como un objeto terapéutico en las enfermedades relacionadas al dolor tales como dolor nociceptivo, dolor neuropático y similares.

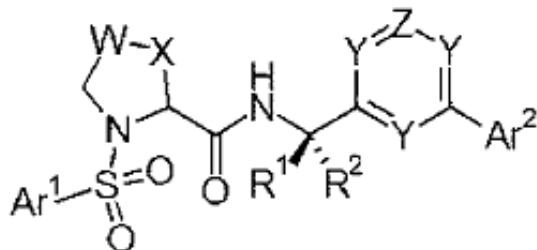
- 40 También, se sabe que TRPA1 está altamente expresado en el nervio sensorial aferente proyectado en el tracto gastrointestinal tal como esófago, estómago, intestino grueso y similares. Se ha dado a conocer que la atenuación génica de TRPA1 disminuye la reacción del dolor a través de la extensión del estómago (documento no de patente 12), y que la hiperalgesia de colon inducida por AITC y ácido 2,4,6-trinitrobenzensulfónico (TNBS) se normaliza en ratón con gen TRPA1 inactivado (documento no de patente 13). De lo anterior, se desprende que TRPA1 desempeña una función importante en la transmisión de percepción y nocicepción en el tracto gastrointestinal, y se espera que sea eficaz para el tratamiento de enfermedades del tracto digestivo tales como dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, esofagitis por reflujo, enfermedad del intestino inflamado (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis (documento no de patente 14) y similares.

- Además, TRPA1 desempeña una función clave en la detección de una sustancia nociva en la tráquea. Se ha dado a conocer que la atenuación génica de TRPA1 suprime la inflamación de la tráquea en el modelo OVA (documento no de patente 15). Por lo tanto, se considera que el antagonismo de TRPA1 también es útil para enfermedades pulmonares tales como asma, tos crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y similares.

- 50 Como otras enfermedades en las que participa TRPA1, se conocen las enfermedades dérmicas tales como prurito, dermatitis alérgica incluyendo dermatitis atópica, quemaduras y similares, (documentos no de patente 16, 17, 18, 19), enfermedades inflamatorias tales como quemaduras, osteoartritis y similares, (documento no de patente 20), enfermedades de la vejiga tales como vejiga hiperactiva, micción anormal, cistitis y similares, (documento no de patente 21), enfermedades neurológicas tales como neuropatía inducida por agentes anticáncer y similares, (documentos no de patente 22 - 24) y similares. De esta manera, un compuesto capaz de regular la función de TRPA1 es industrialmente y terapéuticamente útil en muchos aspectos. En particular, un compuesto que antagoniza TRPA1 es muy esperado como un nuevo fármaco terapéutico para enfermedades que cursan con dolor, enfermedades del tracto digestivo, enfermedades del pulmón, enfermedades dérmicas, enfermedades inflamatorias,

enfermedades de la vejiga y enfermedades neurológicas en humanos.

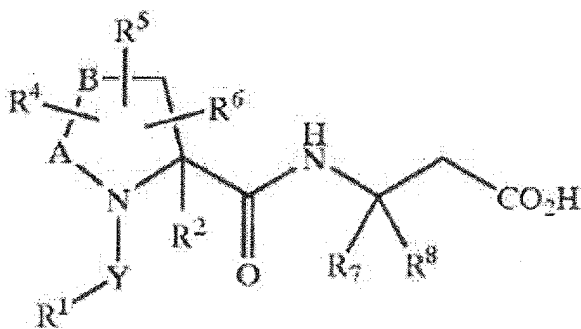
Como antagonista de TRPA1, se ha dado a conocer un compuesto de la siguiente fórmula (documento de patente 1).



en donde la definición de cada símbolo es como se describe en el documento de patente 1.

- 5 Sin embargo, estos compuestos son estructuralmente diferentes del compuesto representado por la fórmula (I) que se menciona más adelante en esta memoria. Si bien el documento de patente 3 también los da a conocer como antagonistas de TRPA1, son estructuralmente diferentes del compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención que se menciona más adelante en esta memoria.

Además, se conoce un compuesto que tiene la siguiente estructura (documento de patente 2).



en donde la definición de cada símbolo es como se describe en el documento de patente 2.

15 Sin embargo, estos compuestos son antagonistas de VLA-4 y $\alpha 4\beta 7$ y tienen mecanismo de acción diferente del mecanismo del compuesto de la presente invención. Además, tienen un grupo alquilo sustituido por ácido carboxílico o ácido carboxílico como sustituyente en el átomo de carbono adyacente a un enlace de amida, y son estructuralmente diferentes del compuesto de la presente invención.

[Lista de Documentos]

[Documentos de Patente]

documento de patente 1: WO 2010/141805

documento de patente 2: Patente de los Estados Unidos No. 6645939

20 documento de patente 3: WO 2013/108857

[documentos no de patente]

documento no de patente 1: Bandell M, y colaboradores, Neuron. 2004 Mar 25; 41(6):849-57.

documento no de patente 2: Macpherson LJ, y colaboradores, Nature. 2007 445(7127):541-5.

documento no de patente 3: Trevisani M, y colaboradores, Proc Natl Acad Sci EUA. 2007 104 (33):13519-24.

25 documento no de patente 4: Zurborg S, y colaboradores, Nat Neurosci. 2007 10(3):277-9.

documento no de patente 5: Nagata K, y colaboradores, J Neurosci. 2005 (16):4052-61.

documento no de patente 6: Story GM, y colaboradores, Cell. 2003 112(6):819-29.

documento no de patente 7: Bautista DM, y colaboradores, Proc Natl Acad Sci EUA. 2005 102 (34):12248-52.

documento no de patente 8: Obata K, y colaboradores, J Clin Invest. 2005 115(9):2393-401.

documento no de patente 9: McNamara CR, y colaboradores, Proc Natl Acad Sci EUA. 2007 104 (33):13525-30.

documento no de patente 10: Benemei S, y colaboradores, Br J Pharmacol. 2014 171(10):2552-67.

5 documento no de patente 11: Wei H, y colaboradores, Anesthesiology. 2009 111(1):147-54.

documento no de patente 12: Kondo T, y colaboradores, Digestion. 2010; 82(3):150-5.

documento no de patente 13: Cattaruzza F, y colaboradores, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010 298(1):G81-91.

10 documento no de patente 14: Cattaruzza F, y colaboradores, Am J Physiol Gastrointest Live Physiol. 2013 Jun 1; 304(11):G1002-12.

documento no de patente 15: Caceres AI, y colaboradores, Proc Natl Acad Sci USA. 2009 106(22) :9099-104.

documento no de patente 16: Xiao B, y Patapoutian A., Nat Neurosci. Mayo del 2011; 14(5):540-2.

documento no de patente 17: Wilson SR, et al. , Nat Neurosci. Mayo del 2011; 14 (5):595-602.

documento no de patente 18: Oh MH, y colaboradores, J Immunol. 1 de Diciembre del 2013; 191(11):5371-82.

15 documento no de patente 19: Liu B, y colaboradores, FASEB J. Septiembre del 2013; 27 (9):3549-63.

documento no de patente 20: McGaraughty S, y colaboradores, Mol Pain. 5 de Marzo del 2010; 6:14.

documento no de patente 21: Andersson KE, y colaboradores, BJU Int. Octubre del 2010; 106(8):1114-27.

documento no de patente 22: Nassini R, y colaboradores, Pain. Julio del 2011; 152 (7):1621-31.

documento no de patente 23: Materazzi S, y colaboradores, Pflugers Arch. Abril del 2012; 463(4):561-9.

20 documento no de patente 24: Trevisan G, y colaboradores, Cancer Res. 15 de Mayo del 2013; 73 (10):3120-31.

Breve descripción de la invención

Problemas que son resueltos por la invención

25 La presente invención se dirige a proporcionar un nuevo compuesto que tiene una actividad antagonista del Receptor de Potencial Transitorio Anquirina 1 (TRPA1).

La presente invención también se dirige a proporcionar un antagonista de TRPA1.

La presente invención también se dirige a proporcionar un medicamento que contiene el nuevo compuesto mencionado aquí anteriormente.

30 La presente invención también se dirige a proporcionar un medicamento útil para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad en la que participa TRPA1.

Medios para resolver los problemas

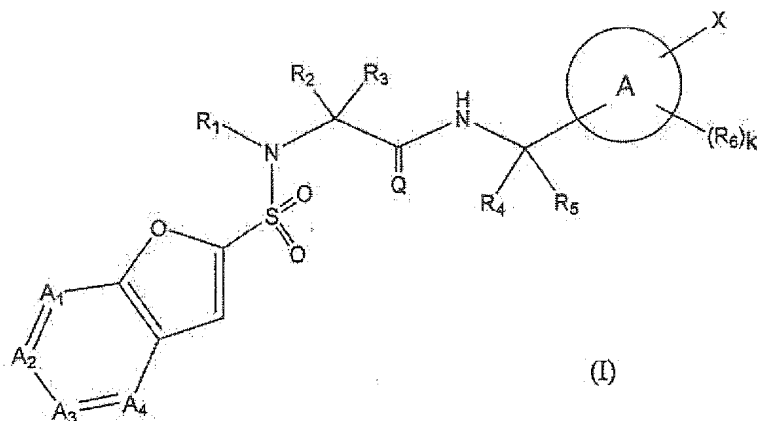
En vista de la situación mencionada aquí anteriormente, los autores de la presente invención han realizado varios estudios y han encontrado que un cierto compuesto de sulfonamida heterocíclica particular tiene una fuerte actividad antagonista de TRPA1.

35 Para la creación de un nuevo antagonista de TRPA1, los autores de la presente invención primero adoptaron una estructura de la fórmula (I) mencionada aquí anteriormente en donde el tiofeno está unido a sulfonamida, y además estudiaron una estructura de benzotiofeno en donde la estructura de tiofeno está condensada con un anillo aromático. Sin embargo, la conversión estructural de la estructura de tiofeno a la estructura de benzotiofeno causó una disminución en la actividad antagonista de TRPA1. Por otra parte, adoptaron una estructura en donde el furano está unido a sulfonamida, y estudiaron la estructura de benzofurano condensada con un anillo aromático. Sorprendentemente, la conversión estructural de la estructura notablamentede furano a la estructura de benzofurano mejoró la actividad antagonista de TRPA1. Los autores de la presente invención además encontraron que un grupo de compuestos que tienen una estructura análoga a la estructura de benzofurano también muestran una fuerte actividad antagonista de TRPA1. Los autores de la presente invención han encontrado que el compuesto de la
45 presente invención tiene una actividad antagonista de TRPA1, y es útil para la profilaxis y/o tratamiento de

enfermedades en la que participa TRPA1 (por ejemplo, enfermedades asociadas a dolor, enfermedades del tracto digestivo, enfermedades del pulmón, enfermedades de la vejiga, enfermedades inflamatorias, enfermedades dérmicas y enfermedades neurológicas), y han completado la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

- 5 [1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

Q es =O o =S;

- 10 el anillo A es un anillo aromático o anillo heteroaromático monocíclico de 6 miembros, o un anillo aromático o anillo heteroaromático bicíclico;

A₁ es -C(Ra)= o -N=;

A₂ es -C(Rb)= o -N=;

A₃ es -C(Rc)= o -N=;

A₄ es -C(Rd) = o -N=;

- 15 Ra, Rb, Rc y Rd son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₆ o un grupo halógeno-alcoxi C₁₋₆;

con la condición de que por lo menos dos de A₁ - A₄ no son -N=;

R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

- 20 R₂ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R₃ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R₄ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R₅ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

- 25 R₁ y R₂ opcionalmente están unidos para formar un anillo que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R₄ y R₅ opcionalmente están unidos para formar cicloalcano;

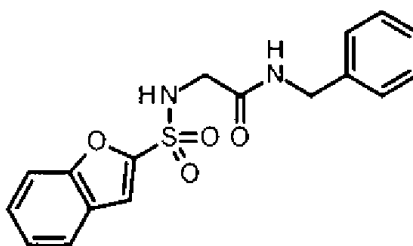
X es hidrógeno,

-Cy,

- 30 -C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,

- C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,
 -O-Cy,
 -O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 -C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,
 5 -S(O)n-Cy,
 -S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 -C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy,
 -N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 10 -C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-N(R_{x5})-Cy,
 -O-N(R_{x5})-Cy
 -N(R_{x5})-O-Cy,
 -C(O)-N(R_{x5})-Cy,
 15 -N(R_{x5})-C(O)-Cy,
 -S(O)m-N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-S(O)m-Cy,
 -O-S(O)m-Cy, o
 -S(O)m-O-Cy;
 20 n es un número entero de 0 - 2;
 m es 1 o 2;
 Cy es un grupo cíclico saturado o insaturado que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes (que opcionalmente contiene un heteroátomo);
 25 R_{x1} y R_{x2}, R_{x3}, R_{x4}, R_{x5} y R_{x6} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;
 30 R₆ es un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquilo C₃₋₆ cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo halógeno, un grupo hidróxido, un grupo alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₆, un grupo halógeno-alcoxi C₁₋₆, un grupo amino, un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo ciano, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo carbamoilo, un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, o un grupo amino sustituido con un grupo acilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;
 35 cuando R₆ está presente en pluralidad, pueden ser iguales o diferentes; y
 k es un número entero de 0 - 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, excluyendo el siguiente compuesto:



[2] El compuesto del [1] mencionado aquí anteriormente, en donde, en la fórmula (I),

Q es =O;

R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

5 R₄ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R₅ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

con la condición de que R₄ y R₅ no se unen para formar cicloalcano; y X es hidrógeno,

-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

10 -C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,

-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,

-O-Cy,

-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,

15 -S(O)n-Cy,

-S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy,

-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

20 -C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-N(R_{x6})-Cy,

-O-N(R_{x5})-Cy

-N(R_{x5})-O-Cy,

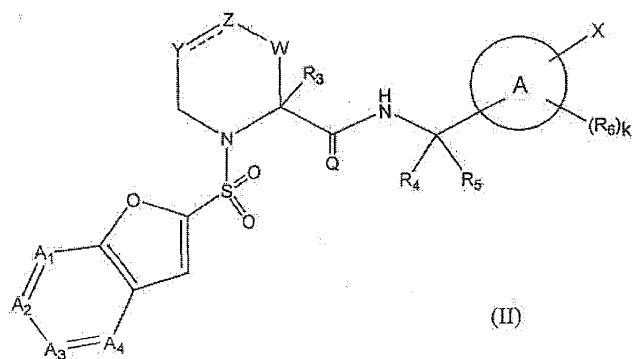
-C(O)-N(R_{x5})-Cy,

25 -N(R_{x5})-C(O)-Cy,

-S(O)m-N(R_{x5})-Cy, o

-N(R_{x5})-S(O)m-Cy, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[3] El compuesto del [1] mencionado aquí anteriormente, que está representado por la siguiente fórmula (II):



en donde -----

es un enlace sencillo o enlace doble;

5 Y es $-\text{CR}_{y1}\text{R}_{y2}-$ o $-\text{CR}_{y3}=$;

Z es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{CR}_{z1}\text{R}_{z2}-$ o $-\text{CR}_{z3}=$;

W es un enlace o $-\text{CR}_{w1}\text{R}_{w2}-$;

10 R_{y1} , R_{y2} , R_{y3} , R_{z1} , R_{z2} , R_{z3} , R_{w1} y R_{w2} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes; y otros símbolos son como se definen en [1] mencionado aquí anteriormente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[4] El compuesto del [3] mencionado aquí anteriormente, en donde, en la fórmula (II),

Q is $=\text{O}$;

R_4 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

15 R_5 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

con la condición de que R_4 y R_5 no se unen para formar cicloalcano; y

X es hidrógeno,

$-\text{Cy}$,

$-\text{C}(\text{R}_{x1}\text{R}_{x2})-\text{Cy}$,

20 $-\text{C}(\text{R}_{x1}\text{R}_{x2})-\text{C}(\text{R}_{x3}\text{R}_{x4})-\text{Cy}$,

$-\text{C}(\text{R}_{x1})=\text{C}(\text{R}_{x2})-\text{Cy}$,

$-\text{O}-\text{Cy}$,

$-\text{O}-\text{C}(\text{R}_{x1}\text{R}_{x2})-\text{Cy}$,

$-\text{C}(\text{R}_{x1}\text{R}_{x2})-\text{O}-\text{Cy}$,

25 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{Cy}$,

$-\text{S}(\text{O})_n-\text{C}(\text{R}_{x1}\text{R}_{x2})-\text{Cy}$,

$-\text{C}(\text{R}_{x1}\text{R}_{x2})-\text{S}(\text{O})_n-\text{Cy}$,

$-\text{N}(\text{R}_{x5})-\text{Cy}$,

$-\text{N}(\text{R}_{x5})-\text{C}(\text{R}_{x1}\text{R}_{x2})-\text{Cy}$,

30 $-\text{C}(\text{R}_{x1}\text{R}_{x2})-\text{N}(\text{R}_{x5})-\text{Cy}$,

$-\text{N}(\text{R}_{x5})-\text{N}(\text{R}_{x6})-\text{Cy}$,

-O-N(R_{x5})-Cy
 -N(R_{x5})-O-Cy,
 -C(O)-N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-C(O)-Cy,
 5 -S(O)m-N(R_{x5})-Cy,o
 -N(R_{x5})-S(O)m-Cy,

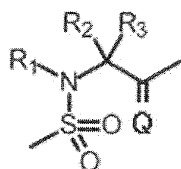
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[5] El compuesto del [2] mencionado aquí anteriormente, en donde R₁ es hidrógeno, R₂ es un grupo alquilo C₁₋₆, y R₃ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 [6] El compuesto del [4] mencionado aquí anteriormente, en donde Y es —CH₂—, Z es —CH₂—, W es un enlace, R₃ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[7] El compuesto del [4] mencionado aquí anteriormente, en donde Y es -CH₂-, Z es un enlace, W es un enlace, R₃ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

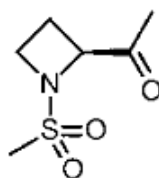
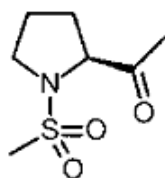
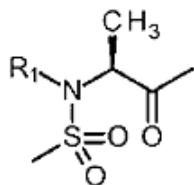
[8] El compuesto del [2] mencionado aquí anteriormente, en donde la estructura parcial (a)



(a)

15

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



en donde R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

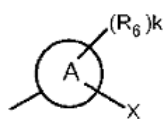
20 [9] El compuesto del [8] mencionado aquí anteriormente, en donde R₁ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[10] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 [11] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde el anillo A es un anillo aromático o un anillo heteroaromático monocíclico de 6 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

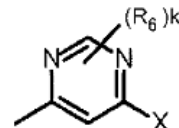
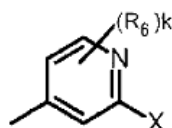
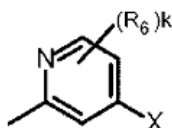
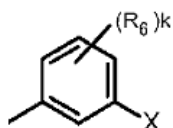
[12] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde el anillo A es benceno, piridina o pirimidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[13] El compuesto de los [1], [2], [4], [8] o [9] mencionados aquí anteriormente, en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



(b)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 [14] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde k es un número entero de 0 a 2, R_6 es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amino, un grupo alcóxycarbonilo C_{1-6} o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

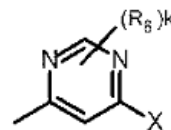
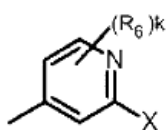
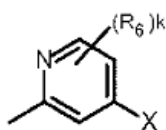
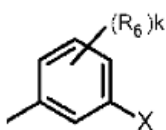
- 10 [15] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde k es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- [16] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



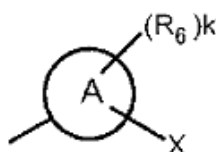
(b)

- 15 es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;



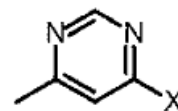
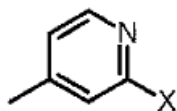
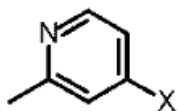
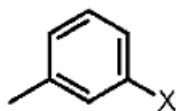
k es 0 o 1, R_6 es un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo halógeno, un grupo alcóxycarbonilo C_{1-6} , un grupo amino, un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 [17] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



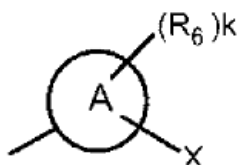
(b)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

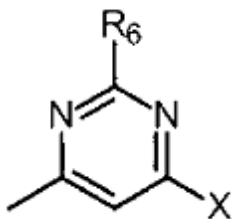
[18] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



(b)

5

es un grupo de la siguiente fórmula,



R_6 es un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amino o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

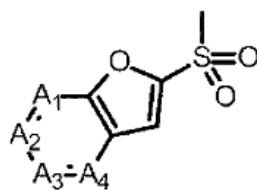
10

[19] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde A_1 es $-C(Ra)=$, A_2 es $-C(Rb)=$, A_3 es $-C(Rc)=$, A_4 es $-C(Rd)=$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[20] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde A_1 es $-C(Ra)=$, A_2 es $-C(Rb)=$, A_3 es $-C(Rc)=$, A_4 es $-C(Rd)=$;

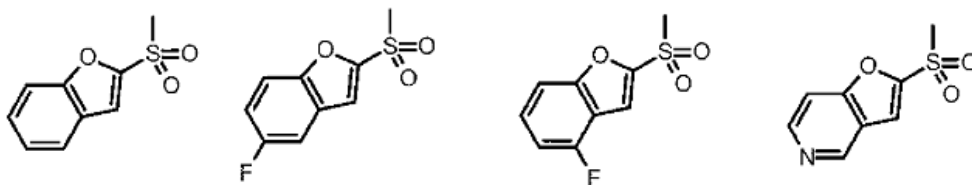
15 Ra , Rb , Rc y Rd todos son hidrógenos o uno cualquiera de ellos es un grupo halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[21] El compuesto de los [1], [2], [4], [8] o [9] mencionados aquí anteriormente, en donde la estructura parcial (c)



(c)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

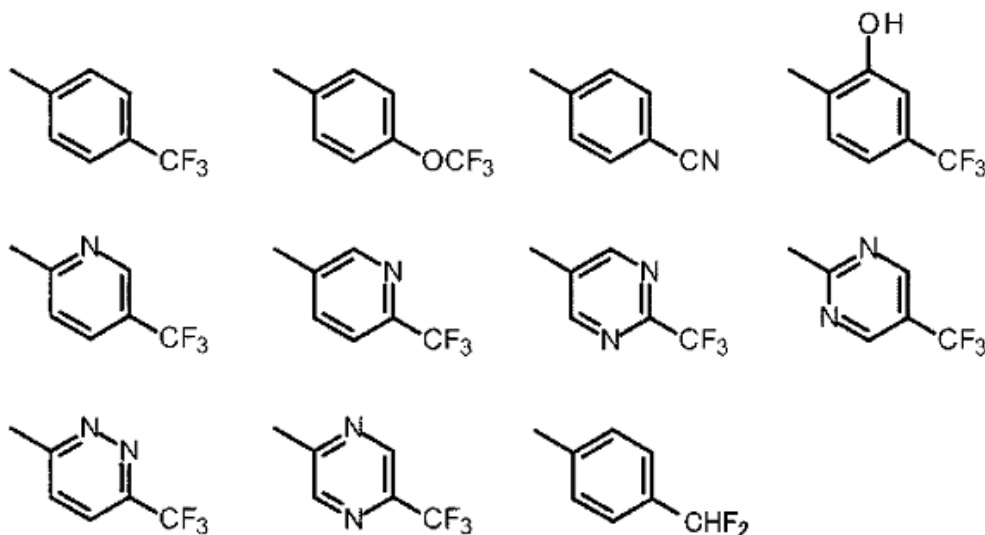
[22] El compuesto de los [1], [2], [4], [8] o [9] mencionados aquí anteriormente, en donde X es hidrógeno, -Cy, -O-Cy o -O-CH₂-Cy, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 [23] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde X es -Cy, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[24] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde Cy es benceno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, piridina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, pirimidina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, piridazina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, o pirazina que

- 10 opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[25] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

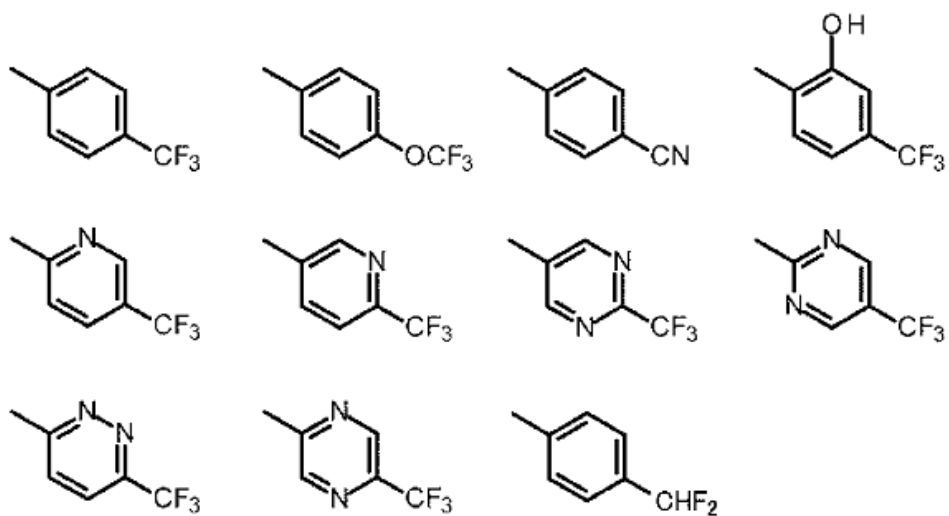


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 [26] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde X es -Cy; Cy es benceno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, piridina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, pirimidina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, piridazina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, o pirazina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

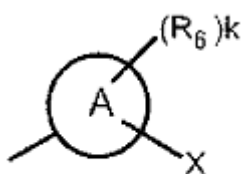
[27] El compuesto de los [1], [2], [4], [8] o [9] mencionados aquí anteriormente, en donde X es -Cy;

- 20 Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[28] El compuesto del [9] mencionado aquí anteriormente, en donde R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno; la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



(b)

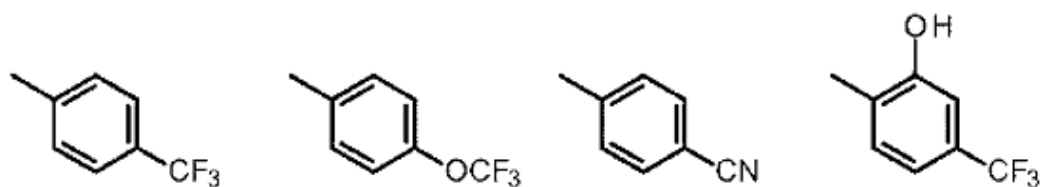
5

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

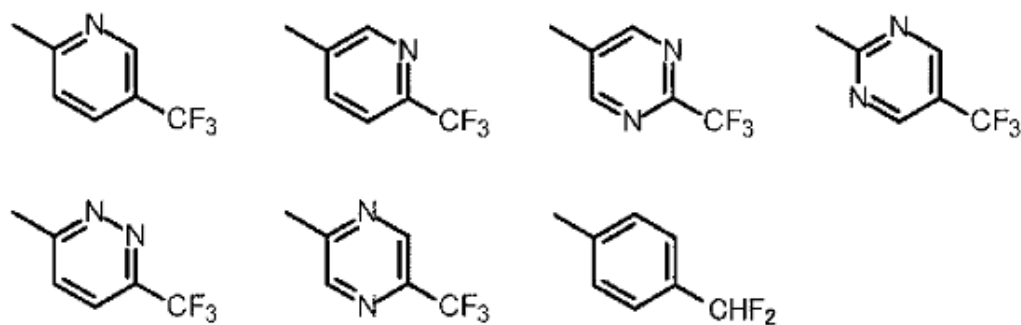


X es -Cy;

Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



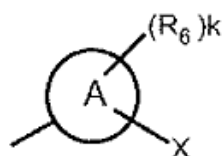
10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[29] El compuesto de los [1], [2], [4], [8] o [9] mencionados aquí anteriormente en donde R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno;

- 5 la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



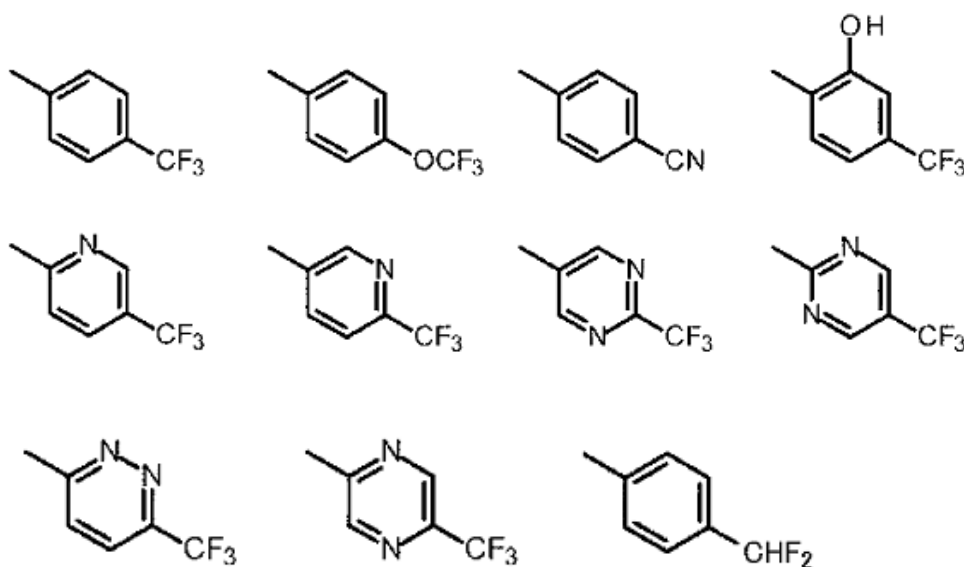
(b)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

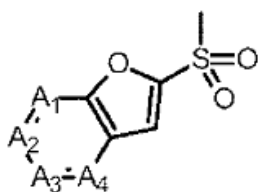


X es -Cy;

- 10 Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

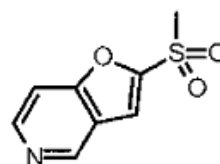
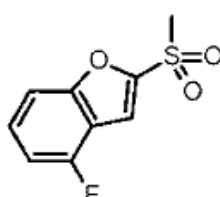
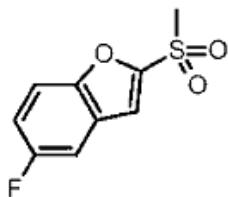
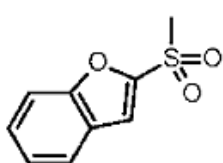


la estructura parcial (c)



(c)

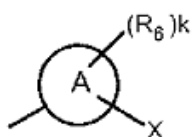
es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

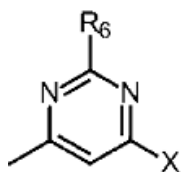
- 5 [30] El compuesto de los [1], [2], [4], [8], o [9] mencionado aquí anteriormente, en donde R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno;

la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



(b)

es un grupo de la siguiente fórmula,

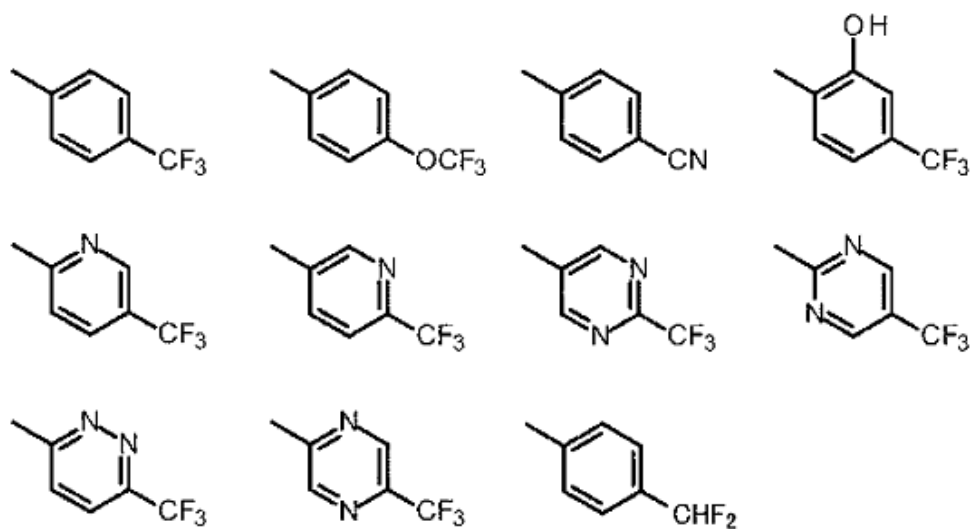


10

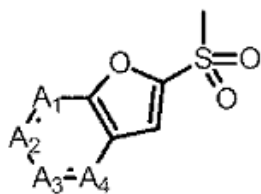
R_6 es un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amino o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} ,

X es -Cy;

- 15 Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

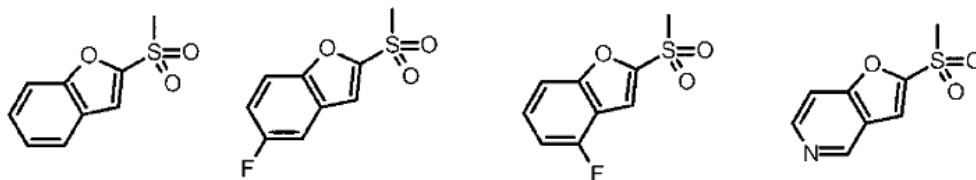


la estructura parcial (c)



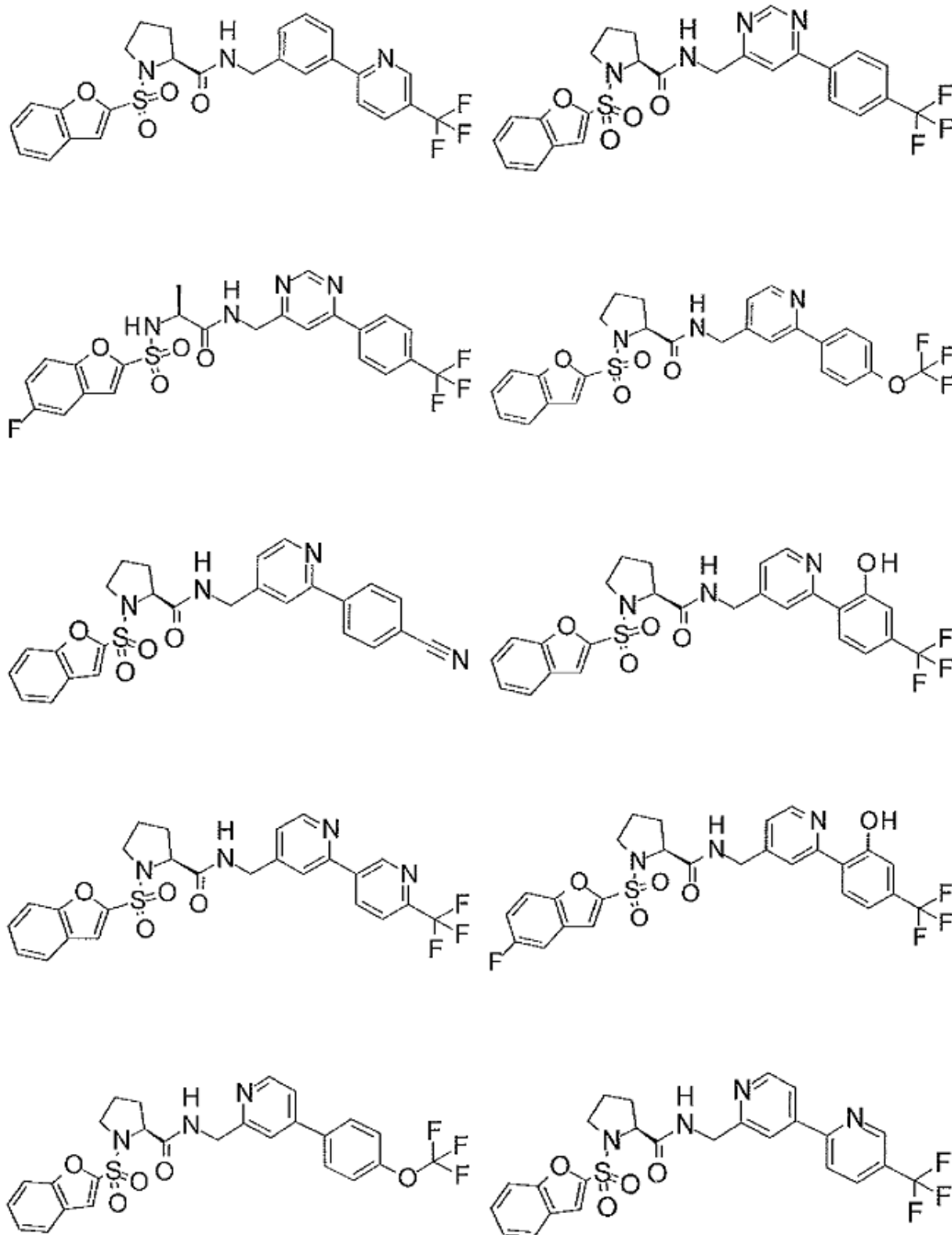
(c)

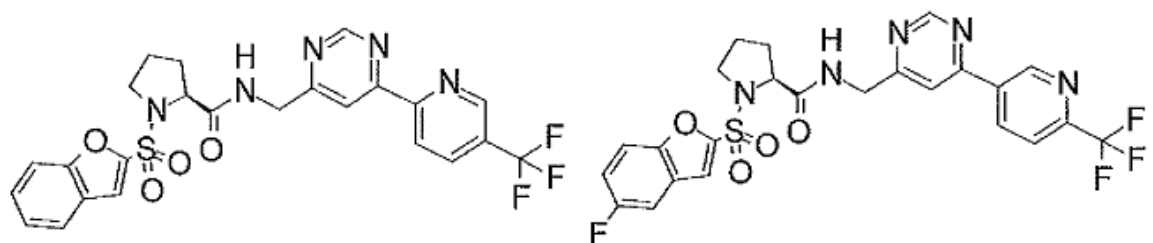
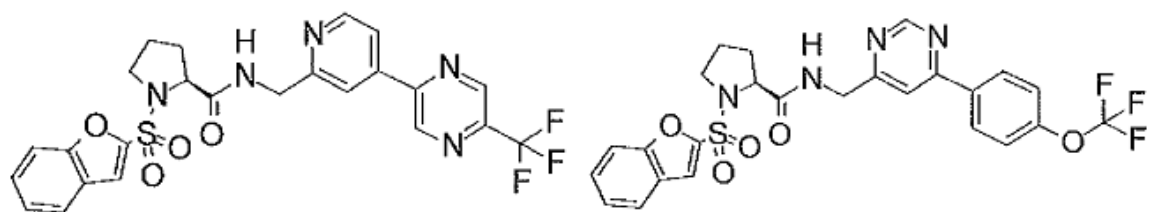
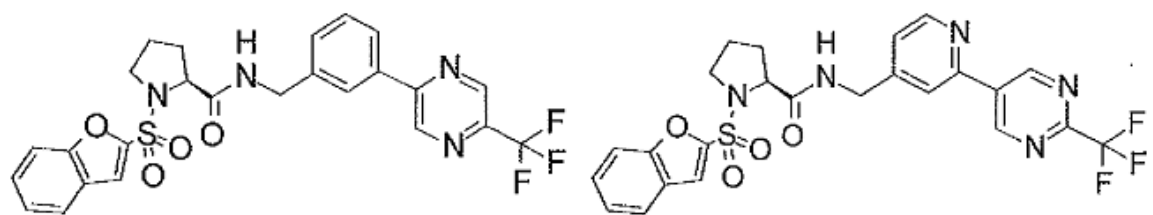
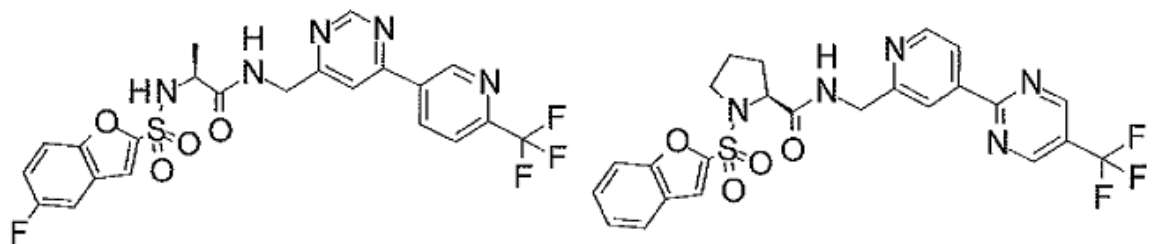
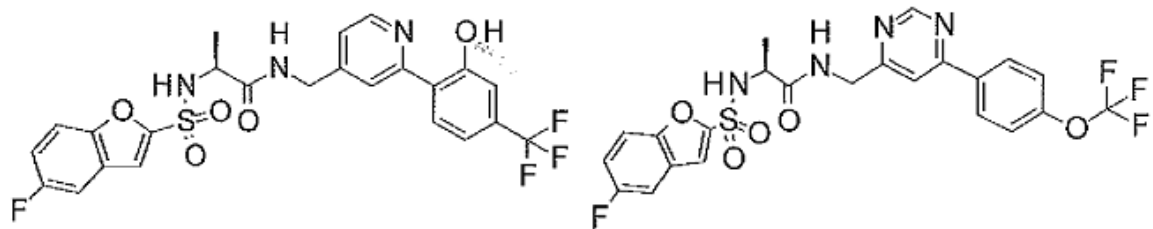
es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

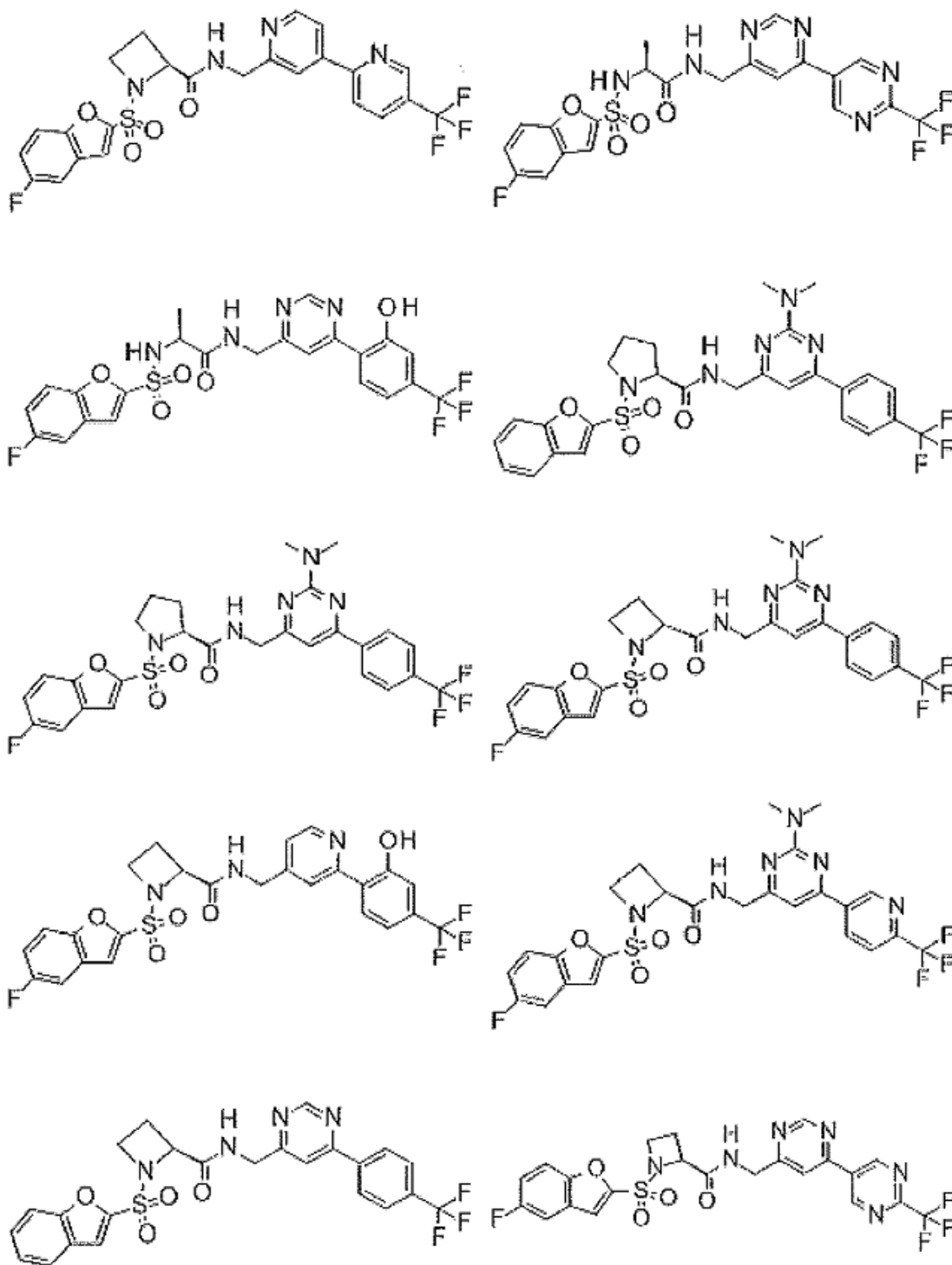


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[31] El compuesto del [2] mencionado aquí anteriormente, que es representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:







[32] Un antagonista de TRPA1 que comprende el compuesto de cualquiera de los [1] - [31] mencionados aquí anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [33] Un medicamento que comprende el compuesto de cualquiera de los [1] - [31] mencionados aquí anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[34] El medicamento del [33] mencionado aquí anteriormente, que es para profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad en la que participa TRPA1.

[35] El medicamento del [34] mencionado aquí anteriormente, en donde la enfermedad en la que participa TRPA1 se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor agudo, neuropatía diabética, osteoartritis, asma, tos

crónica, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, trastorno gastrointestinal funcional, esofagitis de reflujo, síndrome de intestino irritable, enfermedad de intestino inflamatorio, pancreatitis, neuropatía inducida por agente anticáncer, prurito y dermatitis alérgica.

5 [36] El medicamento del [34] mencionado aquí anteriormente, en donde la enfermedad en la que participa TRPA1 se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor agudo, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, trastorno gastrointestinal funcional, esofagitis de reflujo, enfermedad de intestino inflamatorio, neuropatía inducida por agente anticáncer y prurito.

10 [37] El compuesto de cualquiera de los [1] - [31] mencionados aquí anteriormente para uso en un método para la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad en la que participa TRPA1, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de los [1] - [31] mencionados aquí anteriormente a un sujeto en necesidad del mismo.

15 [38] El compuesto para uso del [37] mencionado aquí anteriormente, en donde la enfermedad en la que participa TRPA1 se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor agudo, neuropatía diabética, osteoartritis, asma, tos crónica, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, trastorno gastrointestinal funcional, esofagitis de reflujo, síndrome de intestino irritable, enfermedad de intestino inflamatorio, pancreatitis, neuropatía inducida por agente anticáncer, prurito y dermatitis alérgica.

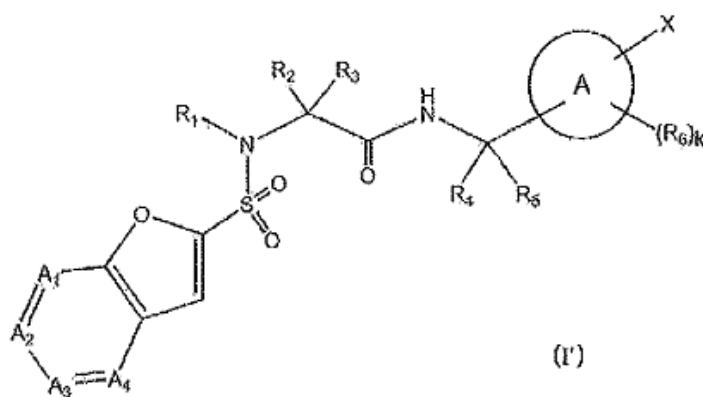
20 [39] El compuesto para uso del [37] mencionado aquí anteriormente, en donde la enfermedad en la que participa TRPA1 se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor agudo, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, trastorno gastrointestinal funcional, esofagitis de reflujo, enfermedad de intestino inflamatorio, neuropatía inducida por agente anticáncer y prurito.

[40] El compuesto de cualquiera de los [1] - [31] mencionados aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad en la que participa TRPA1.

25 [41] El compuesto del [40] mencionado aquí anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad en la que participa TRPA1 se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor agudo, neuropatía diabética, osteoartritis, asma, tos crónica, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, trastorno gastrointestinal funcional, esofagitis de reflujo, síndrome de intestino irritable, enfermedad de intestino inflamatorio, pancreatitis, neuropatía inducida por agente anticáncer, prurito y dermatitis alérgica.

30 [42] El compuesto del [40] mencionado aquí anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la enfermedad en la que participa TRPA1 se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor agudo, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, trastorno gastrointestinal funcional, esofagitis de reflujo, enfermedad de intestino inflamatorio, neuropatía inducida por agente anticáncer y prurito.

Como aun otra realización del compuesto (I), se puede mencionar un compuesto representado por lo siguiente (I')



en donde

35 el anillo A es un anillo aromático o anillo heteroaromático monocíclico de 6 miembros, o un anillo aromático o anillo heteroaromático bicíclico;

A₁ es -C(Ra)= o -N=;

A₂ es -C(Rb)= o -N=;

A₃ es -C(Rc)= o -N=;

A₄ es -C(Rd) = o -N=;

Ra, Rb, Rc y Rd son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₆ o un grupo halógeno-alcoxi C₁₋₆;

5 con la condición de que por lo menos dos de A₁ - A₄ no son -N=;

R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R₂ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R₃ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

10 R₄ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R₅ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R₁ y R₂ opcionalmente están unidos para formar un anillo que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

X es hidrógeno,

15 -Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,

-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,

-O-Cy,

20 -O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,

-S(O)n-Cy,

-S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy,

25 -N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-N(R_{x6})-Cy,

-O-N(R_{x5})-Cy

30 -N(R_{x5})-O-Cy,

-C(O)-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C(O)-Cy,

-S(O)m-N(R_{x5})-Cy, o

-N(R_{x5})-S(O)m-Cy,

35 n es un número entero de 0 - 2;

m es 1 o 2;

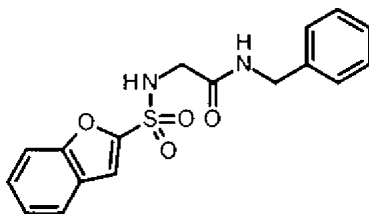
Cy es un grupo cíclico saturado o insaturado que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes (que opcionalmente contiene un heteroátomo);

R_{x1}, R_{x2}, R_{x3}, R_{x4}, R_{x5} y R_{x6} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que

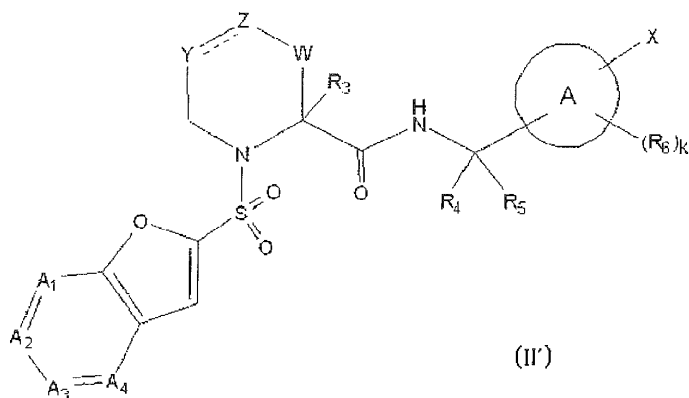
opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alcóxicarbonilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes; R_6 es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo halógeno-alquilo C_{1-6} , un grupo halógeno-alcoxi C_{1-6} , un grupo amino, un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo carbamoilo, un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, o un grupo amino sustituido con un grupo acilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

cuando R_6 está presente en pluralidad, puede ser el mismo o diferente; y

k es un número entero de 0 - 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, excluyendo el siguiente compuesto:



Como otra realización del compuesto (II), se puede mencionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (II')



en donde -----

es un enlace sencillo o enlace doble;

Y es $-CR_{y1}R_{y2}-$ o $-CR_{y3}=$;

Z es un enlace, $-O-$, $-CR_{z1}R_{z2}-$ o $-CR_{z3}=$;

W es un enlace o $-CR_{w1}R_{w2}-$;

R_{y1} , R_{y2} , R_{y3} , R_{z1} , R_{z2} , R_{z3} , R_{w1} y R_{w2} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

y otros símbolos son como se definen en [I'], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como otra realización preferible del compuesto (I), se pueden mencionar los compuestos descritos en los Ejemplos mencionados aquí anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

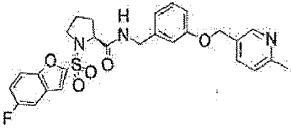
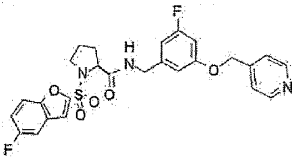
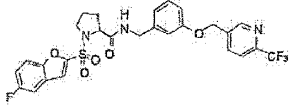
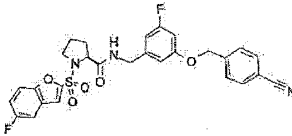
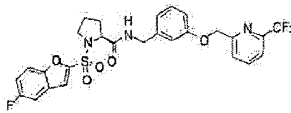
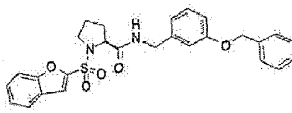
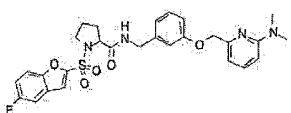
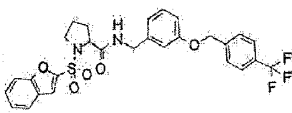
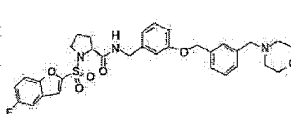
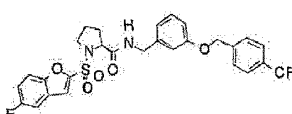
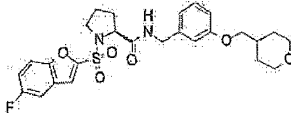
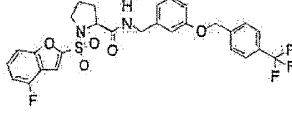
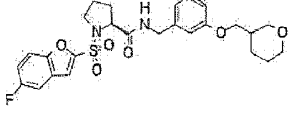
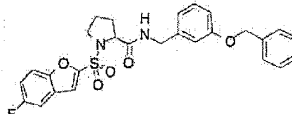
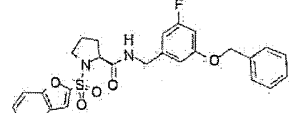
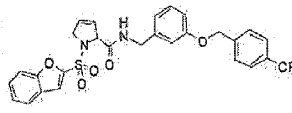
Más preferidos son los compuestos descritos en los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 26, 27, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 51, 53, 54, 56, 57, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 77, 79, 80, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 115, 116, 117, 119, 123, 124, 127, 128, 129, 130, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 145, 148, 149, 150, 151, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 164, 172, 173, 174, 175, 179, 181, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 205, 206, 207, 210, 212, 214, 215, 216, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 229, 230, 231, 233, 235, 239, 240, 248, 252, 255, 258, 259, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 278, 279,

281, 285, 287, 288, 289, 290, 291, 293, 296, 297, 298, 299, 309, 310, 311, 312, 315, 318, 326, 327, 328, 329, 330, 332, 333, 336, 337, 338, 339, 341, 344, 348, 349, 357, 359, 360, 362, 364, 368, 369, 371, 372, 374, 375, 376, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 426 y en las siguientes Tablas (Tabla 1), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[Tabla 1-1]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
1		10	
2		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		16	
8		17	
9		18	

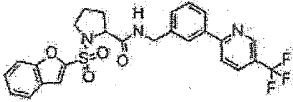
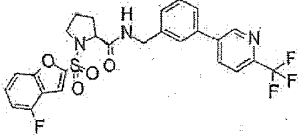
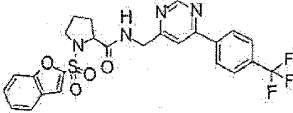
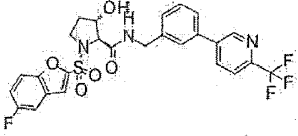
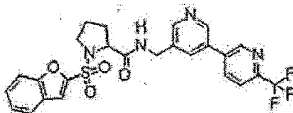
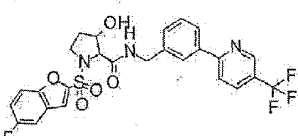
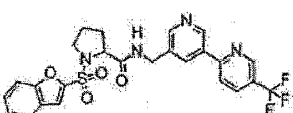
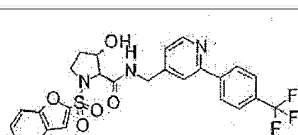
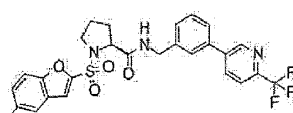
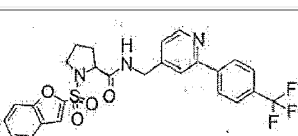
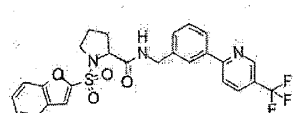
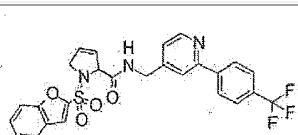
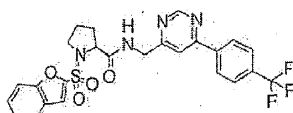
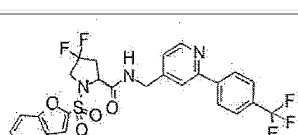
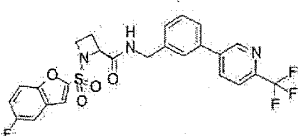
[Tabla 1-2]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
19		35	
20		36	
25		37	
26		38	
27		41	
30		42	
31		43	
34		44	

[Tabla 1-3]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
47		65	
48		66	
49		67	
51		69	
53		70	
54		71	
56		77	
57		79	

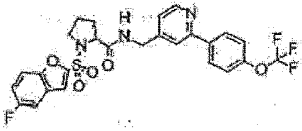
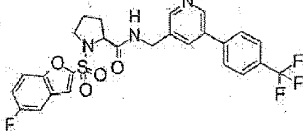
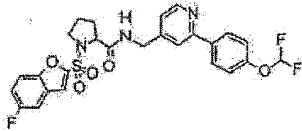
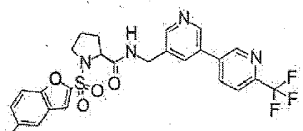
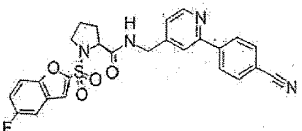
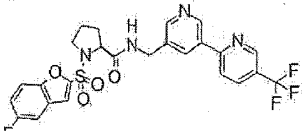
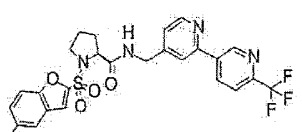
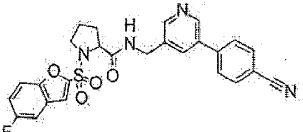
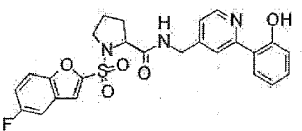
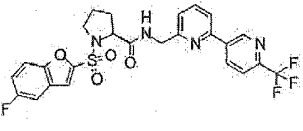
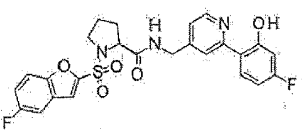
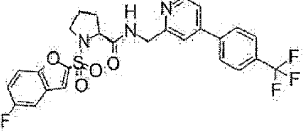
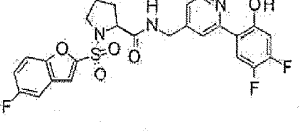
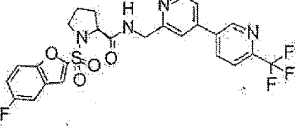
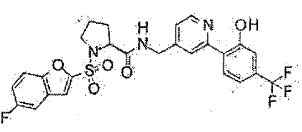
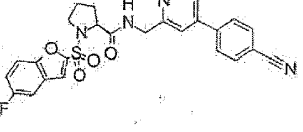
[Tabla 1-4]

Ejemplo n°	Fórmula estructural	Ejemplo n°	Fórmula estructural
80		92	
84		93	
86		94	
87		95	
88		97	
89		98	
90		99	
		100	

[Tabla 1-5]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
101		115	
102		116	
104		117	
106		119	
107		123	
108		124	
109		127	
110		128	

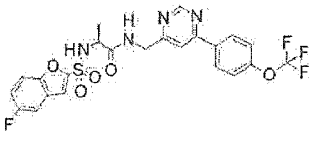
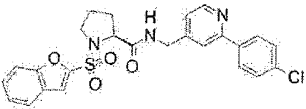
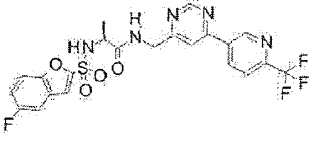
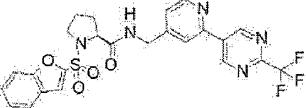
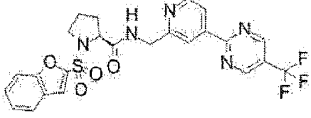
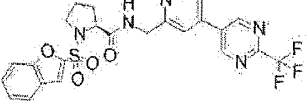
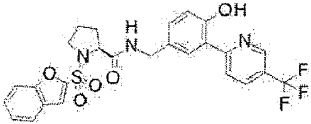
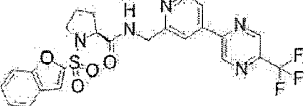
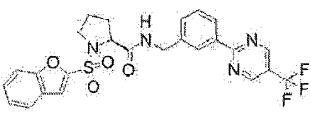
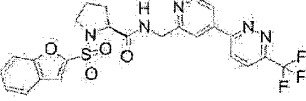
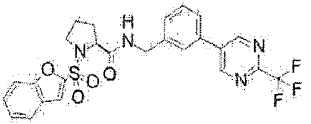
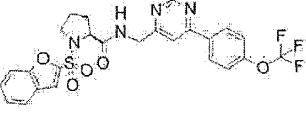
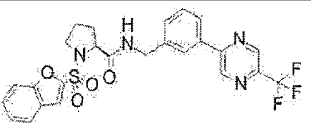
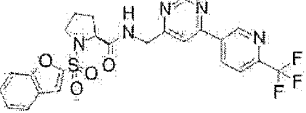
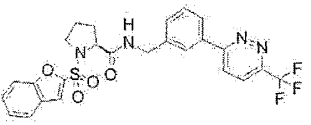
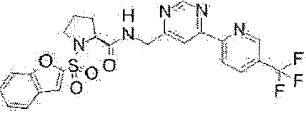
[Tabla 1-6]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
129		139	
130		140	
132		141	
133		142	
135		145	
136		148	
137		149	
138		150	

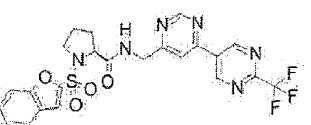
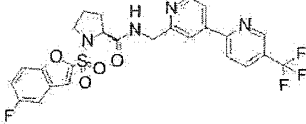
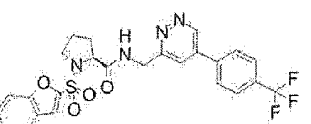
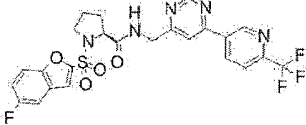
[Tabla 1-7]

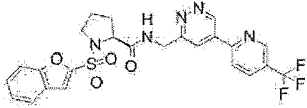
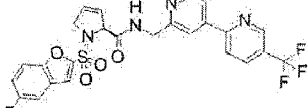
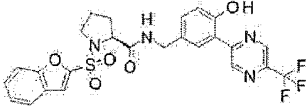
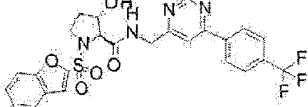
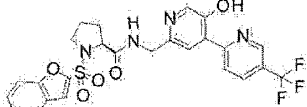
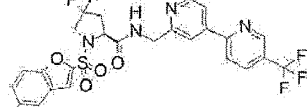
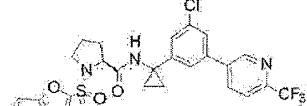
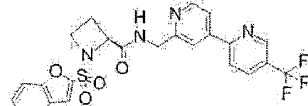
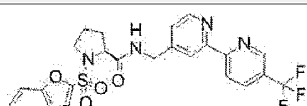
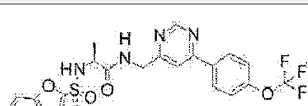
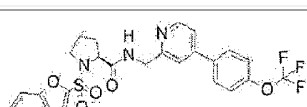
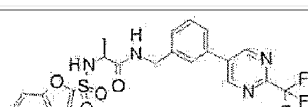
Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
151		161	
153		164	
155		172	
156		173	
157		174	
158		175	
159		179	
160		181	

[Tabla 1-8]

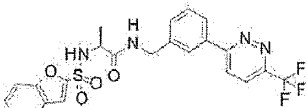
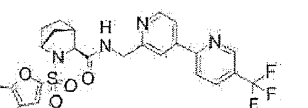
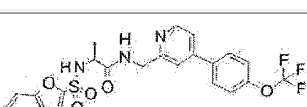
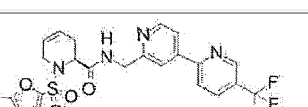
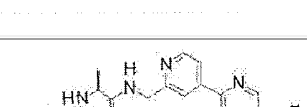
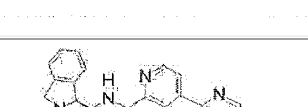
Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
190		198	
191		199	
192		200	
193		201	
194		202	
195		203	
196		205	
197		206	

[Tabla 1-9]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
207		223	
210		224	

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
212		225	
214		226	
215		229	
216		230	
221		231	
222		233	

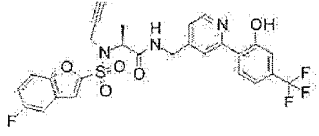
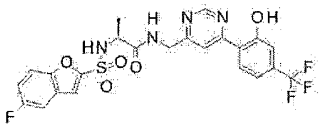
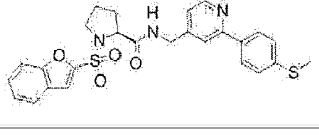
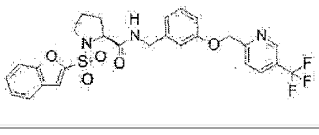
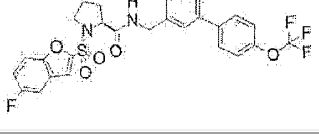
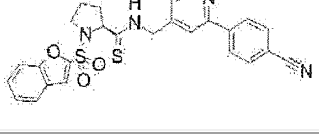
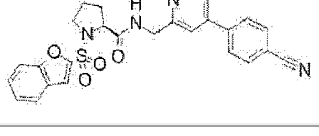
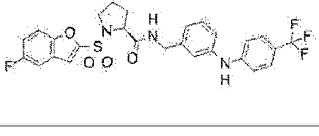
[Tabla 1-10]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
235		262	
239		263	
240		264	

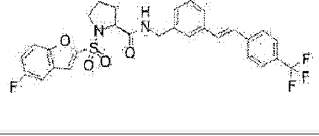
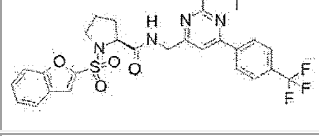
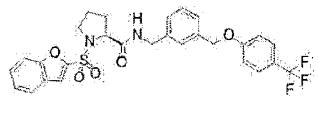
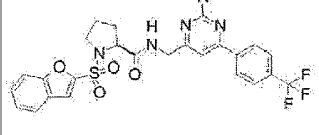
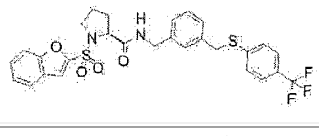
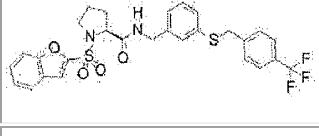
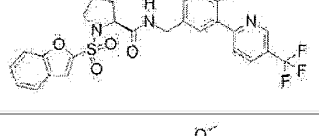
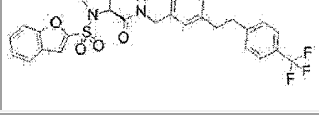
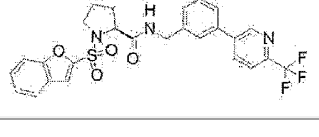
Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
248		265	
252		267	
255		268	
258		269	
259		270	

[Tabla 1-11]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
271		285	
272		287	
273		288	
274		289	

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
275		290	
278		291	
279		293	
281		296	

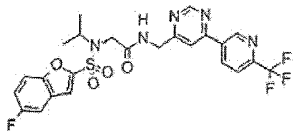
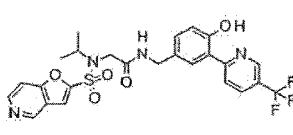
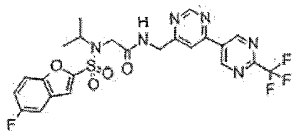
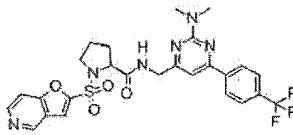
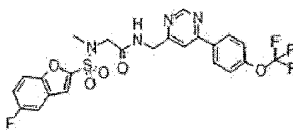
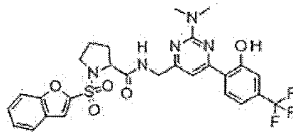
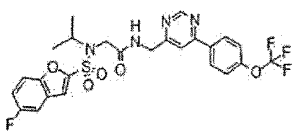
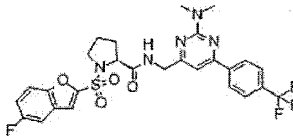
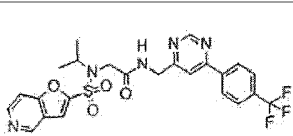
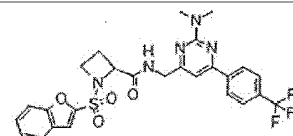
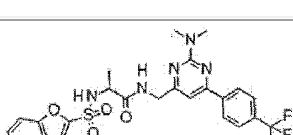
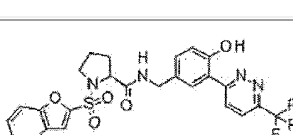
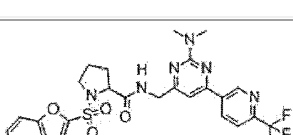
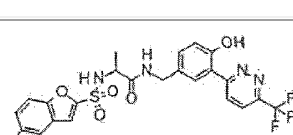
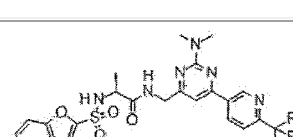
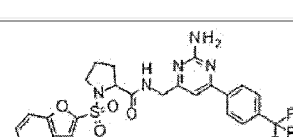
[Tabla 1-12]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
297		311	
298		312	
299		315	
309		318	
310			

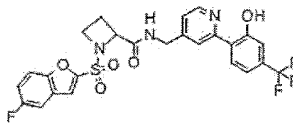
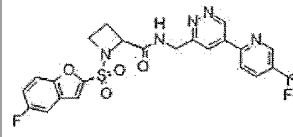
[Tabla 1-13]

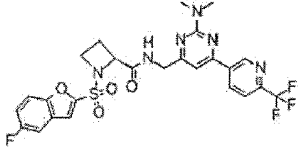
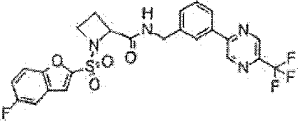
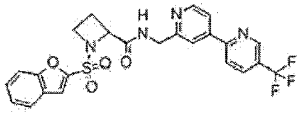
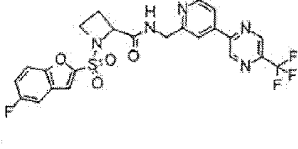
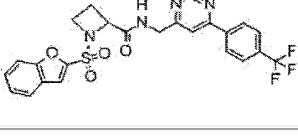
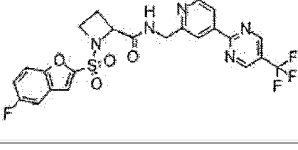
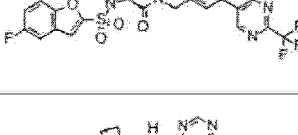
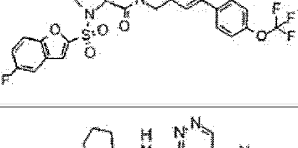
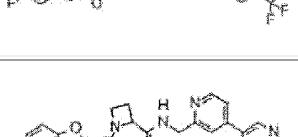
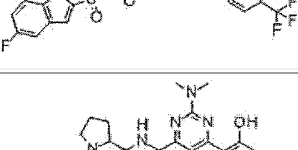
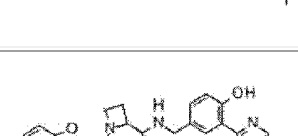
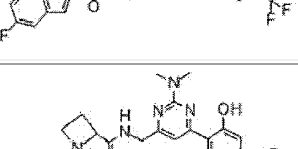
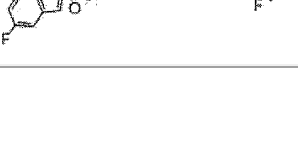
Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
326		337	
327		338	
328		339	
329		341	
330		344	
332		348	
333		349	
336		367	

[Tabla 1-14]

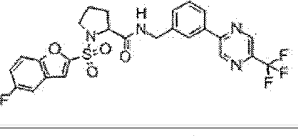
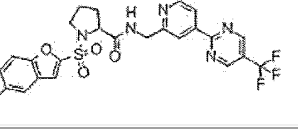
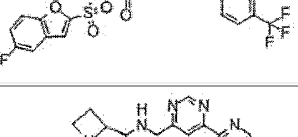
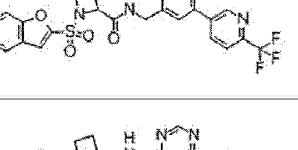
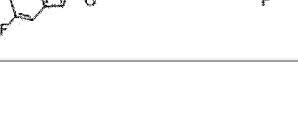
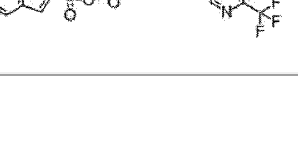
Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
359		374	
360		375	
362		376	
364		378	
368		379	
369		380	
371		381	
372		382	

[Tabla 1-15]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
383		391	

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
384		392	
385		393	
386		394	
387		395	
388		396	
389		397	
390		398	

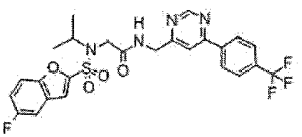
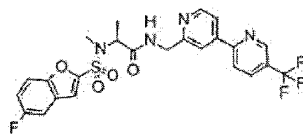
[Tabla 1-16]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
399		407	
400		408	
401		409	

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
402		410	
403		411	
404		412	
405		413	
406		414	

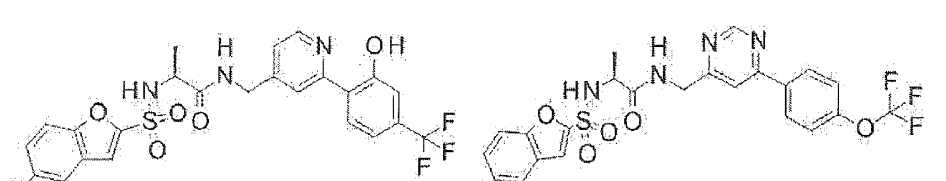
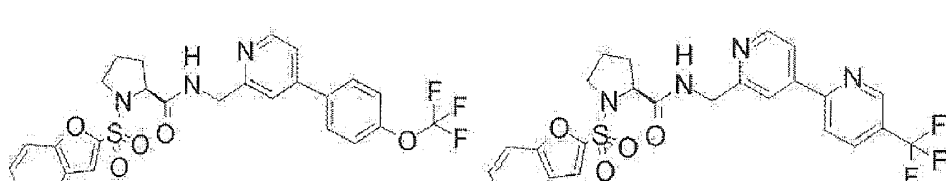
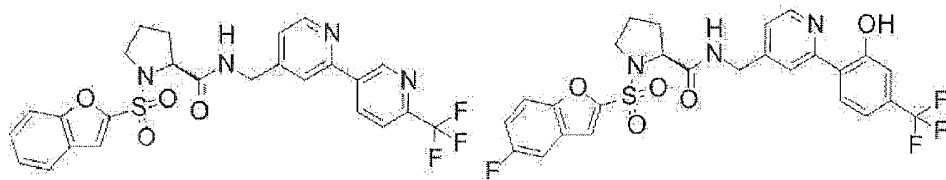
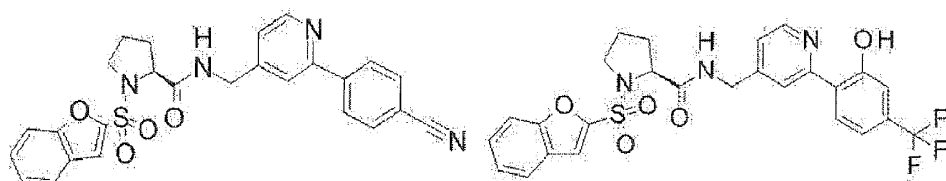
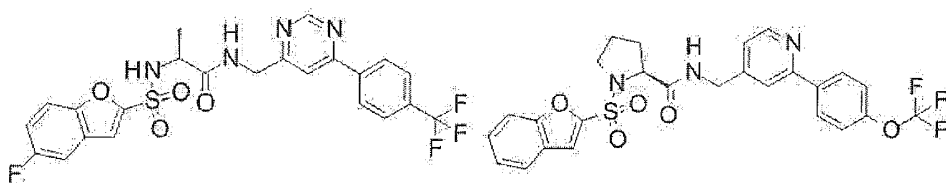
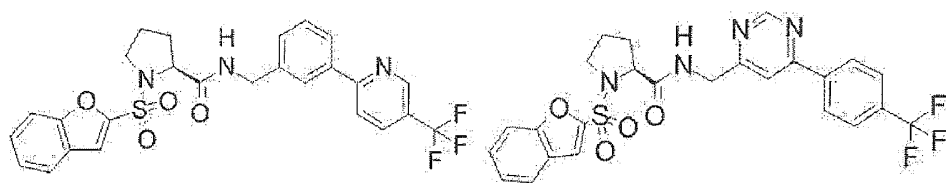
[Tabla 1-17]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
416		421	
417		422	
418		423	
419		424	

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Ejemplo nº	Fórmula estructural
420		426	

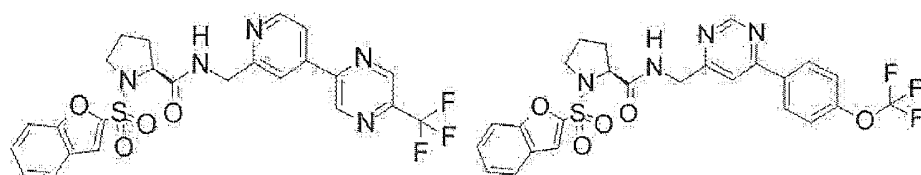
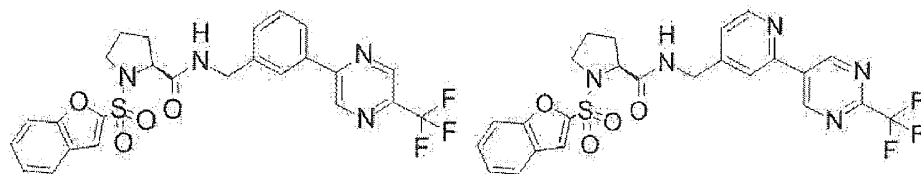
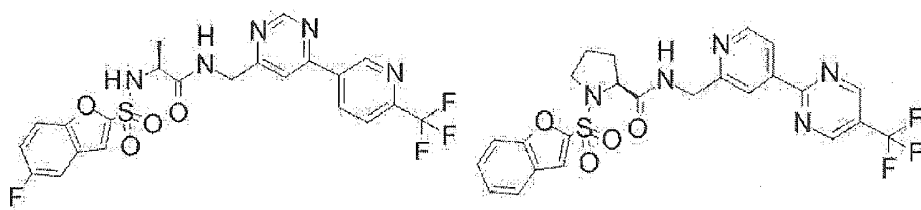
Además son preferidos los compuestos descritos en los Ejemplos 80, 84, 109, 116, 117, 123, 124, 138, 153, 179, 181, 190, 191, 192, 196, 199, 201, 203, 206, 224, 230, 248, 290, 312, 378, 379, 383, 384, 386, 387, 388, 389, 393, 395, 401, 405, 406, 411, 412 y en las siguientes Tablas (Tabla 1), y que tienen las siguientes fórmulas estructurales,

5

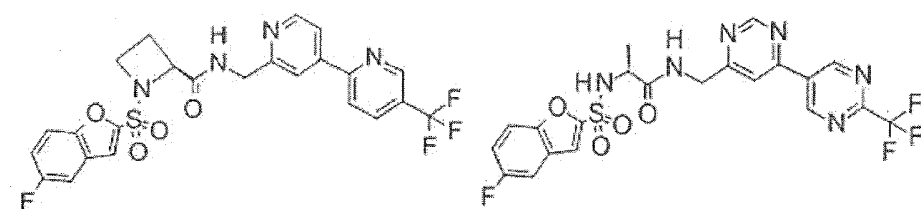
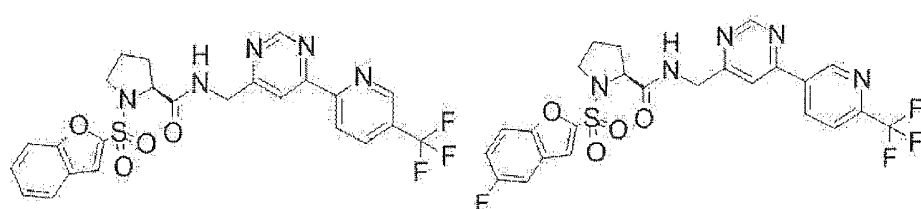


10

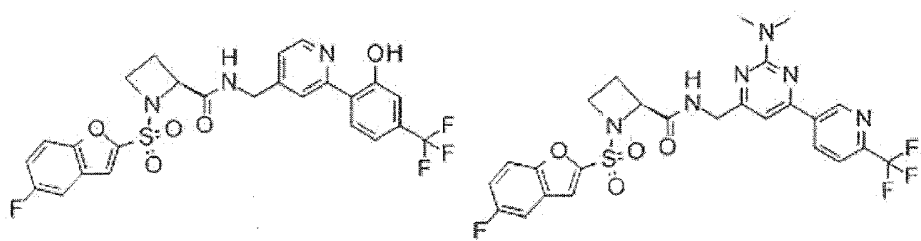
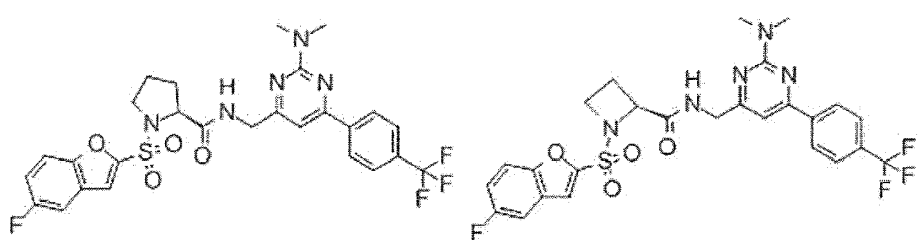
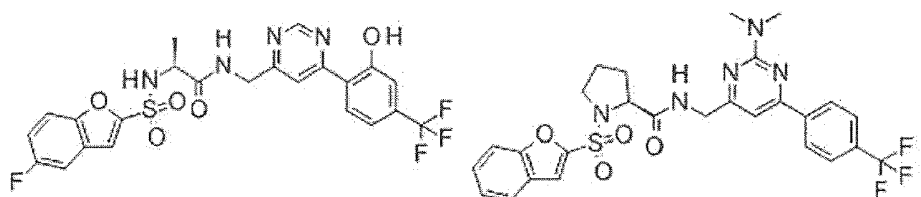
15



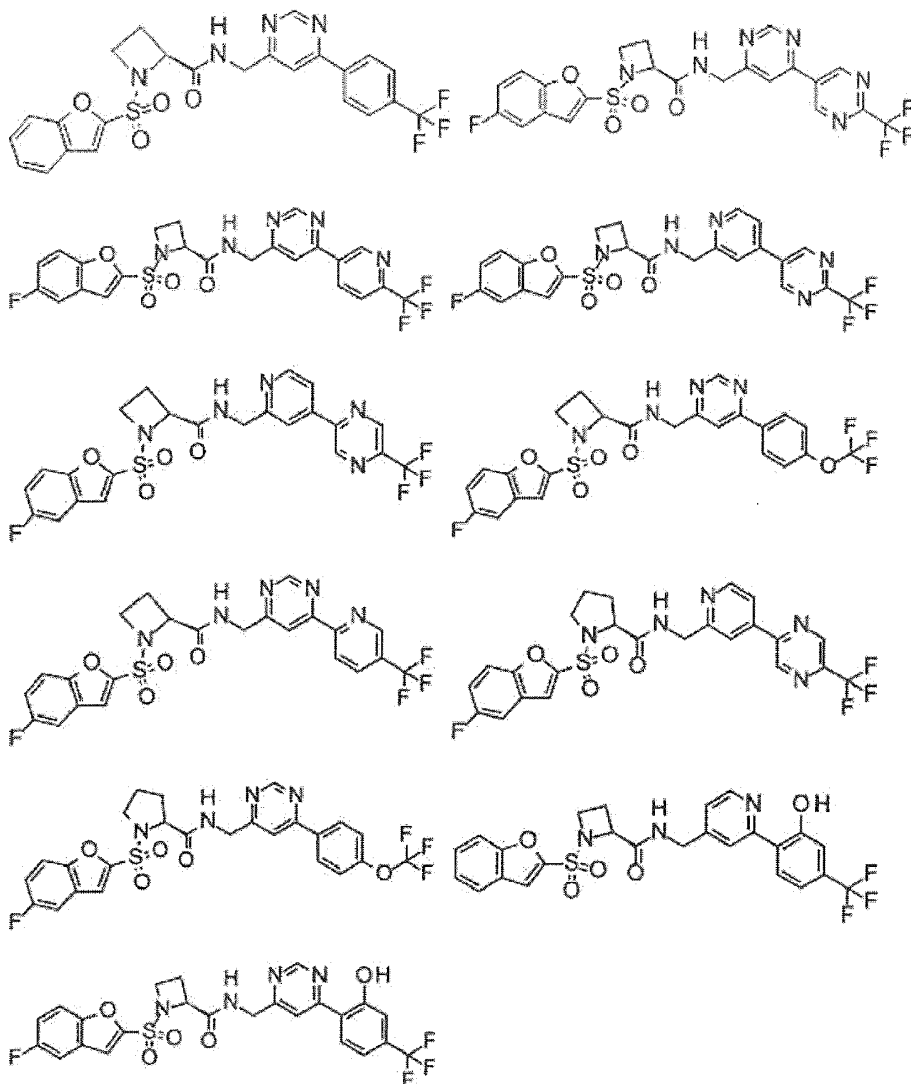
5



10



15



[Efecto de la Invención]

El compuesto de la presente invención tiene una actividad antagonista de TRPA1 superior, y útil para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades en la que participa TRPA1 (por ejemplo, enfermedades asociadas al dolor, enfermedades del tracto digestivo, enfermedades del pulmón, enfermedades de la vejiga, enfermedades inflamatorias, enfermedades dérmicas y enfermedades neurológicas).

Descripción de las Realizaciones

Los términos utilizados en la presente memoria descriptiva se definen a continuación.

La "actividad antagonista de TRPA1" se refiere a una actividad capaz de inhibir la activación de TRPA1, o regular a la baja la actividad biológica de TRPA1 (por ejemplo, flujo de entrada intracelular de iones calcio en la célula que expresa TRPA1).

El "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El "grupo halógeno" es un resto fluoro, cloro, bromo o yodo.

El "grupo alquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono y, específicamente se pueden mencionar grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, neopentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo y similares.

El "grupo alqueno C₂₋₆" significa un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene 2-6 átomos de carbono y, específicamente, se pueden mencionar grupos tales como vinilo, alilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo,

heptenilo, butadienilo, hexatrienilo, y cada isómero del mismo y similares.

El "grupo alquilo C₃₋₆ cíclico" significa un grupo alquilo cíclico que tiene 3-6 átomos de carbono y, específicamente se pueden mencionar grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

5 El "grupo alcoxi C₁₋₆" significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono y, específicamente se pueden mencionar grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, terc-pentiloxi, neopentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, 2-hexiloxi, 2-hexiloxi y similares.

El grupo arilo C₆₋₁₀ significa un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono y, específicamente se pueden mencionar grupos tales como fenilo, grupo naftilo y similares.

10 El "grupo alquilo C₁₋₆", "grupo alqueno C₂₋₆" y "grupo alcoxi C₁₋₆" pueden tener un sustituyente, y ejemplos de tal sustituyente incluyen el [grupo sustituyente A] a continuación.

[grupo sustituyente A]

Se pueden mencionar:

- (1) grupo halógeno,
- 15 (2) grupo hidroxilo,
- (3) grupo ciano,
- (4) grupo nitro,
- (5) grupo carboxilo,
- 20 (6) grupo alqueno (grupo alqueno C₂₋₁₀; por ejemplo, vinilo, alilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, butadienilo, hexatrienilo, y cada isómero del mismo),
- (7) grupo alquino (grupo alquino C₂₋₁₀; por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y cada isómero del mismo),
- (8) grupo halogenoalquilo (por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, clorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, y cada isómero del mismo),
- 25 (9) grupo alquilo cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo en el anillo) (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo,
- (10) grupo arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo),
- 30 (11) grupo heteroarilo (por ejemplo, piridilo, piridazinilo, piridinilo, pirazinilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo), benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, imidazooxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo),
- 35 (12) grupo alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, terc-pentiloxi, neopentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, n-hexiloxi, 2-hexiloxi),
- (13) grupo alquiltio (por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, n-pentiltio, isopentiltio, terc-pentiltio, neopentiltio, 2-pentiltio, 3-pentiltio, n-hexiltio, 2-hexiltio),
- 40 (14) grupo alcoxi (igual que en el (12) mencionado aquí anteriormente) sustituido con un grupo arilo (igual que en el (10) mencionado aquí anteriormente),
- (15) grupo alquiltio (igual que en el (13) mencionado aquí anteriormente) sustituido con un grupo arilo (igual que en el (10) mencionado aquí anteriormente),
- 45 (16) grupo alcoxi (igual que en el (12) mencionado aquí anteriormente) sustituido con un grupo heteroarilo (igual que en el (11) mencionado aquí anteriormente),
- (17) grupo alquiltio (igual que en el (13) mencionado aquí anteriormente) sustituido con un grupo heteroarilo (igual que en el (11) mencionado aquí anteriormente),

- (18) alquilo cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo en el anillo) grupo oxi (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuraniloxi, tetrahidropiraniloxi, aziridiniloxi, azetidililoxi, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, morfoliniloxi),
- 5 (19) grupo ariloxi por ejemplo, grupo en donde el grupo arilo (igual que en el (10) mencionado aquí anteriormente) está unido al átomo de oxígeno),
- (20) grupo heteroariloxi (por ejemplo, grupo en donde el grupo heteroarilo (igual que en el (11) mencionado aquí anteriormente) está unido al átomo de oxígeno),
- (21) grupo halogenoalcoxi (por ejemplo, grupo en donde el grupo halogenoalquilo (igual que en el (8) mencionado aquí anteriormente) está unido al átomo de oxígeno),
- 10 (22) grupo halogenoalquiltio (por ejemplo, grupo en donde el grupo halogenealquilo (igual que en el (8) mencionado aquí anteriormente) está unido al átomo de azufre),
- (23) grupo alcoxi (igual que en el (12) mencionado aquí anteriormente) sustituido con un grupo hidroxilo,
- (24) grupo alcoxi (igual que en el (12) mencionado aquí anteriormente) sustituido con un grupo alcoxi (igual que en el (12) mencionado aquí anteriormente),
- 15 (25) grupo amino,
- (26) grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo,
- Aquí, el "grupo alquilo" es un grupo alquilo C₁₋₆, específicamente, por ejemplo, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, neopentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo y similares. Como grupo amino mono- o di- sustituido con un grupo alquilo, específicamente se pueden mencionar un grupo amino monosustituido con un alquilo C₁₋₆ tales como metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino, hexilamino y similares; y un grupo amino di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ tales como dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, metil-etilamino, metilpropilamino, etilpropilamino y similares.
- 20 (27) grupo carbamoilo,
- 25 (28) grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con un grupo alquilo (igual que el "grupo alquilo" en el (26) mencionado aquí anteriormente) por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo)
- (29) grupo sulfamoilo,
- 30 (30) grupo sulfamoilo mono- o di-sustituido por un grupo alquilo (igual que el "grupo alquilo" en el (26) mencionado aquí anteriormente) (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etilmetilsulfamoilo),
- (31) grupo alcanilo (por ejemplo, grupo carbonilo en donde el átomo de hidrógeno o grupo alquilo (igual que el "grupo alquilo" en el (26) mencionado aquí anteriormente) está unido al átomo de carbono),
- 35 (32) grupo aroilo (por ejemplo, grupo carbonilo en donde el grupo arilo (igual que en el (10) mencionado aquí anteriormente) está unido al átomo de carbono),
- (33) grupo alquilsulfonilamino (por ejemplo, grupo sulfonilamino sustituido con un grupo alquilo (igual que el "grupo alquilo" en el (26) mencionado aquí anteriormente),
- (34) grupo arilsulfonilamino (por ejemplo, grupo sulfonilamino sustituido con un grupo arilo (igual que en el (10) mencionado aquí anteriormente),
- 40 (35) grupo heteroaril sulfonilamino (por ejemplo, grupo sulfonilamino sustituido con un grupo heteroarilo (igual que en el (11) mencionado aquí anteriormente),
- (36) grupo acilamino (por ejemplo, un grupo amino sustituido con un grupo acilo),
- 45 en donde el "grupo acilo" es un grupo acilo que tiene un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₃₋₆ cíclico, o un grupo arilo C₆₋₁₀; como el grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₃₋₆ cíclico y un grupo arilo C₆₋₁₀, se pueden mencionar aquellos citados aquí anteriormente; como el grupo acilo, específicamente se pueden mencionar el grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirolilo, grupo isobutirolilo, grupo valeroilo, grupo isovaleroilo, grupo pivaloilo, grupo hexanoilo, grupo acrililo, grupo metacrililo, grupo crotonoilo, grupo isocrotonoilo, grupo benzoilo, grupo naftoilo y similares,
- (37) grupo alcoxicarbonilamino, (por ejemplo, grupo carbonilamino sustituido con un grupo alcoxi (igual que

en el (12) mencionado aquí anteriormente),

(38) grupo alquilsulfonilo (por ejemplo, grupo sulfonilo sustituido con un grupo alquilo igual que el "grupo alquilo" en el (26) mencionado aquí anteriormente),

5 (39) grupo alquilsulfonilo (por ejemplo, grupo sulfonilo sustituido con el grupo alquilo (igual que el "grupo alquilo" en el (26) mencionado aquí anteriormente),

(40) grupo alcoxicarbonilo (por ejemplo, grupo metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo),

y similares.

Cuando están presentes dos o más sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes.

10 El "grupo alquilo C₃₋₆ cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo en el anillo)" significa el grupo alquilo C₃₋₆ mencionado aquí anteriormente, o un grupo alquilo cíclico que tiene 3-5 átomos de carbono y que contiene por lo menos un heteroátomo y, específicamente se pueden mencionar los ejemplificados como el "grupo alquilo C₃₋₆" mencionado aquí anteriormente, así como grupos tales como tetrahydrofurano, tetrahydropirano, aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y similares.

15 El "cicloalcano" significa carbociclo que tiene 3-10, preferiblemente 3-8, más preferiblemente 3-6 átomos de carbono y, por ejemplo, se pueden mencionar ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano y ciclodecano y similares.

20 El "grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆" significa un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono y, específicamente se pueden mencionar grupos tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y similares. El "grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆" puede tener un sustituyente y, como tal sustituyente, se pueden mencionar los ejemplificados como el [grupo sustituyente A] mencionado aquí anteriormente.

25 El "grupo halógeno-alquilo C₁₋₆" y "grupo halógeno-alcoxi C₁₋₆" significa un grupo alquilo C₁₋₆ y grupo alcoxi C₁₋₆, respectivamente, cada uno sustituido con uno o más grupos halógeno. Como grupo halógeno-alquilo C₁₋₆, específicamente se pueden mencionar grupos tales como monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, clorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, y cada isómero del mismo y similares. El "grupo halógeno-alcoxi C₁₋₆" significa, específicamente, un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más grupos halógeno y, específicamente se pueden mencionar grupos tales como monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, clorometoxi, cloroetoxi, dicloroetoxi, y cada isómero del mismo y similares.

30 Como "grupo alquiltio C₁₋₆", específicamente se pueden mencionar grupos tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, n-pentiltio, isopentiltio, terc-pentiltio, neopentiltio, 2-pentiltio, 3-pentiltio, n-hexiltio, 2-hexiltio y similares.

35 Como "grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆", se pueden mencionar específicamente un grupo amino monosustituido con alquilo C₁₋₆ tales como metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino, hexilamino y similares; y un grupo amino disustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ tales como dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, metiletilamino, metilpropilamino, etilpropilamino y similares. El grupo "amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆" puede tener un sustituyente y, tal como el sustituyente, se pueden mencionar los ejemplificados como el [grupo sustituyente A] mencionado aquí anteriormente.

40 Como "grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆", se pueden mencionar específicamente grupos tales como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo y similares. El "grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆" puede tener un sustituyente y, como tal sustituyente, se pueden mencionar los ejemplificados como el [grupo sustituyente A] mencionado aquí anteriormente.

45 Como "grupo amino sustituido con un grupo acilo", se pueden mencionar un grupo amino sustituido con un grupo acilo tal como el grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butiroilo, grupo isobutiroilo, grupo valeroilo, grupo isovaleroilo, grupo pivaloilo, grupo hexanoilo, grupo acrililo, grupo metacrililo, grupo crotonoilo, grupo isocrotonoilo, grupo benzoilo, grupo naftoilo y similares. El "grupo amino sustituido con un grupo acilo" puede tener un sustituyente y, como tal sustituyente, se pueden mencionar los ejemplificados como el [grupo sustituyente A] mencionado aquí anteriormente.

50 El "grupo cíclico saturado o insaturado (que opcionalmente contiene un heteroátomo)" significa un grupo derivado de carbociclo saturado o insaturado (preferiblemente que tiene 5-15 átomos de carbono) o heterociclo (preferiblemente de 5 miembros a 15 miembros).

Como el carbociclo saturado o insaturado, se pueden mencionar carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico

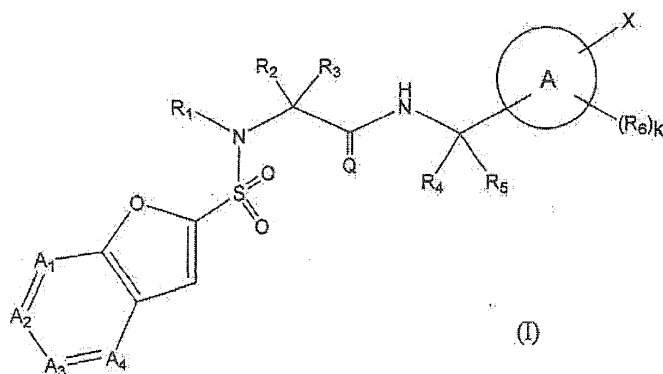
insaturado de C₅₋₁₅, carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico que es parcialmente o completamente saturado, carbociclo bicíclico enlazado a espiro y carbociclo bicíclico reticulado. Por ejemplo, se pueden mencionar ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, bifenileno, como indaceno, s-indaceno, fluoreno, fenantreno, antraceno, espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]nept-2-eno, biciclo-[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, adamantano, anillo de noradamantano.

Como heterociclo saturado o insaturado, se pueden mencionar heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico insaturado de 5 – 15 miembros que contiene, además por lo menos un átomo de carbono, 1 – 4 átomos de nitrógeno, 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre, o heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico que es parcialmente o completamente saturado. Por ejemplo, se pueden mencionar pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, triazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazan, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzooxazol, benzotiazol, benzoimidazol, cromoeno, benzooxepina, benzoxazepina, benzooxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzoazepina, benzodiazepina, benzofurazan, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, p-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxatiina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropiridina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropiran, tetrahidropiran, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidroaxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopiran, tetrahidrotiopiran, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol(oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol(isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol-(tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol(isotiazolidina), dihidrofurazan, tetrahidrofurazan, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol(oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol(tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiana, indolina, isoindolina, dihidrobenzofuran, perhidrobenzofuran, dihidroisobenzofuran, perhidroisobenzofuran, dihidrobenzo-tiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroiso-quinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzooxatiana, dihidrobenzooxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzooxazina, perhidrobenzooxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzoziazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dihidrobenzo-azepina, tetrahidrobenzoazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofuran, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofuran, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodi-benzofuran, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditioran, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditioran, benzoditiano y similares.

Como sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo cíclico saturado o insaturado" (que opcionalmente contiene un heteroátomo)", se pueden mencionar los grupos ejemplificados como el [grupo sustituyente A] mencionado aquí anteriormente, así como el grupo alquilo (por ejemplo, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, neopentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo) (aquí en lo sucesivo [grupo sustituyente B]).

Cuando están presentes dos o más sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes.

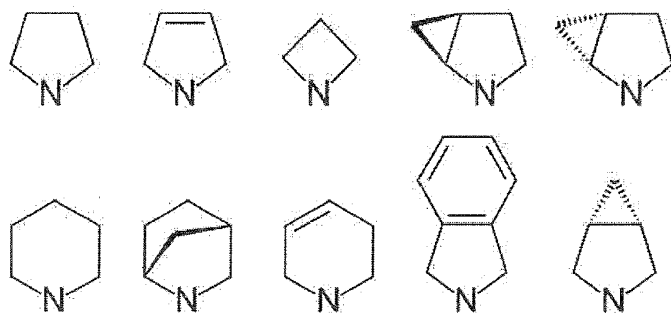
La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):



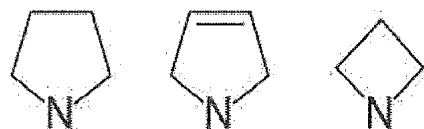
en donde cada símbolo es como se define aquí anteriormente, (que aquí en lo sucesivo es también referido como el compuesto (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En la fórmula (I),

Q es =O o =S (preferiblemente, Q es =O); R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes (por ejemplo, grupo alquenilo C₂₋₁₀, grupo alquinilo C₂₋₁₀, grupo alquilo cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo en el anillo; grupo arilo, grupo heteroarilo, grupo alcoxi) (preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆); R₂ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ por ejemplo, metilo, etilo) que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes (por ejemplo, grupo alcoxi C₁₋₆, átomo de halógeno) o un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes. R₁ y R₂ opcionalmente están unidos para formar un anillo que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes. Preferiblemente, R₁ y R₂ se unen para formar un anillo que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes. Como anillo que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, que se forman conjuntamente por R₁ y R₂, se citan como ejemplos los siguientes anillos.



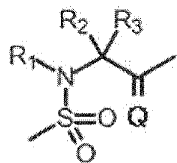
preferiblemente



20 Como sustituyente que opcionalmente tiene el anillo que contiene nitrógeno formado conjuntamente por R₁ y R₂, se pueden mencionar los ejemplificados como el [grupo sustituyente A] mencionado aquí anteriormente. Preferiblemente, un sustituyente está ausente o son preferibles un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo (por ejemplo, dimetilamino), un grupo hidroxilo y un grupo halógeno (por ejemplo, flúor). Además preferiblemente, el anillo que contiene nitrógeno no tiene un sustituyente.

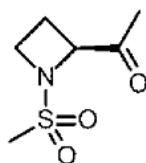
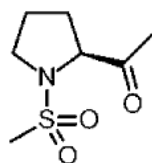
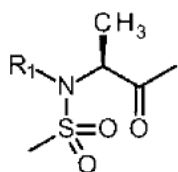
25 Similarmente es preferible un derivado en donde R₁ es hidrógeno y R₂ es un grupo alquilo C₁₋₆.

En la fórmula (I), la estructura parcial (a):

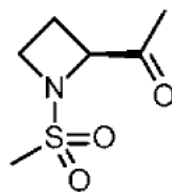
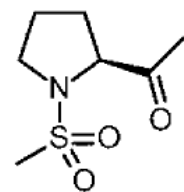
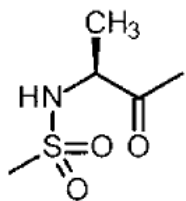


(a)

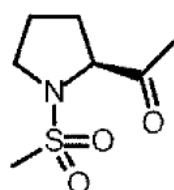
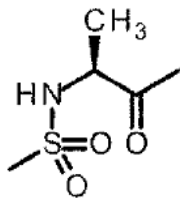
es preferiblemente cualquiera de los siguientes grupos



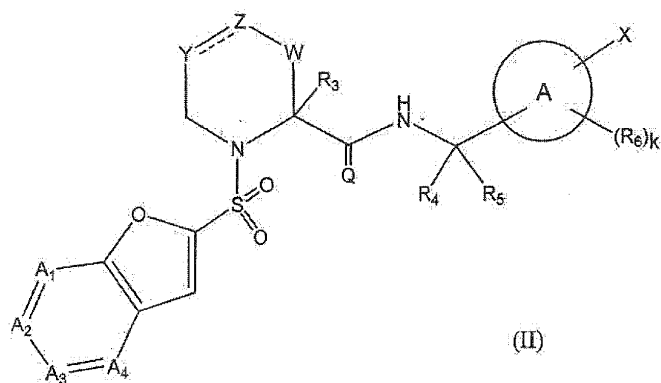
5 además preferiblemente cualquiera de los siguientes grupos



en particular preferiblemente cualquiera de los siguientes grupos



10 Una realización del compuesto de la presente invención en donde, en la fórmula (I), R₁ y R₂ se unen para formar un anillo que contiene nitrógeno, se representa por la fórmula (II) siguiente:



(II)

en donde

es un enlace sencillo o enlace doble;

Y es $-\text{CR}_{y1}\text{R}_{y2}-$ o $-\text{CR}_{y3}=$;

Z es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{CR}_{z1}\text{R}_{z2}-$ o $-\text{CR}_{z3}=$;

W es un enlace o $-\text{CR}_{w1}\text{R}_{w2}-$;

- 5 R_{y1} , R_{y2} , R_{y3} , R_{z1} , R_{z2} , R_{z3} , R_{w1} y R_{w2} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes; otros símbolos son como se definen en la fórmula (I).

Y es preferiblemente $-\text{CR}_{y1}\text{R}_{y2}-$.

Z es preferiblemente un enlace, $-\text{CR}_{z1}\text{R}_{z2}-$, más preferiblemente $-\text{CR}_{z1}\text{R}_{z2}-$.

W es preferiblemente un enlace.

- 10 R_{y1} es preferiblemente hidrógeno, un grupo hidroxilo, grupo halógeno (por ejemplo, flúor), más preferiblemente hidrógeno.

R_{y2} es preferiblemente hidrógeno, un grupo hidroxilo, grupo halógeno (por ejemplo, flúor), más preferiblemente hidrógeno.

R_{y3} es preferiblemente hidrógeno.

- 15 R_{z1} es preferiblemente hidrógeno, un grupo hidroxilo, más preferiblemente hidrógeno.

R_{z2} es preferiblemente hidrógeno, un grupo hidroxilo, más preferiblemente hidrógeno.

R_{z3} es preferiblemente hidrógeno.

R_{w1} es preferiblemente hidrógeno.

R_{w2} es preferiblemente hidrógeno.

- 20 En la fórmula (I) y la fórmula (II), el anillo A es un anillo aromático o anillo heteroaromático monocíclico, o un anillo aromático o anillo heteroaromático bicíclico.

Como anillo aromático monocíclico, se puede mencionar un carbociclo monocíclico aromático de los anillos ejemplificados como el "grupo cíclico saturado o insaturado mencionado aquí anteriormente (que opcionalmente contiene un heteroátomo)", y específicamente, se puede mencionar benceno.

- 25 Como anillo heteroaromático monocíclico, se puede mencionar un heterociclo monocíclico aromático de los anillos ejemplificados como el "grupo cíclico saturado o insaturado mencionado aquí anteriormente (que opcionalmente contiene un heteroátomo)", y se puede mencionar particularmente uno de 6 miembros. Específicamente se pueden mencionar piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina y similares.

- 30 Como anillo aromático bicíclico, se puede mencionar un carbociclo bicíclico aromático de los anillos ejemplificados como el "grupo cíclico saturado o insaturado mencionado aquí anteriormente (que opcionalmente contiene un heteroátomo)" y, específicamente, se puede mencionar naftaleno y similares.

- 35 Como anillo heteroaromático bíclico, se puede mencionar un heterociclo bicíclico aromático de los anillos ejemplificados como el "grupo cíclico saturado o insaturado (que opcionalmente contiene un heteroátomo)" y, específicamente se pueden mencionar benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol, indazolina, benzoimidazol, benzoioxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina y similares.

- 40 El anillo A es preferiblemente un anillo aromático o anillo heteroaromático monocíclico de 6 miembros y un anillo condensado del mismo, más preferiblemente un anillo aromático o anillo heteroaromático monocíclico de 6 miembros. Específicamente, son preferibles benceno, piridina, pirimidina, piridazina y benzofurano, y son particularmente preferibles benceno, piridina y pirimidina.

En la fórmula (I) y la fórmula (II),

A_1 es $-\text{C}(\text{Ra})=$ o $-\text{N}=$, preferiblemente $-\text{C}(\text{Ra})=$;

A_2 es $-\text{C}(\text{Rb})=$ o $-\text{N}=$, preferiblemente $-\text{C}(\text{Rb})=$;

A_3 es $-\text{C}(\text{Rc})=$ o $-\text{N}=$, preferiblemente $-\text{C}(\text{Rc})=$;

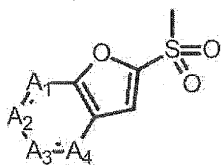
- 45 A_4 es $-\text{C}(\text{Rd})=$ o $-\text{N}=$, preferiblemente $-\text{C}(\text{Rd})=$.

Por lo menos dos de A_1 - A_4 no son -N=.

R_a , R_b , R_c y R_d son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo halógeno (por ejemplo, fluro), un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo halógeno-alquilo C_{1-6} o un grupo halógeno-alcoxi C_{1-6} , preferiblemente hidrógeno o un grupo halógeno, más preferiblemente, todos son hidrógenos, o cualquiera de estos es un grupo halógeno.

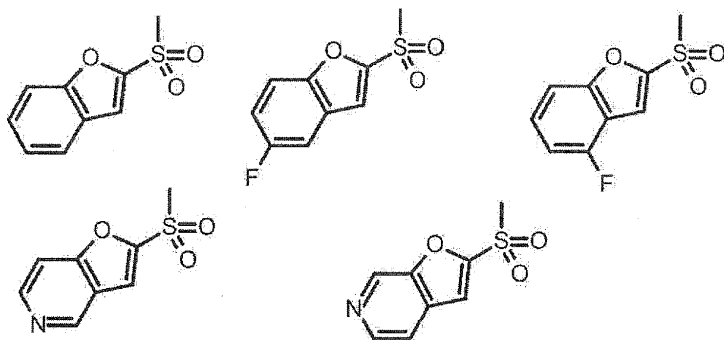
5

En la fórmula (I) y la fórmula (II), la estructura parcial (c):

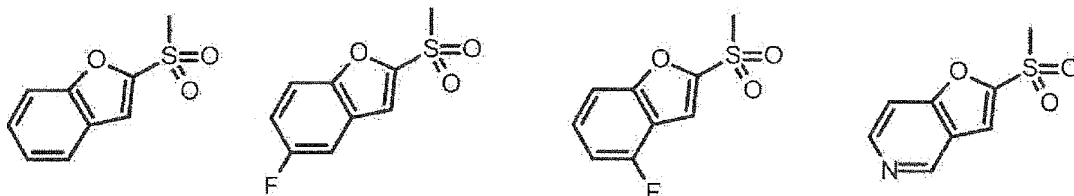


(c)

es preferiblemente cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas:



10 más preferiblemente cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas:



En la fórmula (I) y la fórmula (II), R_3 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , preferiblemente hidrógeno.

En la fórmula (I) y la fórmula (II), R_4 y R_5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , o R_4 y R_5 opcionalmente están unidos para formar cicloalcano (por ejemplo, ciclopropano). Preferiblemente, R_4 y R_5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (en donde R_4 y R_5 se unen para formar cicloalcano), más preferiblemente, R_4 y R_5 son ambos hidrógenos.

15

En la fórmula (I) y la fórmula (II), X es

(a) hidrógeno

(b) -Cy,

(c) -C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

(d) -C($R_{x1}R_{x2}$)-C($R_{x3}R_{x4}$)-Cy,

(e) -C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,

(f) -O-Cy,

(g) -O-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

20

- (h) -C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,
 (i) -S(O)n-Cy,
 (j) -S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 (k) -C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy,
 5 (l) -N(R_{x5})-Cy,
 (m) -N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 (n) -C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,
 (o) -N(R_{x5})-N(R_{x6})-Cy,
 (p) -O-N(R_{x5})-Cy
 10 (q) -N(R_{x5})-O-Cy,
 (r) -C(O)-N(R_{x5})-Cy,
 (s) -N(R_{x5})-C(O)-Cy,
 (t) -S(O)m-N(R_{x5})-Cy,
 (u) -N(R_{x5})-S(O)m-Cy,
 15 (v) -O-S(O)m-Cy, o
 (w) -S(O)m-O-Cy,
 preferiblemente,
 (a) hidrógeno
 (b) -Cy,
 20 (c) -C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 (d) -C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,
 (e) -C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,
 (f) -O-Cy,
 (g) -O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 25 (h) -C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,
 (i) -S(O)n-Cy,
 (j) -S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 (k) -C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy,
 (l) -N(R_{x5})-Cy,
 30 (m) -N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 (n) -C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,
 (o) -N(R_{x5})-N(R_{x6})-Cy,
 (p) -O-N(R_{x5})-Cy
 (q) -N(R_{x5})-O-Cy,
 35 (r) -C(O)-N(R_{x5})-Cy,
 (s) -N(R_{x5})-C(O)-Cy,
 (t) -S(O)m-N(R_{x5})-Cy,

(u) $-N(R_{x5})-S(O)_m-Cy$,

más preferiblemente,

(a) hidrógeno

(b) $-Cy$,

5 (f) $-O-Cy$,

(g) $-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

(h) $-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy$,

(j) $-S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

(m) $-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

10 (cada símbolo es como se define en la fórmula (I)).

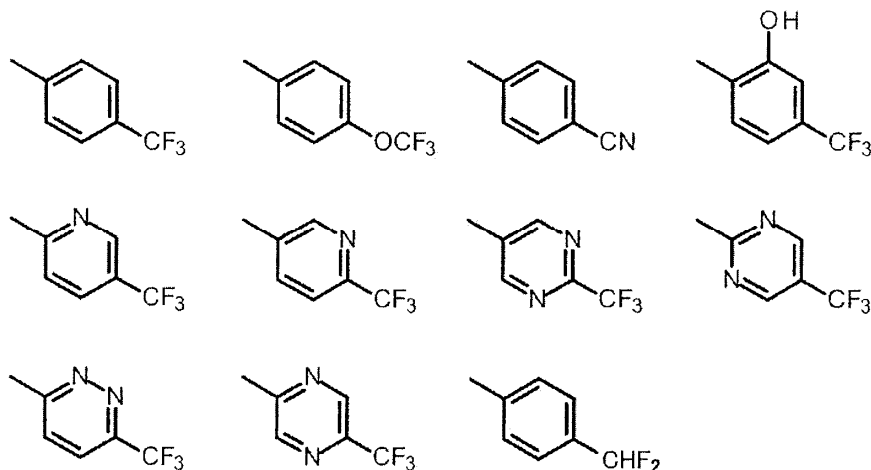
Más preferiblemente, X es hidrógeno, $-Cy$, $-O-Cy$, o $-O-CH_2-Cy$, en particular preferiblemente $-Cy$.

Cy es un grupo cíclico saturado o insaturado que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes (que opcionalmente contiene un heteroátomo), preferiblemente un grupo cíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado (que opcionalmente contiene un heteroátomo), más preferiblemente un grupo cíclico monocíclico saturado o insaturado (que opcionalmente contiene un heteroátomo). Es específicamente ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno, benceno, naftaleno, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, triazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, indol, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolina, benzooxazol, benzotiazol, benzoimidazol, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano es preferible, más preferiblemente, ciclopentano, ciclohexano, benceno, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, en particular preferiblemente benceno, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina.

Como para Cy, el sustituyente que opcionalmente tiene el "grupo cíclico saturado o insaturado (que opcionalmente contiene un heteroátomo)" es, por ejemplo, uno ejemplificado como el [grupo sustituyente B] mencionado aquí anteriormente. Son preferidos el grupo alquilo, grupo alquenilo, grupo halogenoalquilo, grupo alquilo cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo en el anillo), grupo halógeno, grupo hidróxido, grupo alcoxi, grupo halogenoalcoxi, no sustituidos, grupo alquilo sustituido con un grupo halogenoalcoxi, grupo amino, grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo, grupo ciano, grupo alquiltio, grupo carboxilo, grupo alcóxicarbonilo, grupo carbamoilo, grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con un grupo alquilo, grupo acilamino y similares. Son más preferidos grupo halógeno, grupo halogenoalquilo, grupo hidróxido, grupo halogenoalcoxi, grupo ciano insustituidos.

30 R_{x1} , R_{x2} , R_{x3} , R_{x4} , R_{x5} y R_{x6} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alcóxicarbonilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes. Es preferido el hidrógeno.

Cy es preferiblemente cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas.



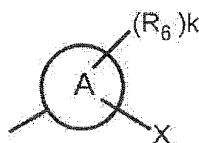
En la fórmula (I) y la fórmula (II),

5 R_6 es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo alquil-halógeno de C_{1-6} , un grupo halógeno-alcoxi C_{1-6} , un grupo amino, un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo carbamoilo, un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo amino sustituido con un grupo acilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes. Cuando R_6 está presente en pluralidad, puede ser el mismo o diferente. Como sustituyente que opcionalmente tienen el "grupo alquilo C_{1-6} ", "grupo alqueno C_{2-6} ", "grupo alcoxi C_{1-6} ", se pueden mencionar los ejemplificados como el [grupo sustituyente A] mencionado aquí anteriormente. Son preferidos un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo arilo, un grupo alquilo cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo en el anillo), un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo, un grupo ciano, un grupo alquiltio, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con un grupo alquilo, un grupo acilamino y similares.

20 R_6 es preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo halógeno-alcoxi C_{1-6} , un grupo amino, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} , más preferiblemente un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo halógeno-alcoxi C_{1-6} , o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} .

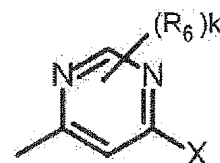
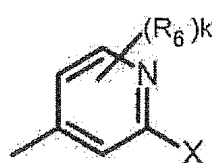
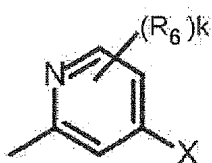
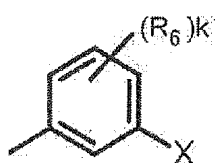
k es un número entero de 0 - 3, preferiblemente un número entero de 0 - 2, más preferiblemente 0 o 1.

En la fórmula (I) y la fórmula (II), la estructura parcial (b) que contiene el anillo A:



25 (b)

es preferiblemente cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas:

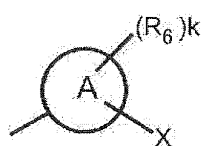


en donde cada símbolo es como se define en la fórmula (I).

30 Un compuesto representado por la fórmula (I) y una realización del mismo (un compuesto representado por la fórmula (II)) también son genéricamente referidos como el compuesto de la presente invención.

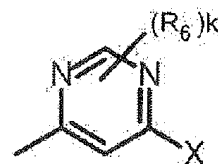
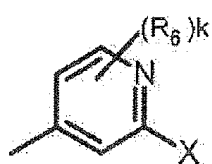
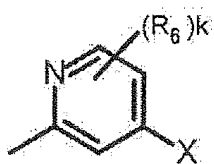
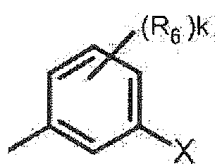
En la presente invención, el compuesto preferible de la presente invención es, por ejemplo, uno de los siguientes compuestos.

(I) Un compuesto de la fórmula (I), en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



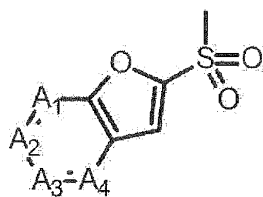
(b)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



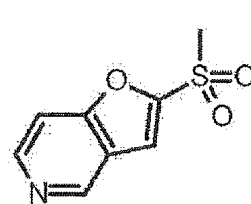
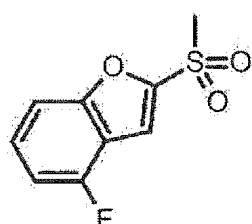
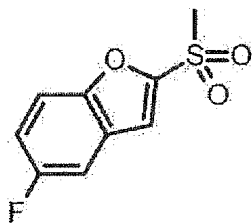
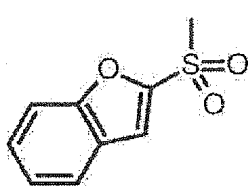
[compuesto I-1],

un compuesto de la fórmula (I), en donde la estructura parcial (c)



5 (c)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

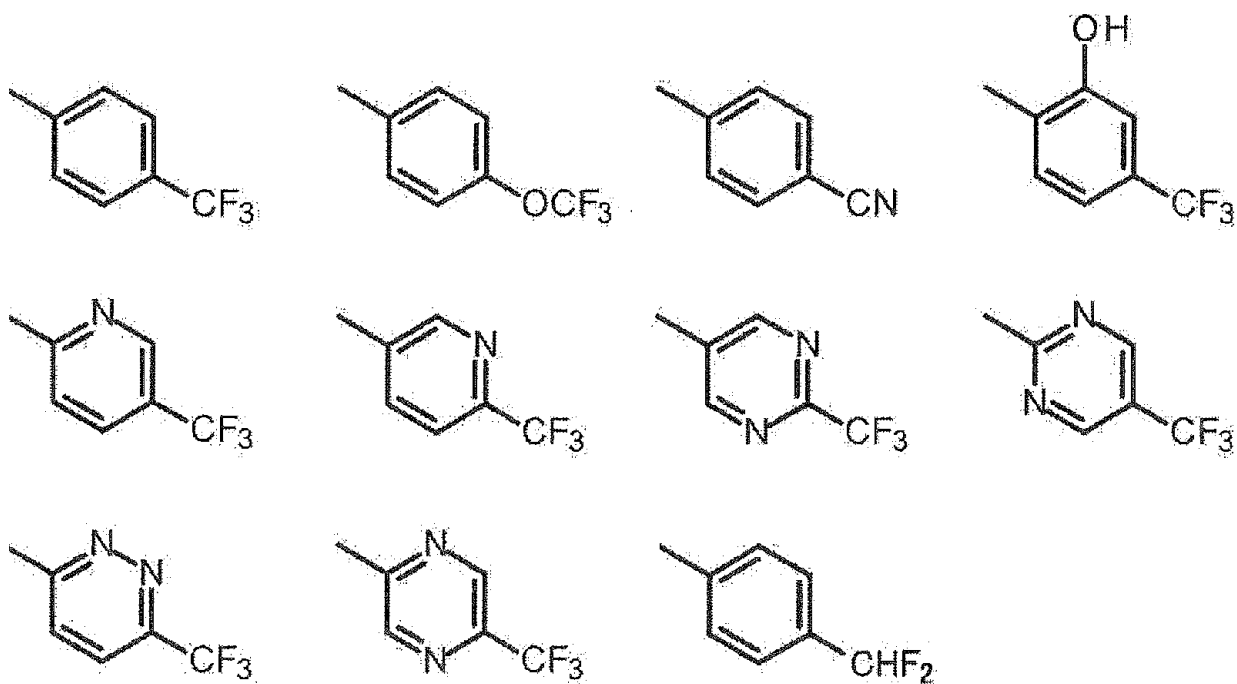


[compuesto I-2],

un compuesto de la fórmula (I), en donde

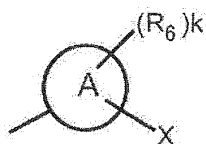
10 X es hidrógeno, -Cy, -O- o Cy u -O-CH₂-Cy [compuesto I-3],

un compuesto de la fórmula (I), en donde X es -Cy; Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



[compuesto I-4]

un compuesto de la fórmula (I), en donde R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno; la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



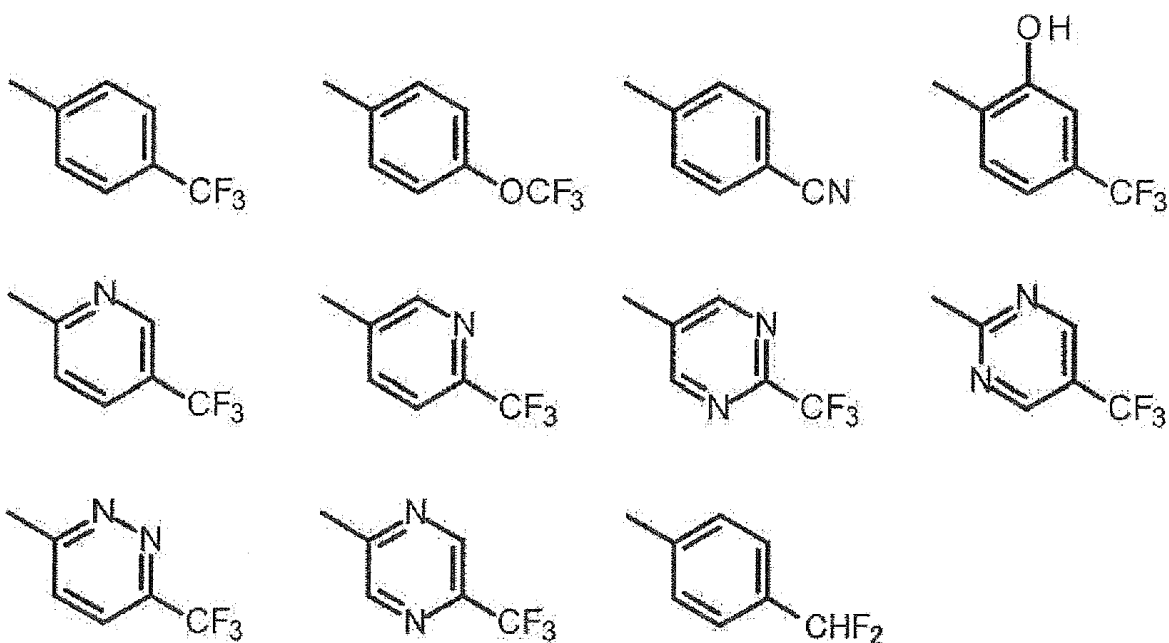
5

(b)

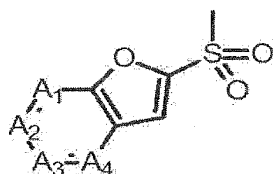
es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;



X es -Cy; Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

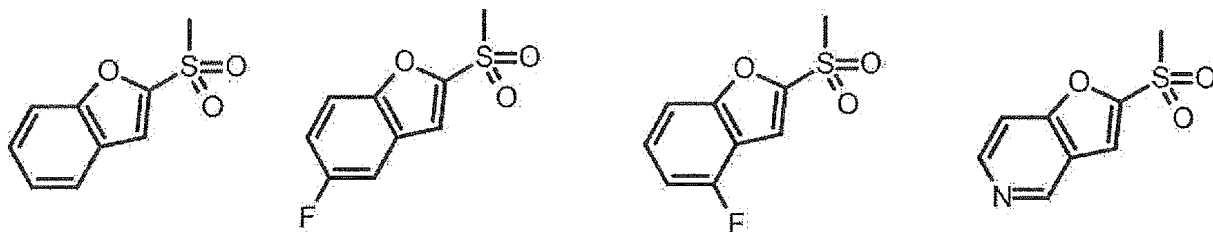


la estructura parcial (c)



(c)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



5

[compuesto 1-5].

(A) Un compuesto de la fórmula (I), en donde Q es =O;

R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R₄ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

10 R₅ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

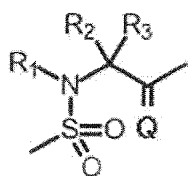
con la condición de que R₄ y R₅ no se unen para formar cicloalcano; y X es hidrógeno,

-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

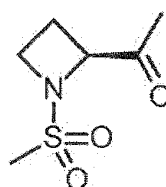
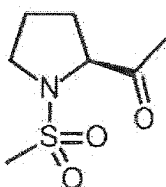
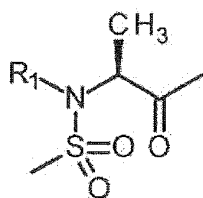
-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,

- C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,
 -O-Cy,
 -O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 -C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,
 5 -S(O)n-Cy,
 -S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 -C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy,
 -N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 10 -C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-N(R_{x6})-Cy,
 -O-N(R_{x5})-Cy
 -N(R_{x5})-O-Cy,
 -C(O)-N(R_{x5})-Cy,
 15 -N(R_{x5})-C(O)-Cy,
 -S(O)m-N(R_{x5})-Cy, o
 -N(R_{x5})-S(O)m-Cy,
 [compuesto A].
- Como realizaciones preferibles del compuesto A se pueden mencionar un compuesto, en donde R₁ es hidrógeno, R₂ es un grupo alquilo C₁₋₆, y R₃ es hidrógeno [compuesto A-1],
 20 un compuesto en donde la estructura parcial (a)

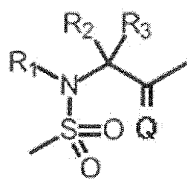


(a)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

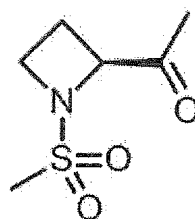
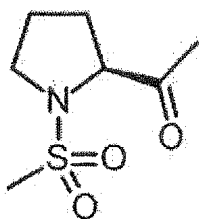
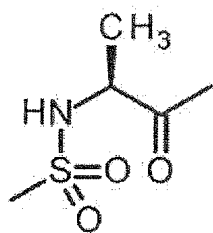


- 25 en donde R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes [compuesto A-2].
 un compuesto en donde la estructura parcial (a)



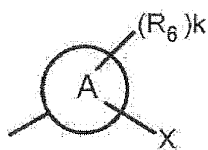
(a)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



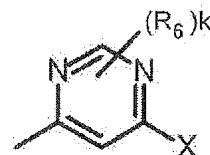
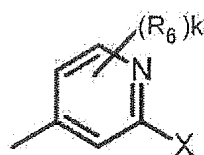
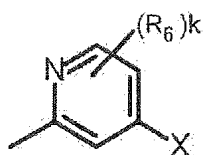
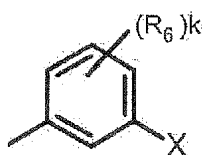
[compuesto A-2"];

- 5 un compuesto en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



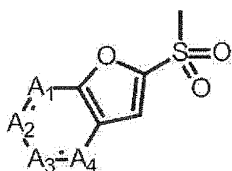
(b)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



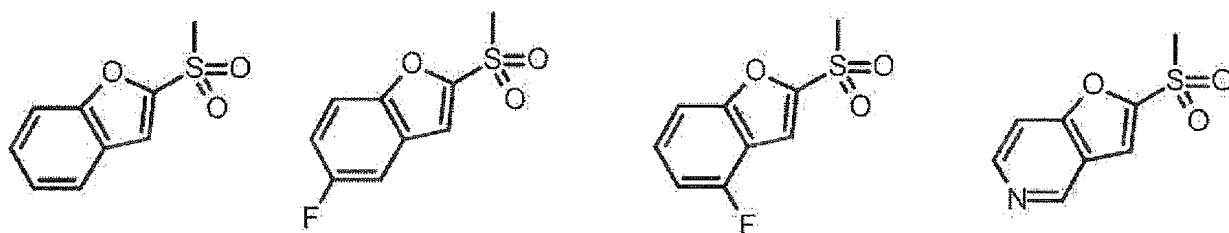
[compuesto A-3] ,

- 10 un compuesto en donde la estructura parcial (c)



(c)

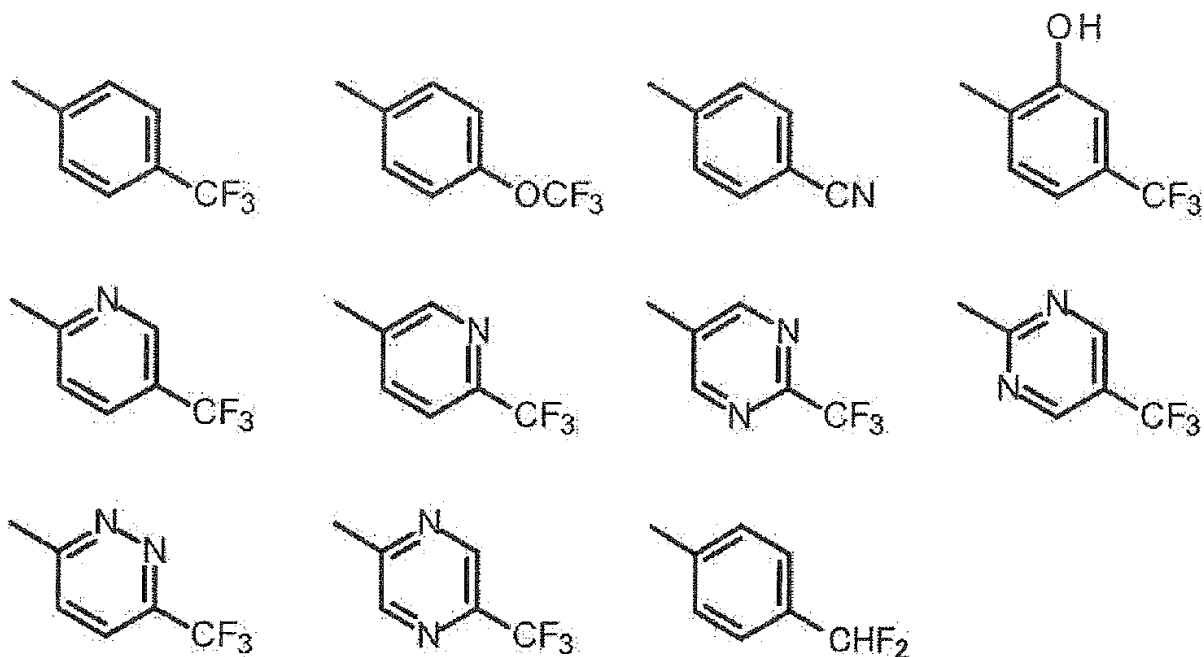
es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



[compuesto A-4],

un compuesto en donde X es hidrógeno, -Cy, -O-Cy o -O-CH₂-Cy [compuesto A-5],

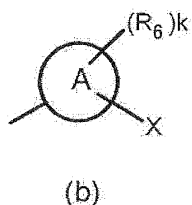
un compuesto en donde X es -Cy; Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



5

[compuesto A-6],

un compuesto en donde R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno; la estructura parcial (b) que contiene el anillo A

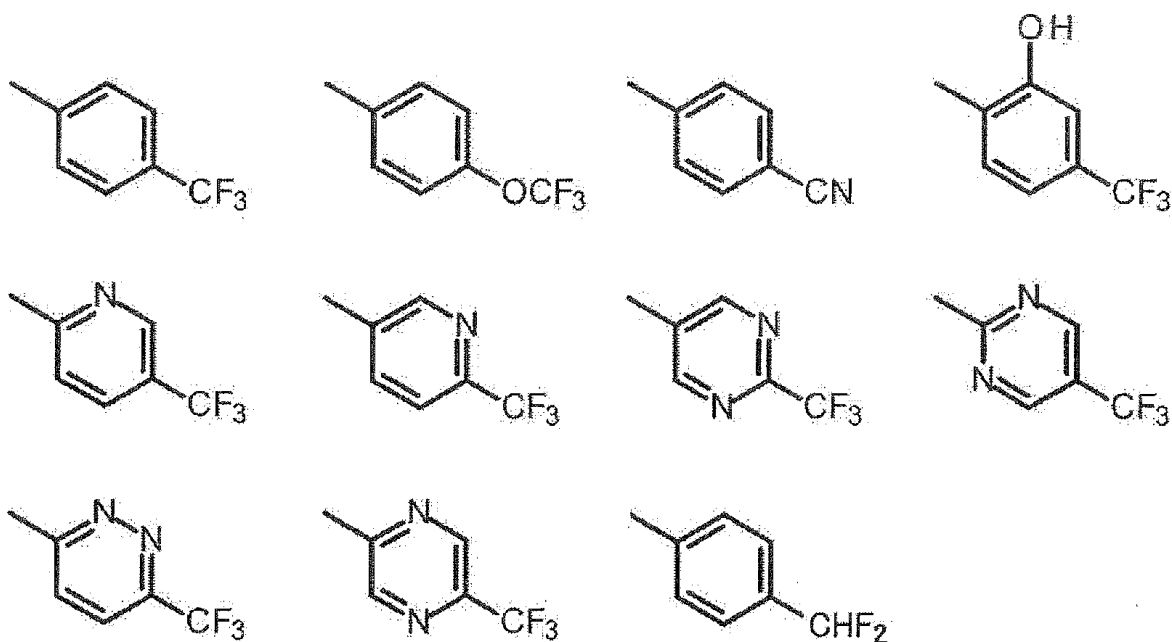


es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

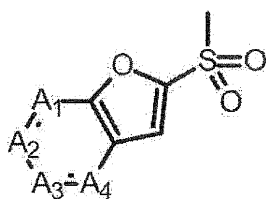


10

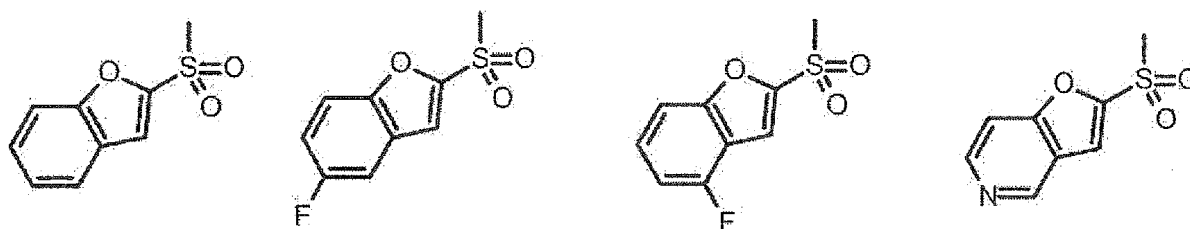
X es -Cy; Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;



la estructura parcial (c)



es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



5

[compuesto A-7].

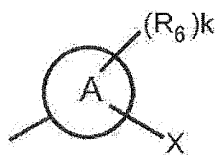
Una realización preferible del compuesto A-2 es un compuesto en donde R_1 es hidrógeno [compuesto A-2'].

Una realización preferible del compuesto A-2 y el compuesto A-2' es un compuesto en donde R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno [compuesto A-2-1, compuesto A-2'-1, respectivamente],

10 un compuesto en donde el anillo A es un anillo aromático o anillo heroaromático monocíclico de 6 miembros [compuesto A-2-2, compuesto A-2'-2, respectivamente], y

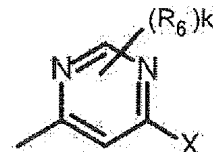
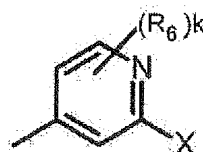
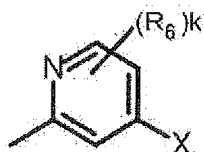
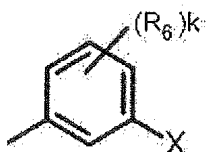
un compuesto en donde el anillo A es benceno, piridina o pirimidina [compuesto A-2-3, compuesto A-2'-3, respectivamente],

un compuesto en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



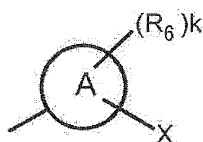
(b)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



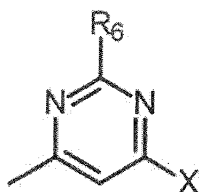
[compuesto A-2-4, compuesto A-2'-4, respectivamente],

- 5 un compuesto en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A

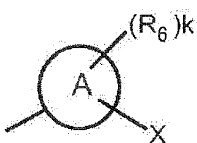


(b)

es un grupo de la siguiente fórmula

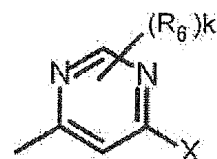
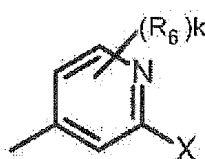
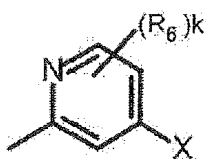
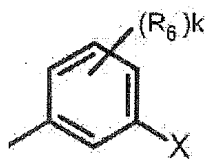


- 10 R_6 es un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amino o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} [compuesto A-2-4-1, compuesto A-2'-4-1, respectivamente], k es un número entero de 0 a 2, R_6 es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amino, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} [compuesto A-2-5, compuesto A-2'-5, respectivamente], y k es 0 [compuesto A-2-6, compuesto A-2'-6, respectivamente],
- 15 un compuesto en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo

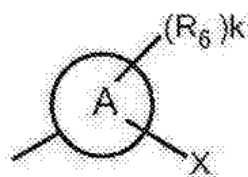


(b)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;



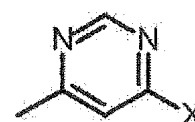
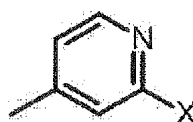
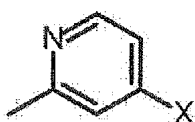
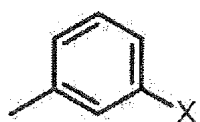
k es 0 o 1, R_6 es un grupo halógeno, un grupo alcóxicarbonilo C_{1-6} , un grupo amina mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo hidroxilo [compuesto A-2-7, compuesto A-2'-7, respectivamente], un compuesto en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



(b)

5

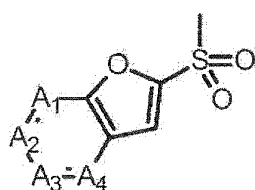
es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



10

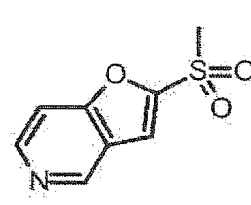
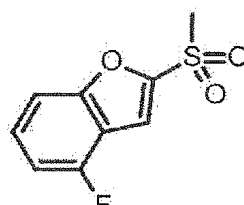
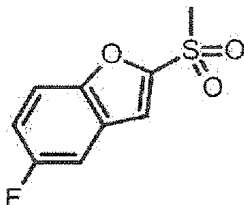
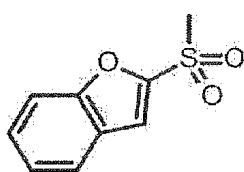
[compuesto A-2-8, compuesto A-2'-8, respectivamente], un compuesto en donde A_1 es $-C(Ra)=$, A_2 es $-C(Rb)=$, A_3 es $-C(Rc)=$, A_4 es $-C(Rd)=$ [compuesto A-2-9, compuesto A-2'-9, respectivamente], un compuesto en donde A_1 es $-C(Ra)=$, A_2 es $-C(Rb)=$, A_3 es $-C(Rc)=$, A_4 es $-C(Rd)=$; Ra, Rb, Rc y Rd todos son hidrógenos, o cualquiera de estos es un grupo halógeno [compuesto A-2-10, compuesto A-2'-10, respectivamente],

un compuesto en donde la estructura parcial (c)



(c)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



15

[compuesto A-2-11, compuesto A-2'-11, respectivamente],

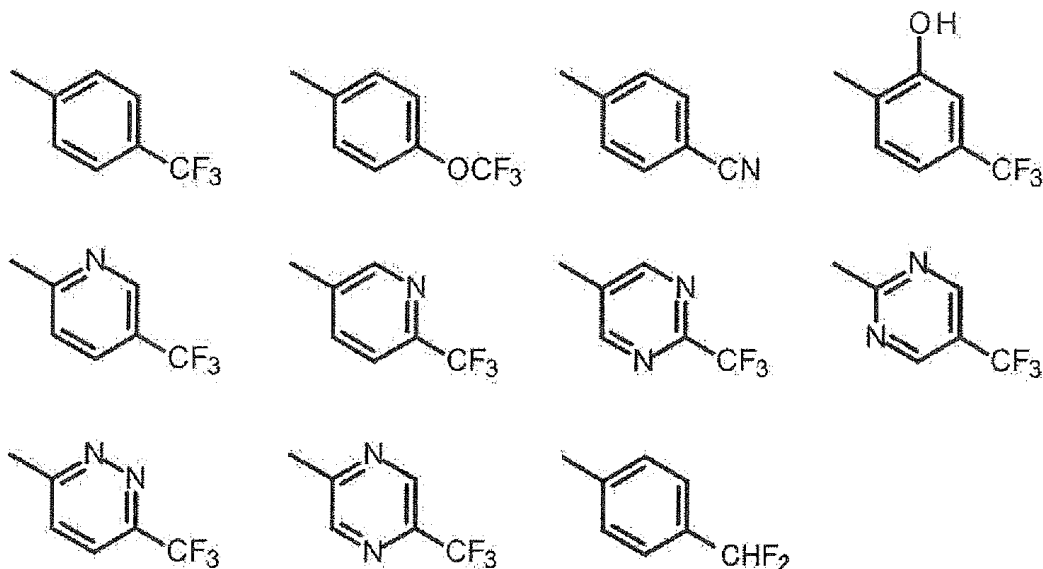
un compuesto en donde X es hidrógeno, -Cy, -O-Cy o -O-CH₂-Cy [compuesto A-2-12, compuesto A-2'-12, respectivamente],

un compuesto en donde X es -Cy [compuesto A-2-13, compuesto A-2'-13, respectivamente],

un compuesto en donde Cy es benceno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, piridina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, pirimidina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, piridazina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o pirazina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes [compuesto A-2-14, compuesto A-2'-14, respectivamente],

5

un compuesto en donde Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

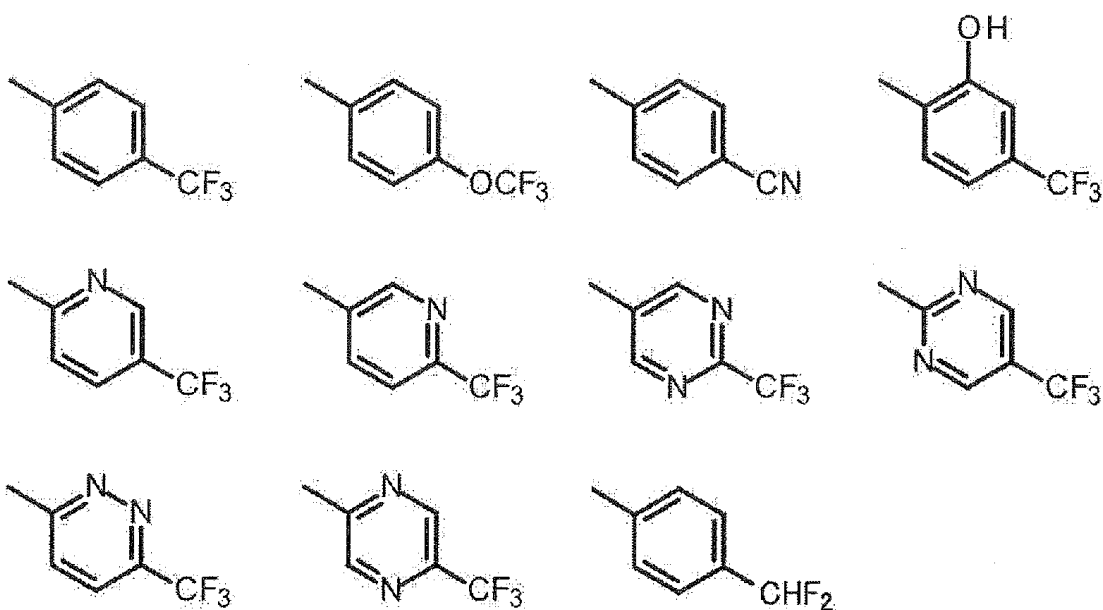


[compuesto A-2-15, compuesto A-2'-15, respectivamente],

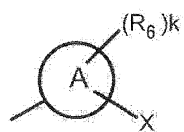
un compuesto en donde X es -Cy, Cy es benceno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, piridina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, pirimidina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, piridazina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o pirazina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes [compuesto A-2-16, compuesto A-2'-16, respectivamente],

10

un compuesto en donde X es -Cy, Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

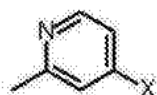
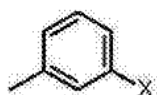


15 [compuesto A-2-17, compuesto A-2'-17, respectivamente], un compuesto en donde R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



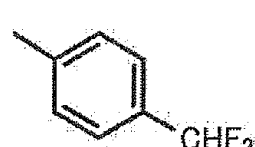
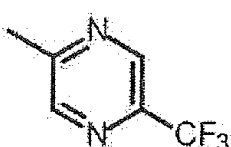
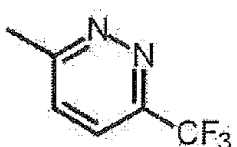
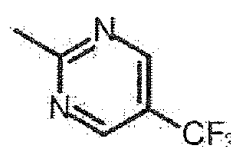
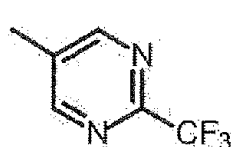
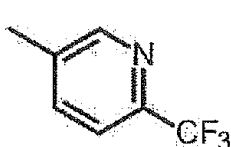
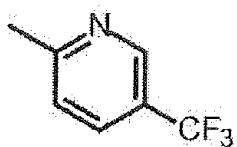
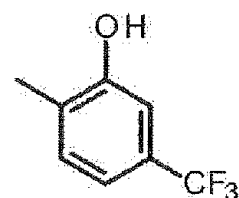
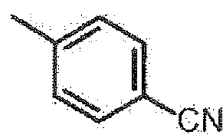
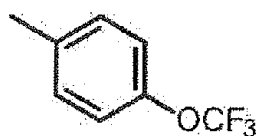
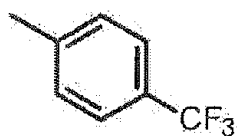
(b)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

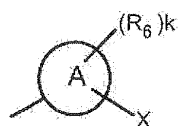


X es -Cy;

5 Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

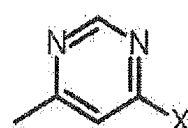
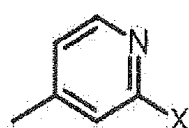
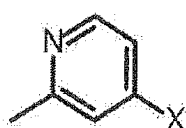
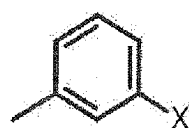


[compuesto A-2-18, compuesto A-2'-18, respectivamente], un compuesto en donde R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno, la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



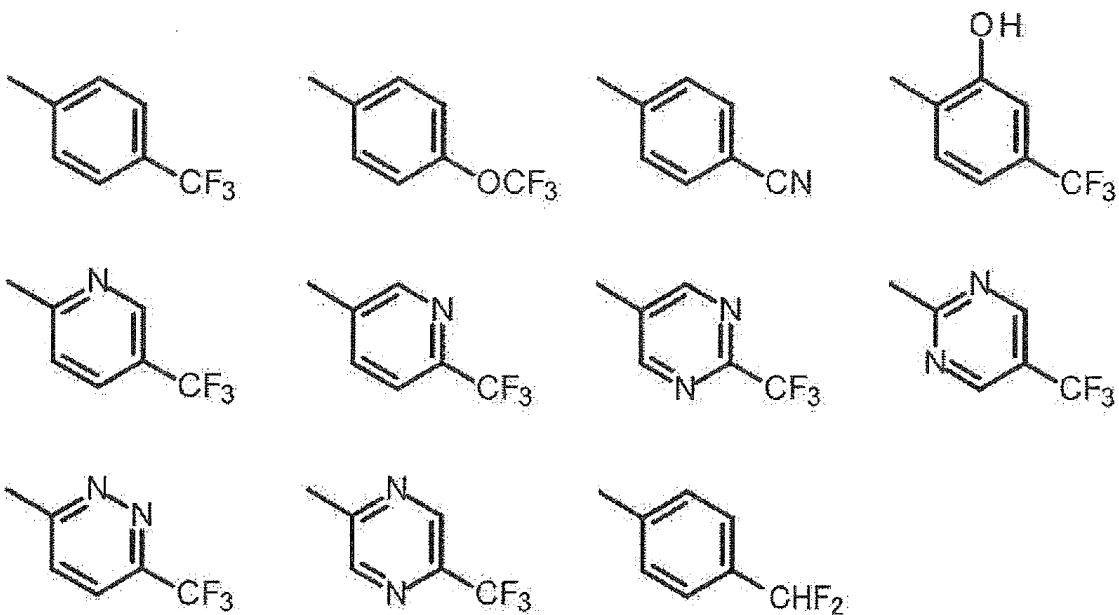
(b)

10 es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

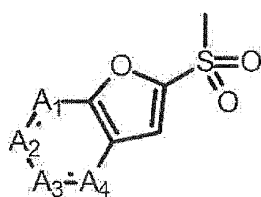


X es -Cy;

Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

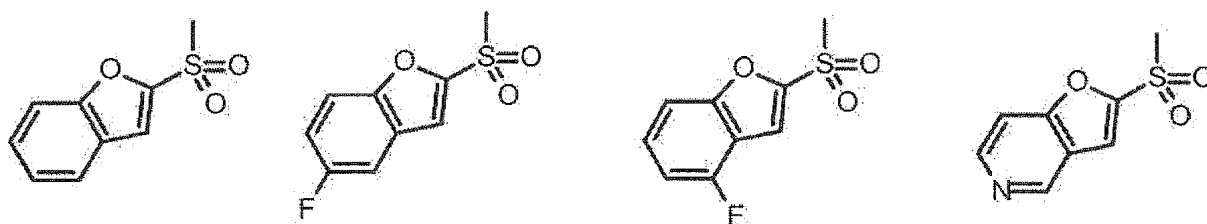


la estructura parcial (c);



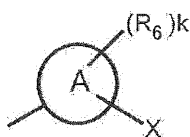
(c)

5 es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



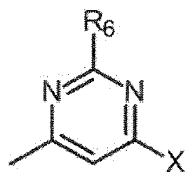
[compuesto A-2-19, el compuesto A-2'-19, respectivamente],

un compuesto en donde R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno, la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



(b)

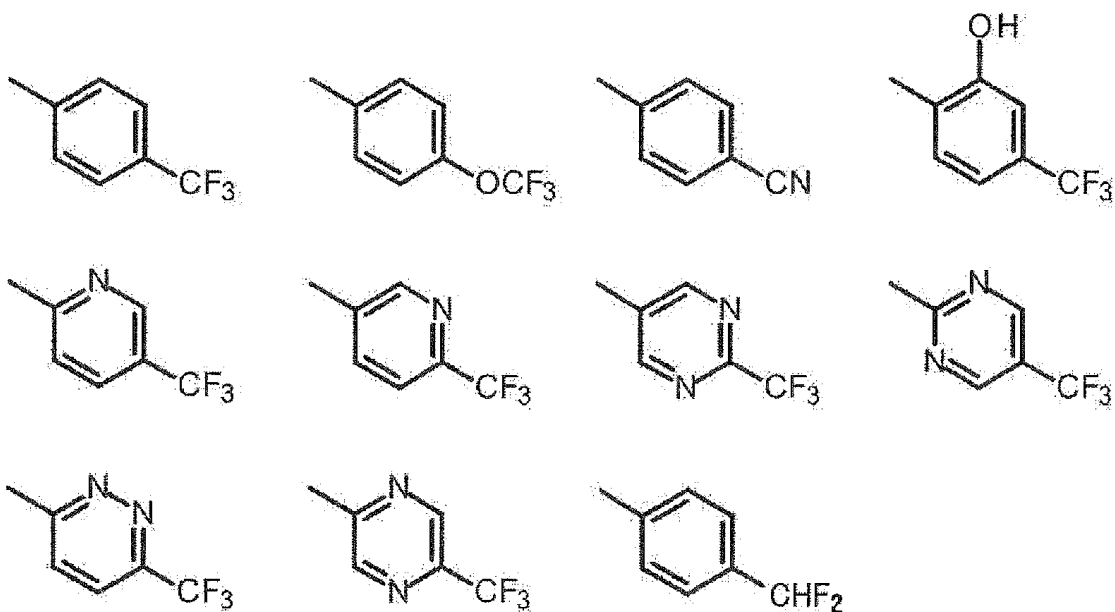
10 es un grupo de la siguiente fórmula



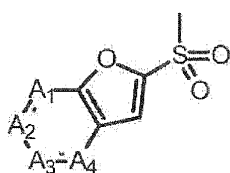
R₆ es un grupo alquilo C₃₋₆ cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amino o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆,

5 X es -Cy,

Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

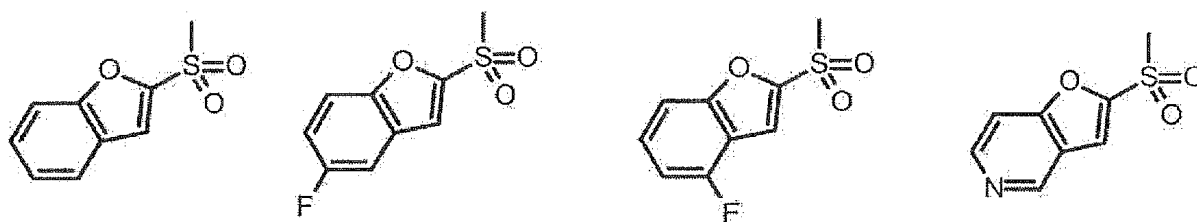


la estructura parcial (c)



(c)

10 es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



[compuesto A-2-19-1, compuesto A-2'-19-1, respectivamente].

(B) Un compuesto de la fórmula (II) en donde

Q es =O;

R₄ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R₅ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

con la condición de que R₄ y R₅ no se unen para formar cicloalcano; y

5 X es hidrógeno,

-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,

-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,

10 -O-Cy,

-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,

-S(O)n-Cy,

-S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

15 -C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy,

-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-N(R_{x6})-Cy,

20 -O-N(R_{x5})-Cy

-N(R_{x5})-O-Cy,

-C(O)-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C(O)-Cy,

-S(O)m-N(R_{x5})-Cy, o

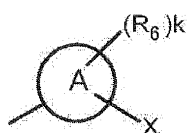
25 -N(R_{x5})-S(O)m-Cy,

[compuesto B].

Como realizaciones preferibles del compuesto B, se pueden mencionar

un compuesto en donde Y es -CH₂-, Z es -CH₂-, W es un enlace, R₃ es hidrógeno [compuesto B-1],

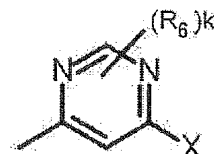
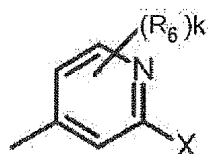
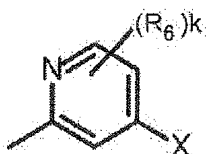
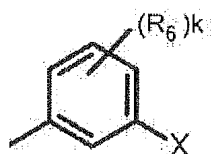
un compuesto en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



(b)

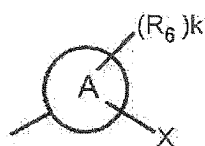
30

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



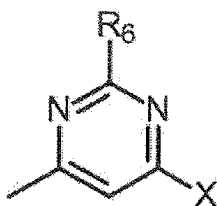
[compuesto B-2],

un compuesto en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A.



(b)

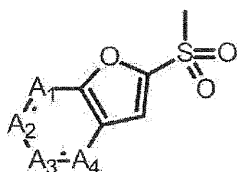
5 es un grupo de la siguiente fórmula



R_6 es un grupo alquilo C_{3-5} cíclico (opcionalmente que contiene un heteroátomo), un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amino o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6}

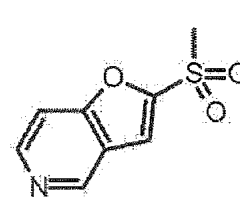
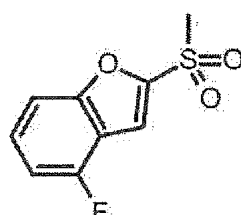
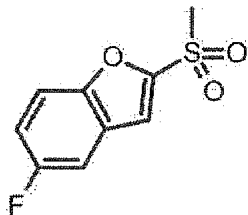
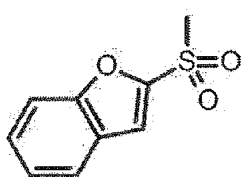
10 [compuesto B-2-1],

un compuesto en donde la estructura parcial (c)



(c)

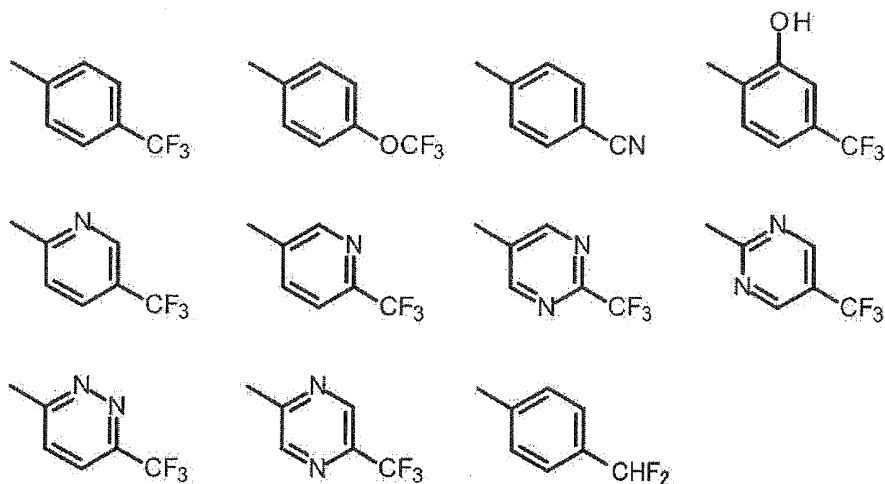
es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



15 [compuesto B-3],

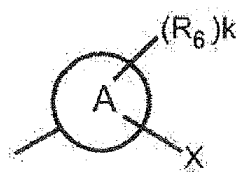
un compuesto en donde X es hidrógeno, -Cy, -O-Cy o -O-CH₂-Cy: [compuesto B-4],

un compuesto en donde X es -Cy, Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



[compuesto B-5],

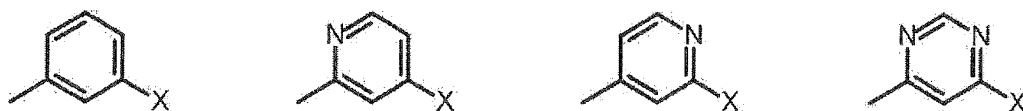
un compuesto en donde R_4 y R_5 es hidrógeno, la estructura parcial [b] que contiene el anillo A



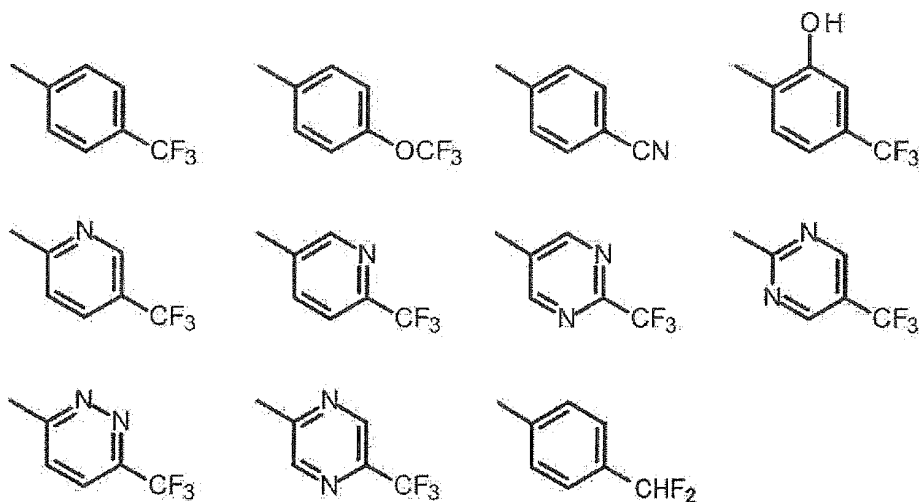
(b)

5

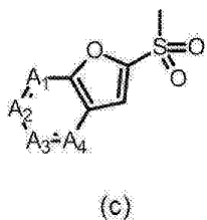
es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;



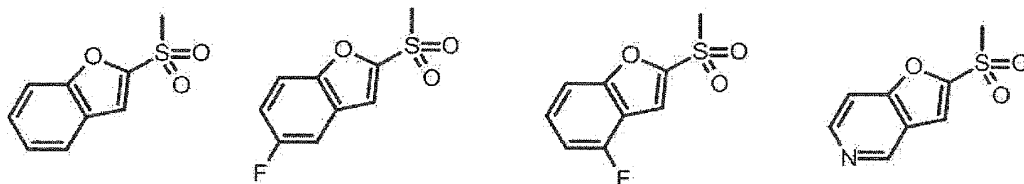
X es -Cy, Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



la estructura parcial (c)

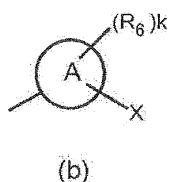


es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

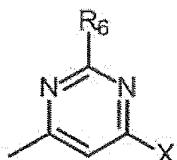


5 [compuesto B-6],

un compuesto en donde R_4 y R_5 es hidrógeno, la estructura parcial (b) que contiene el anillo A

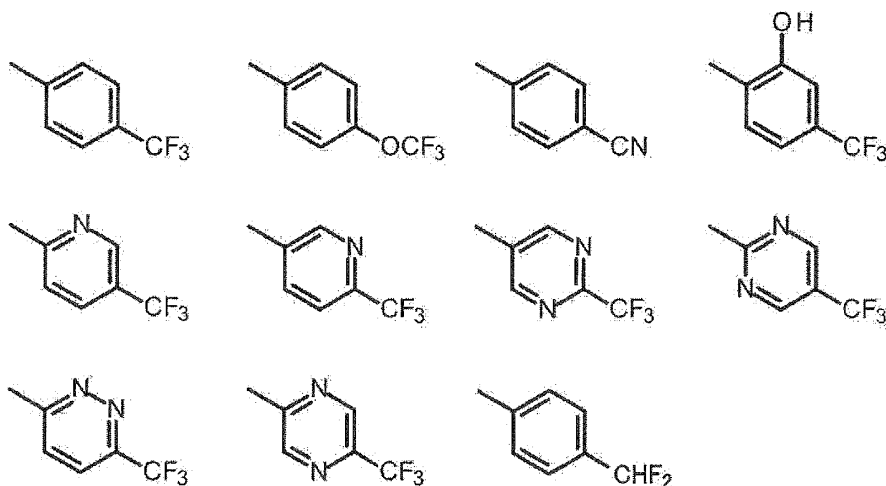


es un grupo de la siguiente fórmula,

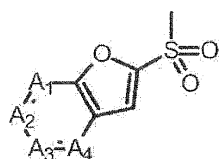


10 R_6 es un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amino o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} , X es -Cy,

Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

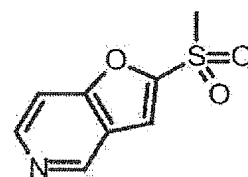
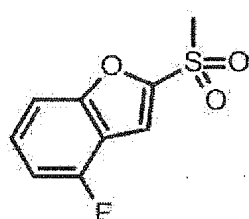
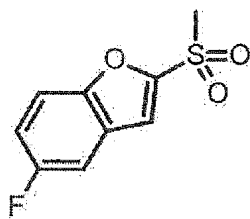
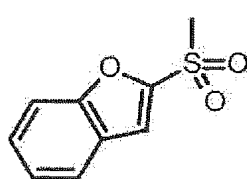


la estructura parcial (c)



(c)

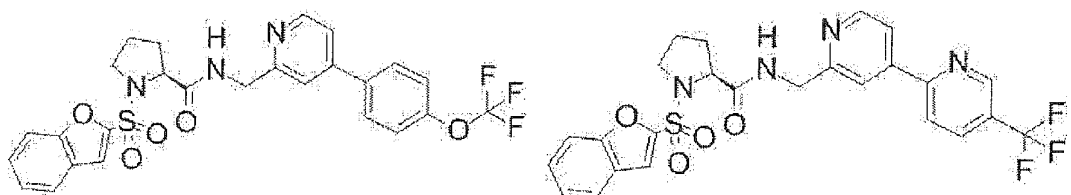
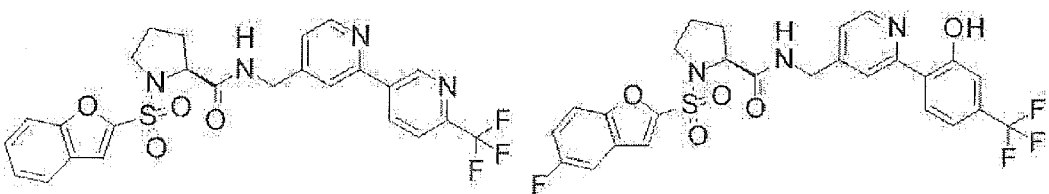
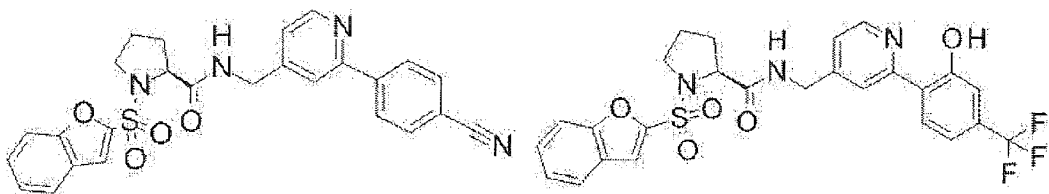
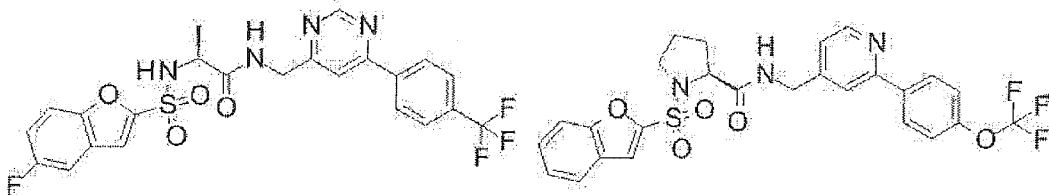
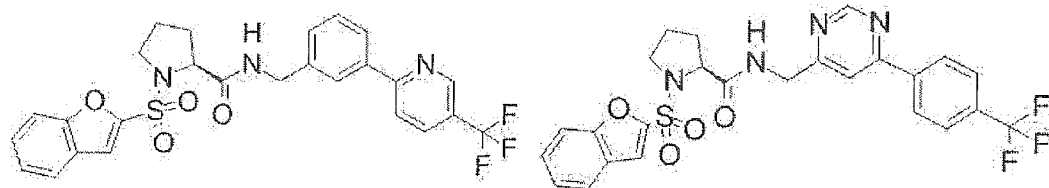
es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

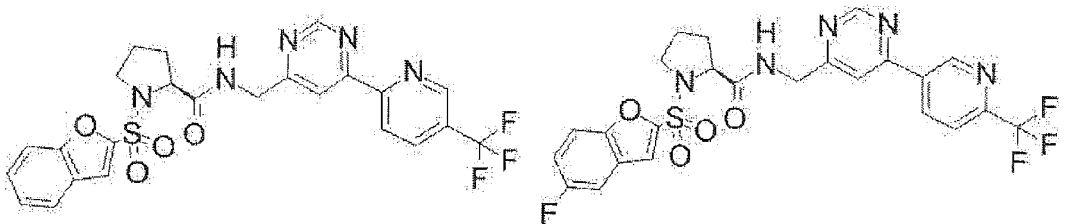
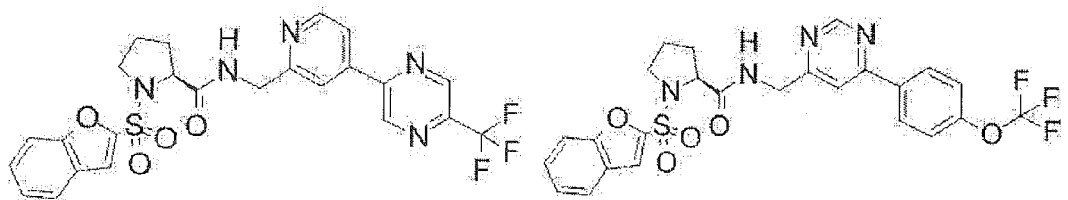
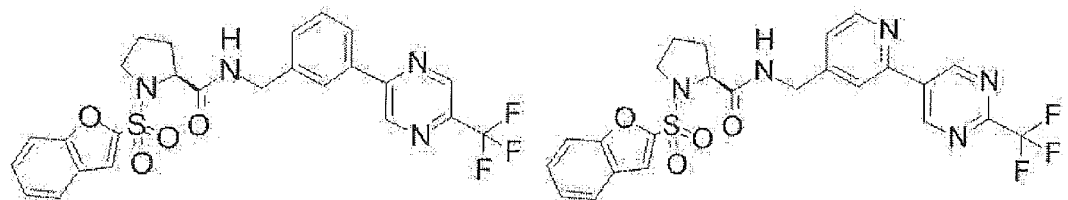
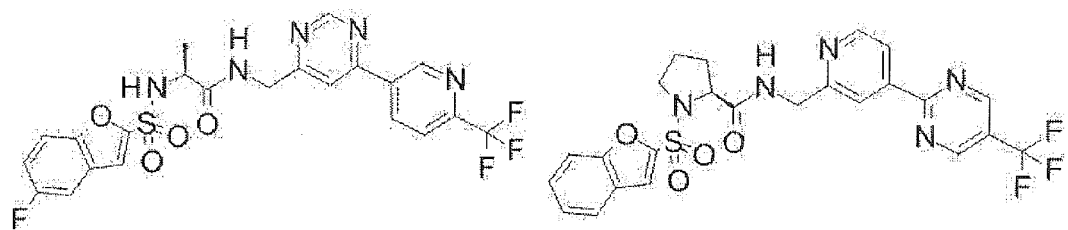
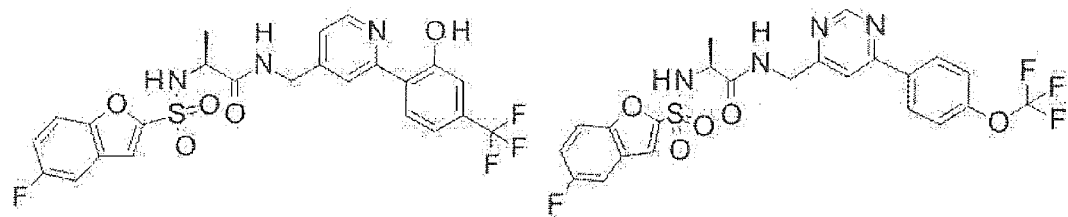


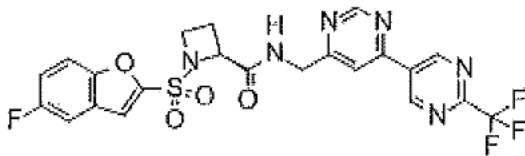
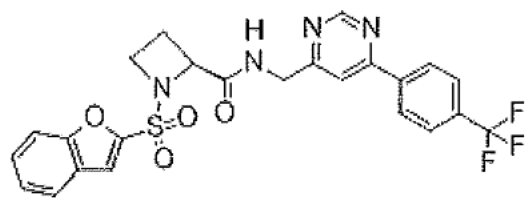
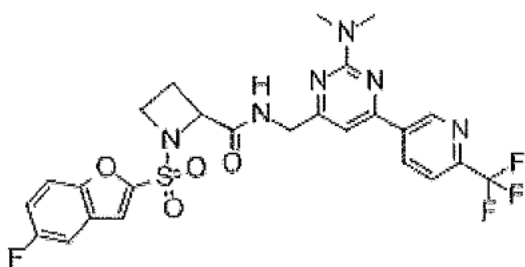
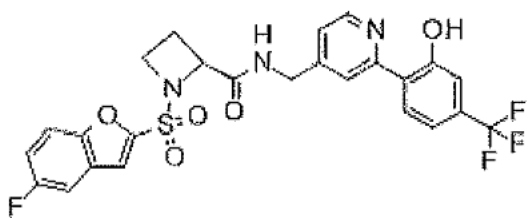
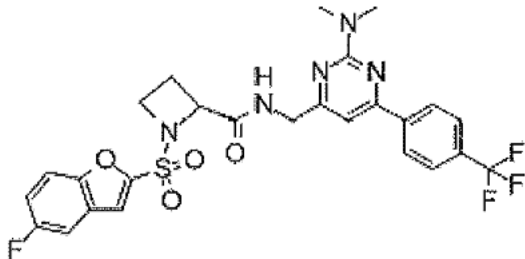
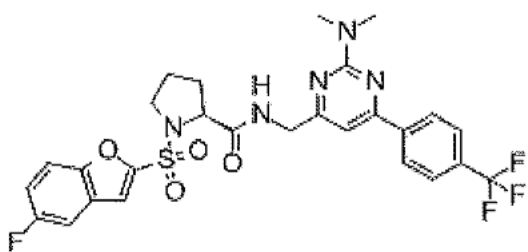
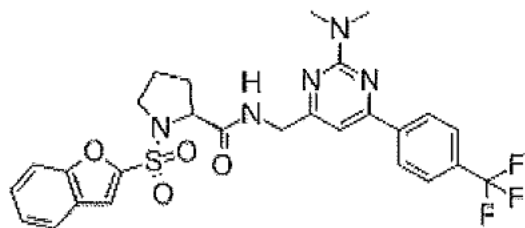
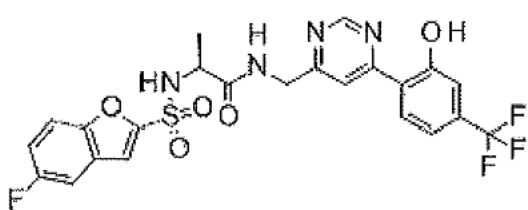
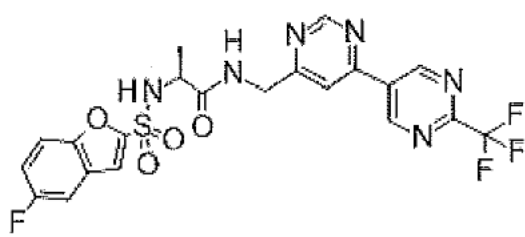
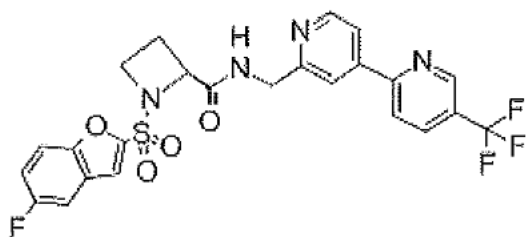
5 [compuesto B-6-1].

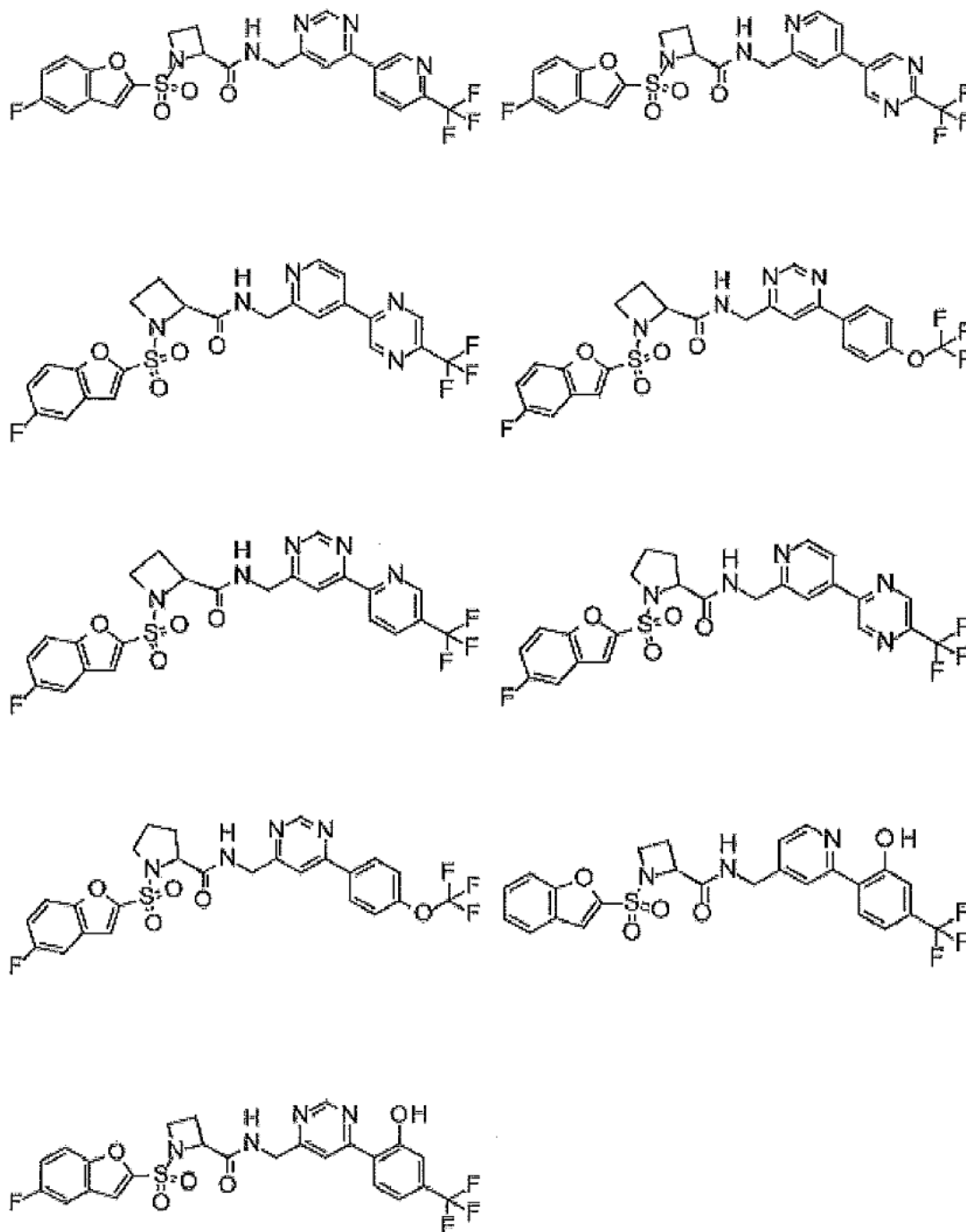
Los compuestos preferibles de la presente invención son los compuestos descritos en los ejemplos mencionados a continuación, más preferiblemente, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 26, 27, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 51, 53, 54, 56, 57, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 77, 79, 80, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 115, 116, 117, 119, 123, 124, 127, 128, 129, 130, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 145, 148, 149, 150, 151, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 164, 172, 173, 174, 175, 179, 181, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 205, 206, 207, 210, 212, 214, 215, 216, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 229, 230, 231, 233, 235, 239, 240, 248, 252, 255, 258, 259, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 278, 279, 281, 285, 287, 288, 289, 290, 291, 293, 296, 297, 298, 299, 309, 310, 311, 312, 315, 318, 326, 327, 328, 329, 330, 332, 333, 336, 337, 338, 339, 341, 344, 348, 349, 357, 359, 360, 362, 364, 368, 369, 371, 372, 374, 375, 376, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 426.

Además preferidos son los compuestos descritos en los Ejemplos 80, 84, 109, 116, 117, 123, 124, 138, 153, 179, 181, 190, 191, 192, 196, 199, 203, 224, 230, 290, 312, 378, 379, 383, 384, 386, 387, 388, 389, 393, 395, 401, 405, 406, 411, 412 y que tienen las siguientes fórmulas estructurales, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.









Cuando el compuesto de la presente invención puede formar una sal, la sal solamente necesita ser farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo cuando un grupo ácido tal como un grupo carboxilo y similares, está presente en la fórmula, se pueden mencionar con relación al grupo ácido, sal de amonio, sales con metal alcalino tales como sodio, potasio y similares, sales con metal alcalinotérreo tales como calcio, magnesio y similares, sal de aluminio, sal de zinc, sales con amina orgánica tales como trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina, dicitohexilamina y similares, y sales con aminoácido básico tales como arginina, lisina y similares. Cuando está presente un grupo básico en la fórmula, se pueden mencionar con respecto al grupo básico las sales con ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y similares, sales con ácido carboxílico orgánico tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido butírico, ácido hibenzoico, ácido pamoico, ácido enántico, ácido decanoico, ácido teóclico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido mandélico, ácido málico y similares, y sales con ácido sulfónico orgánico tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Como método para formar una sal, el compuesto de la

presente invención y ácido o base necesario se mezclan a una relación cuantitativa adecuada en un disolvente o un agente dispersante, o se emplea intercambio de catión o intercambio de anión de otra forma de sal.

El compuesto de la presente invención también abarca un isómero óptico, estereoisómero, tautómero, rotámero, y mezclas de los mismos en relaciones opcionales. Estos se pueden obtener como un solo producto de acuerdo a un método de síntesis y método de separación conocido *per se*. Por ejemplo, un isómero óptico se puede obtener utilizando un intermediario sintético ópticamente activo o resolviendo ópticamente un racemato de un intermediario sintético o producto final por un método convencional.

Además, también abarca un isótopo estable y un isótopo radioactivo.

El compuesto de la presente invención también incluye solvatos del compuesto tales como hidrato, aducto de alcohol y similares.

El compuesto de la presente invención también se puede convertir en un profármaco. El profármaco en la presente invención es un compuesto que se convierte dentro del cuerpo para producir el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando el componente activo contiene un grupo carboxilo o un grupo fosfato, se pueden mencionar un éster, amida y similares, de los mismos. Cuando el componente activo contiene un grupo amino, se pueden mencionar una amida, carbamato y similares, de los mismos. Cuando el componente activo contiene un grupo hidroxilo, se pueden mencionar un éster, carbonato, carbamato y similares, de los mismos. Cuando el compuesto de la presente invención se convierte en un profármaco, se puede enlazar a un aminoácido o sacáridos.

La presente invención también abarca un metabolito del compuesto de la presente invención. El metabolito del compuesto de la presente invención significa un compuesto que resulta de la conversión de la presente invención por una enzima metabólica y similares, dentro del cuerpo. Por ejemplo, se pueden mencionar un compuesto en donde un grupo hidroxilo se introduce en el anillo de benceno del compuesto de la presente invención debido al metabolismo, un compuesto en donde se une ácido glucurónico, glucosa o aminoácido a la porción de ácido carboxílico del compuesto de la presente invención o se añade un grupo hidroxilo por el metabolismo, y similares.

El compuesto de la presente invención tiene una actividad antagonista de TRPA1 superior para mamíferos tales como un ser humano, bovino, caballo, perro, ratón, rata y similares, y se puede utilizar como un medicamento, que se administra como es o como una composición farmacéutica que contiene la misma mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con un método conocido *per se*. Aunque la administración oral es generalmente preferible, también se puede emplear la administración parental (por ejemplo, rutas tales como administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, supositorio, enema, ungüento, parche, sublingual, gotas para ojos, inhalación y similares). Aunque la dosis utilizada para los objetos mencionados aquí anteriormente se determina de acuerdo con el efecto de tratamiento deseado, método de administración, duración del tratamiento, edad, peso corporal y similares, se utiliza una dosis diaria de 1 µg - 10 g para administración oral y 0.01 µg - 1 g para administración parenteral, que generalmente se administra a un adulto por una ruta oral o parenteral en una o varias porciones por día. Además, el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica mencionada aquí anteriormente es aproximadamente 0.01% en peso - 100% en peso de la composición completa.

Ejemplos del portador farmacéuticamente aceptable para la composición farmacéutica de la presente invención incluye varias sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas convencionalmente utilizadas como materiales de preparación. Por ejemplo, se pueden mencionar un excipiente, lubricante, aglutinante, disgregante, polímero soluble en agua y sal inorgánica básica en una preparación sólida; disolvente, agentes solubilizantes, agente de suspensión, agente de isotonicidad, agente regulador del pH y agente calmante en una preparación líquida, y similares. Cuando es necesario, también se pueden utilizar aditivos generales tales como un conservante, antioxidante, colorante, agente edulcorante, agente acidificante, agente espumante, sabor y similares.

La forma de dosificación de tal composición farmacéutica puede ser Tableta, polvo, píldora, gránulo, cápsula, supositorio, solución, agente recubierto de azúcar, depósito, jarabe, suspensión, emulsión, trocisco, agente sublingual, preparación adhesiva, disgregante oral (Tableta), inhalante, enema, ungüento, parche, cinta y gota para ojos, y estos se pueden producir utilizando auxiliares de formulación convencionales y de acuerdo con un método convencional.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede producir de acuerdo con un método convencionalmente utilizado en el campo técnico de la formulación farmacéutica, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa y similares. Los métodos de producción específicos de la preparación se ejemplifican en detalle a continuación.

Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se prepara como una preparación oral, se adicionan el excipiente y, además cuando es necesario, el aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente saborizante y similares, y la mezcla se procesa para dar, por ejemplo, una Tableta, polvo, píldora, gránulo, cápsula, solución, agente recubierto de azúcar, depósito, jarabe y similares, de acuerdo con un método convencional. Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina y similares. Ejemplos del aglutinante incluyen alcohol polivinílico, éter polivinílico, etilcelulosa, metilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, polivinilpirrolidona y similares. Ejemplos del

disgregante incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, carbonato de hidrógeno de sodio, citrato de calcio, dextrano, pectina y similares. Ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, aceite vegetal hidrogenado y similares. Como el colorante, se emplea uno permitido para añadirlo a un producto farmacéutico, y como el agente saborizante, se utilizan polvo de cacao, mentol, ácido aromático, aceite de menta, borneol, corteza de canela en polvo y similares. Cuando es necesario, estas Tablatas y gránulos se cubren con un recubrimiento apropiado tal como un recubrimiento de azúcar, recubrimiento de gelatina, y similares.

Cuando se va a preparar una inyección, se añaden un ajustador de pH, agente regulador del pH, estabilizador, conservador y similares, cuando es necesario y la mezcla se procesa para dar una inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa de acuerdo con un método convencional.

Como se ha mencionado aquí anteriormente, puesto que el compuesto de la presente invención muestra una actividad antagonista de TRPA1 superior para mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, cerdo, bovino, oveja, caballo, mono, el ser humano etc., preferiblemente el ser humano), es útil como un antagonista de TRPA1. Por otra parte, el compuesto de la presente invención es útil para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades en las que participa TRPA1, y el compuesto de la presente invención se puede proporcionar como un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de tales enfermedades.

Como la enfermedad en la que participa TRPA1, se pueden mencionar la enfermedad asociada al dolor, enfermedades del tracto digestivo, enfermedad de pulmón, enfermedad de la vejiga, enfermedad inflamatoria, enfermedades dérmicas y enfermedad neurológica y similares.

Como enfermedad asociada al dolor, específicamente se pueden mencionar dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor inflamatorio, neuralgia posherpética, neuropatía, neuralgia, neuropatía diabética, neuropatía relacionada al VIH, daño en nervios, dolor de artritis reumatoide, dolor de osteoartritis, dolor de la espalda, dolor de la espalda baja, dolor carcinomatoso, dolor de dientes, dolor de cabeza, migraña, síndrome túnel carpiano, síndrome de fibromialgia, neuritis, neuralgia sciática, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, dolor menstrual, dolor de órganos, dolor después de una operación y similares.

Como enfermedad del tracto digestivo, se pueden mencionar el trastorno gastrointestinal funcional (disfagia, dispepsia funcional (FD), síndrome de intestino irritable (IBS), síndrome de dolor abdominal funcional), esofagitis de reflujo (GERD), úlcera, enfermedad de intestino inflamatorio (IBD), vómitos (vómito inducido por quimioterapia de cáncer), pancreatitis y similares.

Como enfermedad del pulmón, se pueden mencionar asma, tos crónica, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), broncoconstricción y similares.

Como enfermedad de la vejiga, se pueden mencionar vejiga hiperactiva, micción anormal, cistitis y similares.

Como enfermedad inflamatoria, se pueden mencionar quemaduras, osteoartritis y similares.

Como enfermedad dérmica, se pueden mencionar dermatitis alérgica incluyendo dermatitis atópica, prurito y similares.

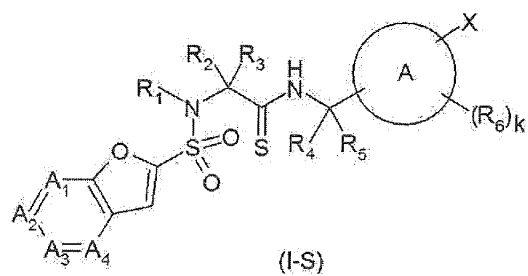
Como enfermedad neurológica, se puede mencionar neuropatía inducida por agentes anticáncer y similares.

Como enfermedad en la que participa TRPA1, se pueden mencionar preferiblemente dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, trastorno gastrointestinal funcional, esofagitis de reflujo, enfermedad de intestino inflamatorio, prurito, neuropatía inducida por agente anticáncer y similares.

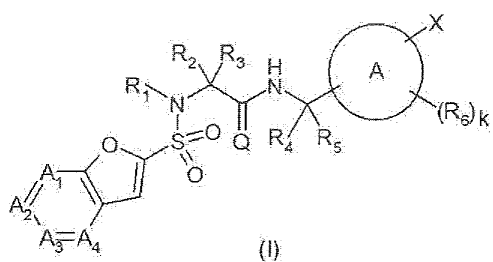
Se muestran a continuación los métodos de producción de los compuestos representativos entre los compuestos de la presente invención. Los métodos de producción para el compuesto de la presente invención no se limitan a estos. Cada símbolo en los dibujos es como se ha definido aquí anteriormente.

Una realización del método de síntesis del compuesto (I) se muestra a continuación.

Por ejemplo, un compuesto (I-S) representado por

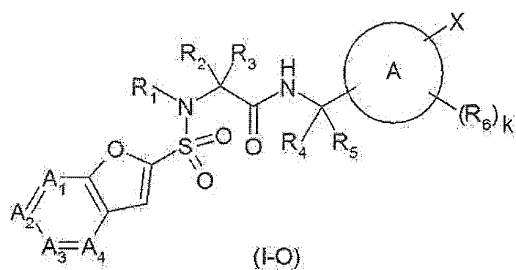


que es la fórmula (I)

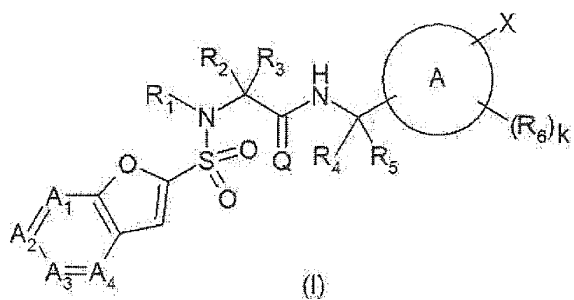


5 en donde Q es =S

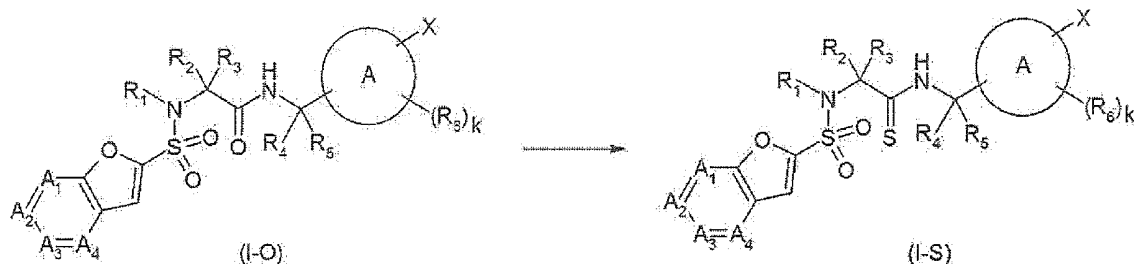
se puede sintetizar a partir del compuesto (I-O) representado por



que es la fórmula (I)

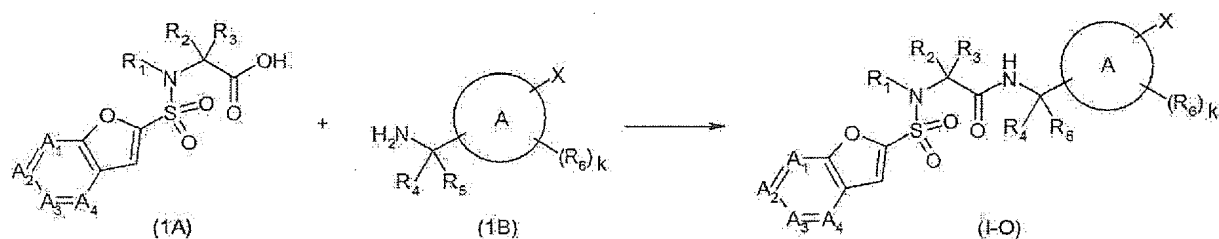


10 en donde Q es =O, y un método de síntesis representativo se muestra a continuación:



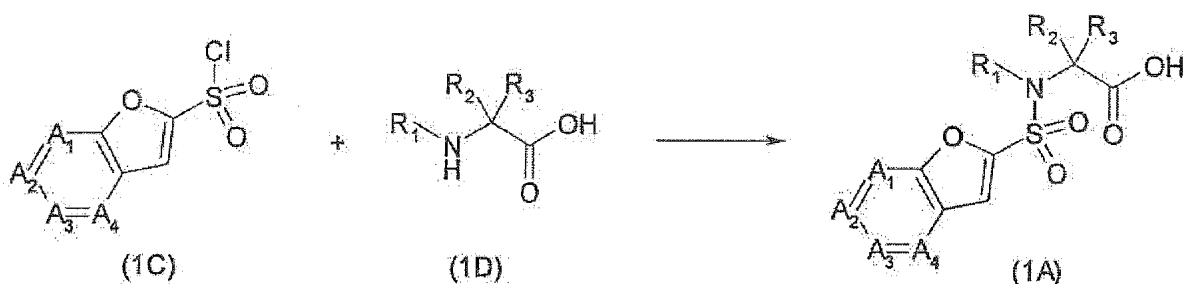
El compuesto objeto (I-S) se puede sintetizar por reacción del compuesto (I-O) con el reactivo Lawesson y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tetrahidrofurano y similares.

Un método de síntesis representativo se muestra particularmente a continuación tomando como ejemplo la fórmula (1), en donde Q es =O. El Compuesto (I-O) se puede sintetizar como sigue.



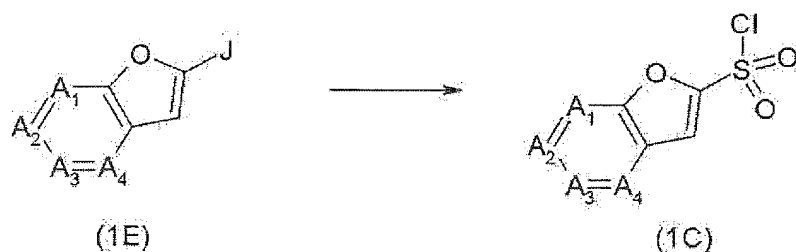
El compuesto objeto (I-O) se puede producir por reacción del derivado de ácido carboxílico (1A) y el derivado de amina (1B) con un reactivo de condensación representado por 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia o ausencia de, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina y similares.

El derivado de ácido carboxílico mencionado aquí anteriormente (1A) se puede sintetizar como sigue.



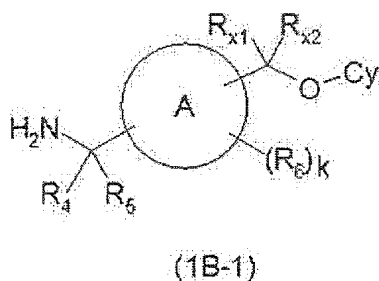
El derivado de ácido carboxílico (1A) se puede sintetizar por reacción del derivado de cloruro de sulfonilo (1C) con el derivado de amina (1D) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como un disolvente mixto de tetrahidrofurano y agua, y similares, en presencia de una base tal como hidróxido de sodio y similares. El derivado de ácido carboxílico (1A) también se puede sintetizar protegiendo el ácido carboxílico del derivado de amina (1D) con un grupo protector apropiado tal como, etilo, bencilo, terc-butilo y similares, según sea necesario y separando el grupo protector por un método apropiado tal como un tratamiento con ácido y similares, después de la sulfonamidación mencionada aquí anteriormente.

El derivado de cloruro de sulfonilo (1C) se puede sintetizar como sigue.

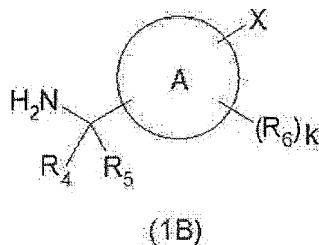


El derivado de cloruro de sulfonilo (1C) se puede sintetizar por reacción del derivado de furano (1E) (en donde J es un átomo de bromo, átomo de yodo, átomo de cloro, átomo de hidrógeno y similares) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como éter dietílico, tetrahydrofurano y similares, por ejemplo con *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, *terc*-butil-litio y similares, y luego, por ejemplo, tratamiento con dióxido de azufre y *N*-clorosuccinimida y similares.

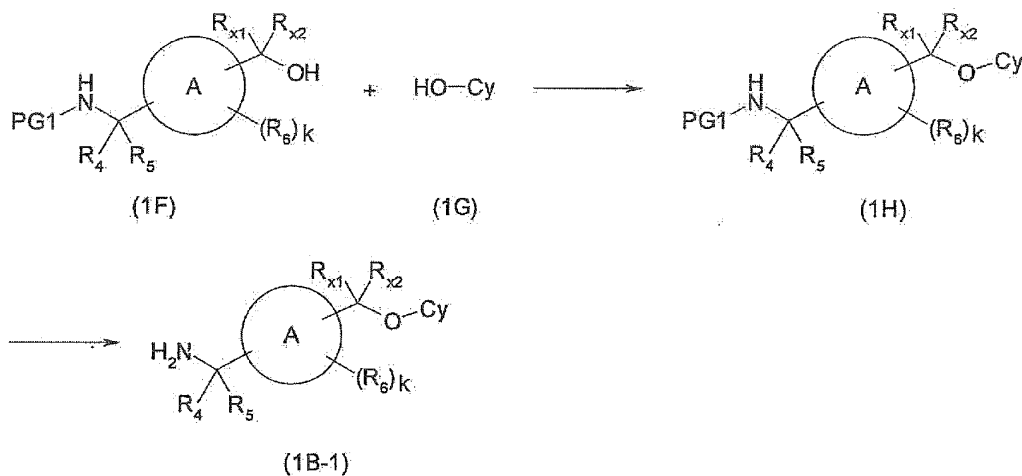
Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (1B-1)



que es la fórmula (1B)



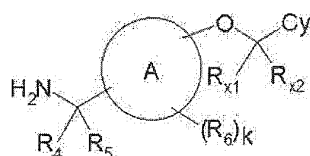
en donde -X es un grupo representado por $-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy$, se muestra a continuación.



El derivado de éter (1H) se puede sintetizar por reacción del derivado de alcohol (1F) (en donde PG1 es un grupo protector adecuado tal como un grupo *terc*-butoxicarbonilo (grupo Boc), grupo *benc*iloxicarbonilo (grupo Cbz) y similares. Cuando es necesario, se sintetiza por reducción o alquilación y similares, del derivado de ácido carboxílico

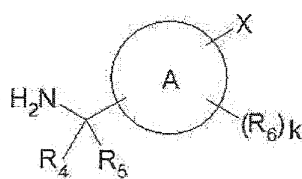
correspondiente, derivado de éster, derivado de aldehído, derivado de cetona y similares) y derivado de alcohol (IG) con azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano, tetrahidrofurano y similares, en presencia de, por ejemplo, trifenilfosfina y similares. El compuesto objeto (1B-1) se puede producir separando un grupo protector PG1 después. La reacción de desprotección se conoce y, por ejemplo, cuando PG1 es un grupo terc-butoxicarbonilo, se puede mencionar un método que utiliza un ácido prótico tal como ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético, y un método que utiliza un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro y tetracloruro de estaño. Por ejemplo, cuando PG1 es un grupo benciloxicarbonilo, se puede mencionar un método que utiliza la reacción de hidrogenación bajo presión atmosférica o presurización en una atmósfera de hidrógeno, un método que utiliza ácido bromhídrico/ácido acético y similares, en presencia de una cantidad catalítica de paladio/carbono y similares. El derivado de éter (1H) también se puede producir convirtiendo el grupo hidroxilo del derivado de alcohol (1F) en un grupo saliente tal como átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo metanosulfonilo, grupo p-toluenosulfonilo y similares, seguidos por reacción con el derivado de alcohol (1G) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida y similares, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, N-etildisopropilamina y similares, en presencia o ausencia de, por ejemplo, yoduro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de tetra-n-butilamonio y similares.

Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (1B-2)



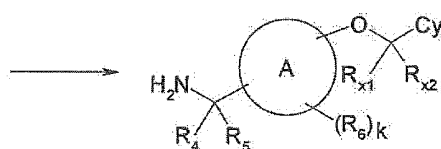
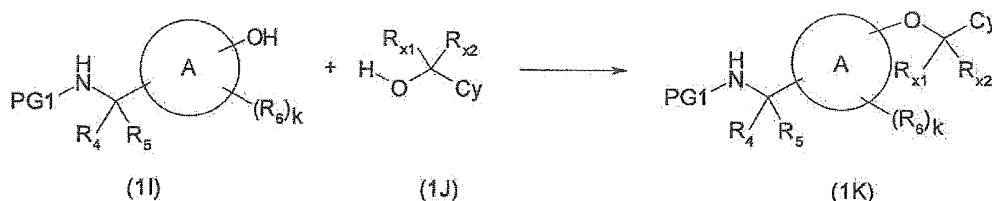
(1B-2)

que es la fórmula (1B)



(1B)

en donde -X es un grupo representado por -O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy, se muestra a continuación.

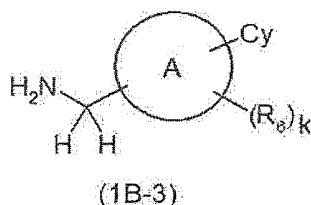


(1B-2)

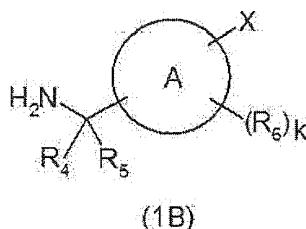
El derivado de éter (1K) se puede sintetizar por reacción del derivado de alcohol (1I) (en donde PG1 es un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butoxicarbonilo (grupo Boc), grupo benciloxicarbonilo (grupo Cbz) y similares) y el derivado de alcohol (1J) (cuando es necesario, se sintetiza por reducción o alquilación y similares, del derivado de ácido carboxílico correspondiente, derivado de éster, derivado de aldehído, derivado de cetona y similares) con azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano, tetrahidrofurano y similares, en presencia de, por ejemplo, trifenilfosfina y similares. El compuesto objeto (1B-2) se puede producir separando el

- 5 grupo protector PG1 por un método adecuado tal como un tratamiento con ácido, hidrogenolisis y similares. El derivado de éter (IK) también se puede producir convirtiendo el grupo hidroxilo del derivado de alcohol (1J) en un grupo saliente tal como átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo metanosulfonilo, grupo p-toluenosulfonilo y similares, seguido por reacción con el derivado de alcohol (II) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida y similares, en presencia de una base tal como trietilamina, N-etildisopropilamina y similares, en presencia o ausencia de, por ejemplo, yoduro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de tetra-n-butilamonio y similares.

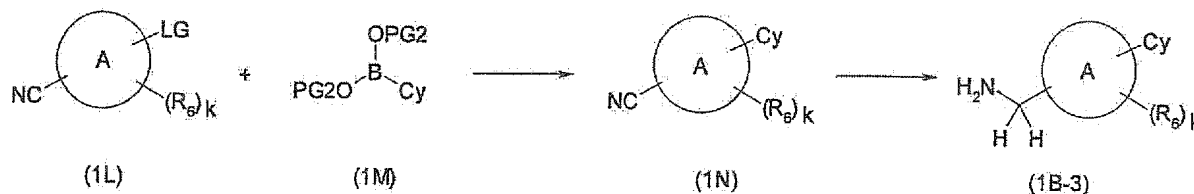
Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (1B-3)



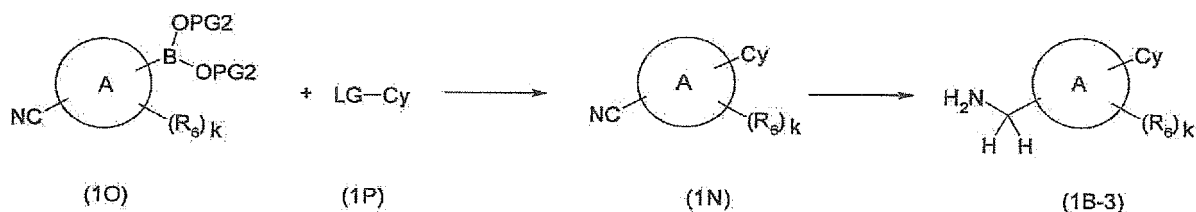
- 10 que es la fórmula (1B)



en donde -X es un grupo representado por -Cy, y R_4 y R_5 son ambos átomos de hidrógeno, se muestra a continuación.

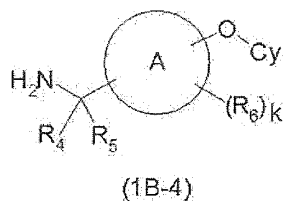


- 15 El derivado de nitrilo (IN) se puede sintetizar por reacción del derivado de nitrilo (1L) (en donde LG es un grupo saliente adecuado, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares) y derivado de ácido borónico (1M) (en donde $-B(OPG2)_2$ es $-B(OH)_2$ o un derivado de ácido borónico adecuado tal como catecolborano, pinacolborano, ácido N-metiliminodiacético boronato y similares) con una base tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, fosfato de tripotasio y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como 1,4-dioxano o tolueno, butanol y similares, en presencia o ausencia de un disolvente tal como agua y similares, en presencia o ausencia de acetato de cobre y similares, en presencia o ausencia de 2,4,6-triisopropil-2'-(diciclohexilfosfino)bifenilo y similares, en presencia del catalizador tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio, tris-(dibencilidenacetona)dipaldio, tetrakis(trifenilfosfina)-paldio y similares. El derivado de amina (1B-3) se puede sintetizar por reducción del derivado de nitrilo obtenido (1N) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano y similares, en presencia de un catalizador tal como paldio/carbono, hidróxido de paldio, platino/carbono y similares, en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico y similares, bajo una atmósfera de nitrógeno a presión atmosférica o bajo presurización. También, el derivado de amina (1B-3) se puede sintetizar por reacción en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tetrahidrofurano y similares, con, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano y similares. El derivado de amina (1B-3) también se puede sintetizar por reacción con tetrahidroborato de sodio y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia o ausencia de un co-disolvente tal como agua y similares, en presencia de un catalizador tal como cloruro de cobalto y similares.
- 35 El derivado de amina (1B-3) también se puede sintetizar como sigue.

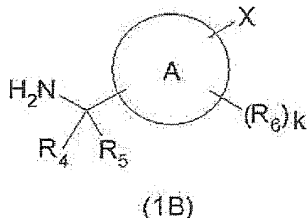


El derivado de nitrilo (IN) se puede sintetizar por reacción del derivado de nitrilo (1O) (en donde $-B(OPG2)_2$ es $-B(OH)_2$ o un derivado de ácido borónico adecuado tal como catecolborano, pinacolborano, ácido N-metiliminodiacético y similares) y el compuesto (IP) (en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares) que tienen un grupo saliente apropiado con una base tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, fosfato de tripotasio y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como 1,4-dioxano o tolueno, butano y similares, en presencia o ausencia de un co-disolvente tal como agua y similares, en presencia o ausencia de acetato de cobre y similares, en presencia o ausencia de 2,4,6-triisopropil-2'-(diciclohexilfosfino)bifenil y similares, en presencia del catalizador tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, tetraquis-(trifenilfosfina)paladio y similares, y el derivado de amina (1B-3) se puede sintetizar por reducción del grupo nitrilo por el método mencionado aquí anteriormente y similares.

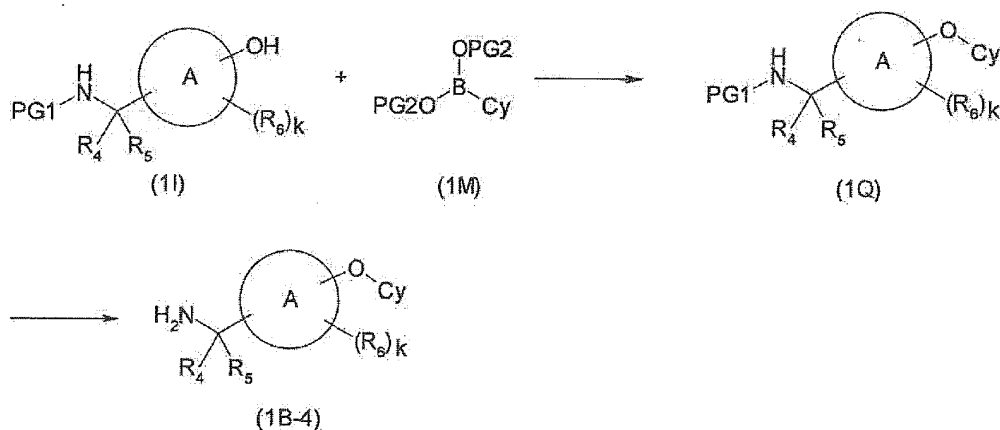
Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (1B-4)



que es la fórmula (IB)



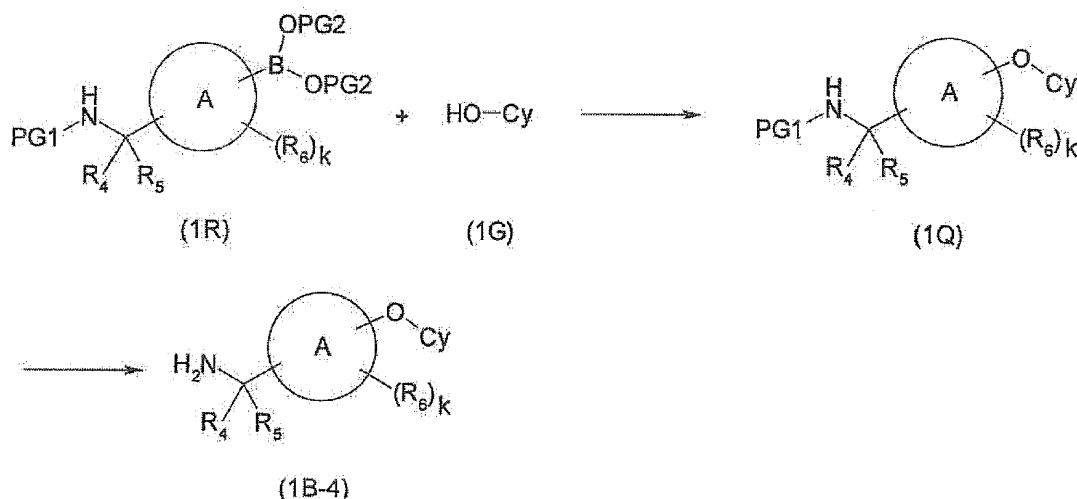
en donde -X es grupo representado por $-O-Cy$,
se muestra a continuación.



El derivado de éter (1Q) se obtiene por reacción del derivado de amina (II) (en donde PG1 es un grupo protector

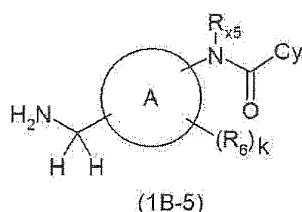
- 5 adecuado tal como grupo terc-butoxicarbonilo (grupo Boc) grupo benciloxicarbonilo (grupo Cbz) y el derivado de ácido (1M) (en donde $-B(OPG2)_2$ es $-B(OH)_2$ o un derivado de ácido borónico adecuado tal como catecolborano, pinacolborano, boronato de ácido N-metiliminodiacético y similares, con acetato de cobre (I) y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano, dicloroetano y similares, en presencia de una base tal como trietilamina, N-etildiisopropilamina, piridina y similares, en presencia o ausencia de tamiz molecular 4Å y similares. El compuesto objeto (1B-4) se puede producir separando el grupo protector PG1 por el método mencionado aquí anteriormente y similares.

El derivado de amina (1B-4) también se puede sintetizar como sigue.

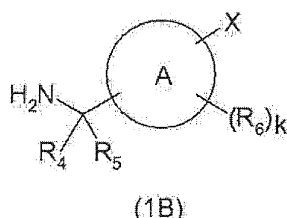


- 10 El derivado de éter (1Q) se puede sintetizar por reacción del derivado de ácido borónico (1R) (en donde PG1 es un grupo protector adecuado tal como grupo terc-butoxicarbonilo (grupo Boc), grupo benciloxicarbonilo (grupo Cbz) y similares, en donde $-B(OPG2)_2$ es $-B(OH)_2$ o un derivado de ácido borónico adecuado tal como catecolborano, pinacolborano, boronato de ácido N-metiliminodiacético y similares) y derivado de alcohol (1G) con acetato de cobre (I) y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano, dicloroetano y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, N-etildiisopropilamina o piridina y similares, en presencia o ausencia de tamiz molecular 4Å y similares, y el derivado de amina (1B-4) se puede sintetizar separando al grupo protector PG1 por el método mencionado aquí anteriormente y similares.
- 15

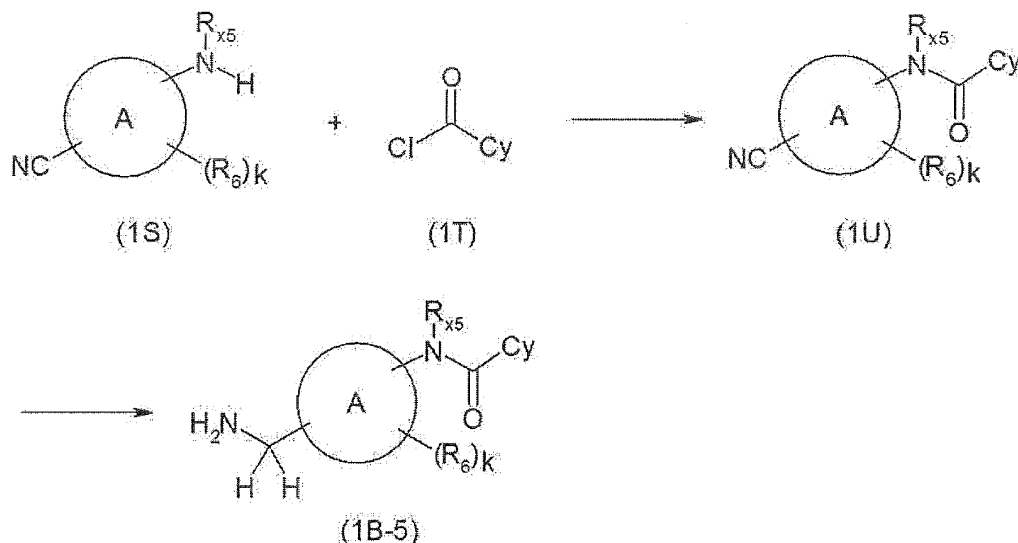
Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (1B-5)



- 20 que es la fórmula (1B)

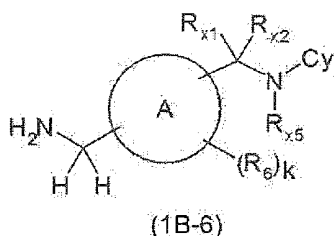


en donde -X es un grupo representado por $-N(R_{xs5})-C(O)-Cy$, y R4 y R5 son ambos átomos de hidrógeno, se muestra a continuación.

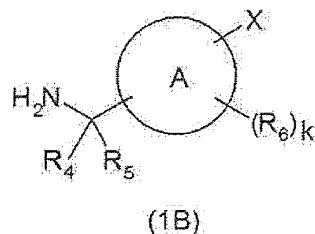


El derivado de nitrilo (1U) se puede sintetizar por reacción del derivado de amina (1S) y el derivado de cloruro de ácido (1T) con una base tal como trietilamina, piridina, N,N-diisopropiletilamina y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia o ausencia de un aditivo tal como N,N-dimetil-4-aminopiridina y similares. El derivado de amina (1B-5) se puede sintetizar por reducción del derivado de nitrilo obtenido (1U) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano y similares, en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, hidróxido de paladio/carbono, platino/carbono y similares, en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico y similares, bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica o bajo presurización.

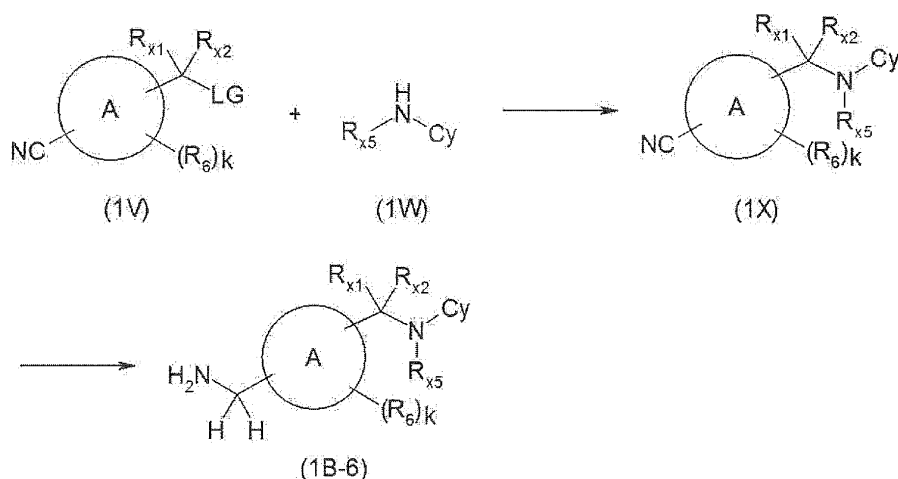
10 Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (1B-6)



que es la fórmula (1B)

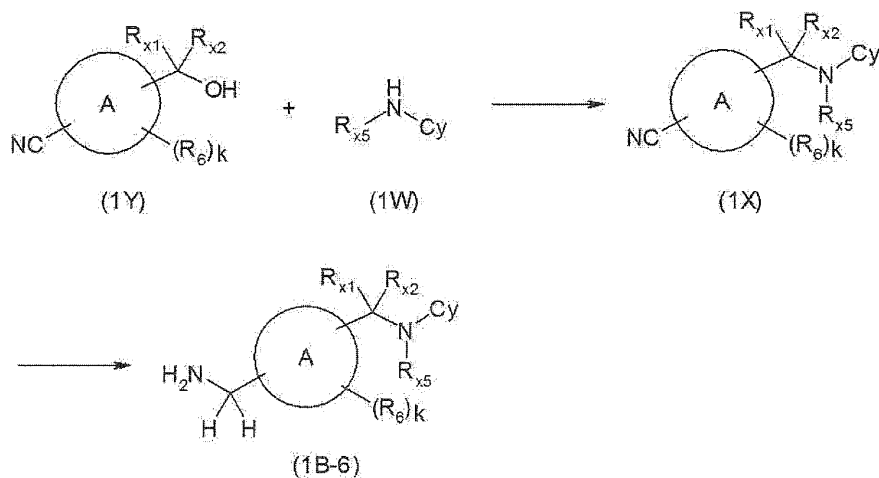


en donde -X es un grupo representado por $-\text{C}(\text{R}_{x1}\text{R}_{x2})-\text{N}(\text{R}_{x5})-\text{Cy}$ y R_4 y R_5 son ambos átomos de hidrógeno, se muestra a continuación.



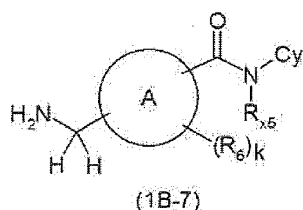
El derivado de nitrilo (1X) se puede sintetizar por reacción del derivado de nitrilo (1V) (en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como átomo de cloruro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares), y el derivado de amina (1W) con una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, hidróxido de sodio, carbonato de sodio y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, acetona y similares, en presencia o ausencia del aditivo tal como yoduro de tetra-n-butilamonio, cloruro de litio y similares. El derivado de amina (1B-6) se puede sintetizar por reacción del derivado de nitrilo obtenido (1X) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tetrahidrofurano y similares, con, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, complejo de borano- tetrahidrofurano y similares.

10 El derivado de amina (1B-6) también se puede sintetizar como sigue.

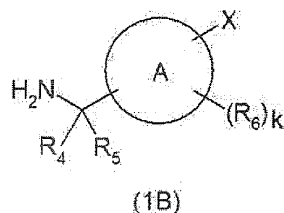


El derivado de nitrilo (1X) se puede sintetizar por reacción del derivado de alcohol (1Y) y el derivado de amina (1W) con azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y similares, en un disolvente que no afecta a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia de, por ejemplo, trifenilfosfina y similares. El derivado de amina (1B-6) también se puede sintetizar por reacción del derivado de nitrilo obtenido (1X) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tetrahidrofurano y similares, con, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano y similares.

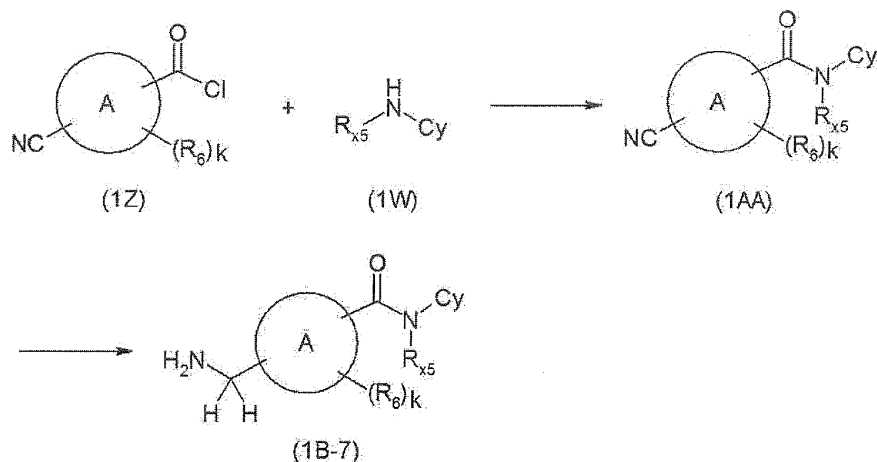
Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (1B-7)



que es la fórmula (1B)



en donde -X es un grupo representado por $-C(O)-N(R_{x5})-Cy$, y R_4 y R_5 son ambos átomos de hidrógeno, se muestra a continuación.

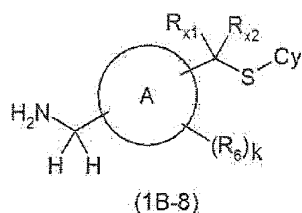


5

El derivado de amida (1AA) se puede sintetizar por reacción del derivado de cloruro de ácido (1Z) y el derivado de amina (1W) con una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia o ausencia de un aditivo tal como N,N-dimetil-4-aminopiridina y similares. El derivado de amina (1B-7) se puede sintetizar por reducción del derivado de amida obtenido (1AA) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano y similares, en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, hidróxido de paladio/carbono, platino/carbono y similares, en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico y similares, bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica o bajo presurización.

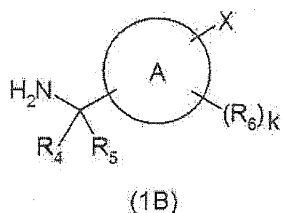
10

Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (1B-8)



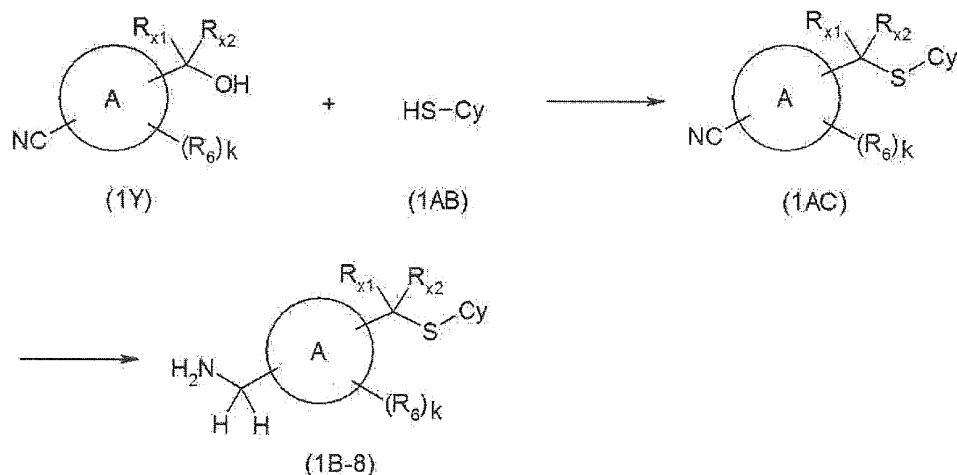
15

que es la fórmula (1B)



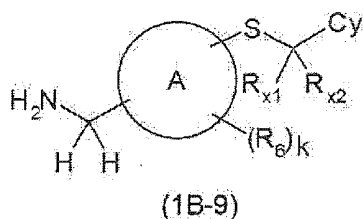
en donde -X es un grupo representado por $-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy$, $n=0$, y R_4 y R_5 son ambos átomos de hidrógeno,

se muestra a continuación.

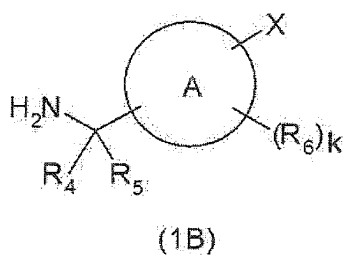


El derivado de nitrilo (1AC) se puede sintetizar por reacción del derivado de alcohol (1Y) y el derivado de tiol (1AB) con azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano, tetrahydrofurano y similares, en presencia de, por ejemplo, trifenilfosfina y similares. El derivado de amina (1B-8) se puede sintetizar por reacción del derivado de nitrilo obtenido (1AC) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tetrahydrofurano y similares, con, por ejemplo, hidruro de aluminio, complejo de borano-tetrahydrofurano y similares.

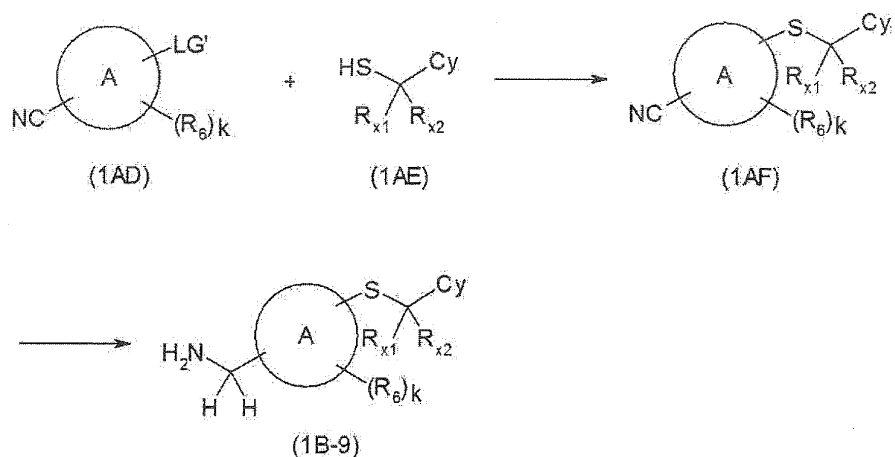
Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (1B-9)



que es la fórmula (1B)

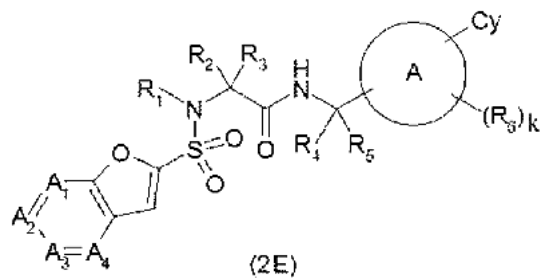


en donde -X es un grupo representado por -S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy, n=C y R₄ y R₅ son ambos átomos de hidrógeno, se muestra a continuación.

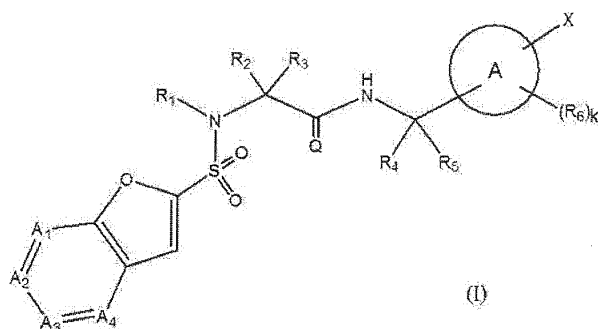


5 El derivado de sulfuro (1AF) se puede sintetizar por reacción del derivado de nitrilo (1AD) (en donde LG' es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo) y el derivado de tiol (1AE) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como N,N-dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo y similares, con, por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de potasio y terc-butóxido de potasio y similares. El derivado de amina (1B-9) se puede sintetizar por reacción del derivado de sulfuro obtenido (1AF) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tetrahidrofurano y similares, con, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano y similares.

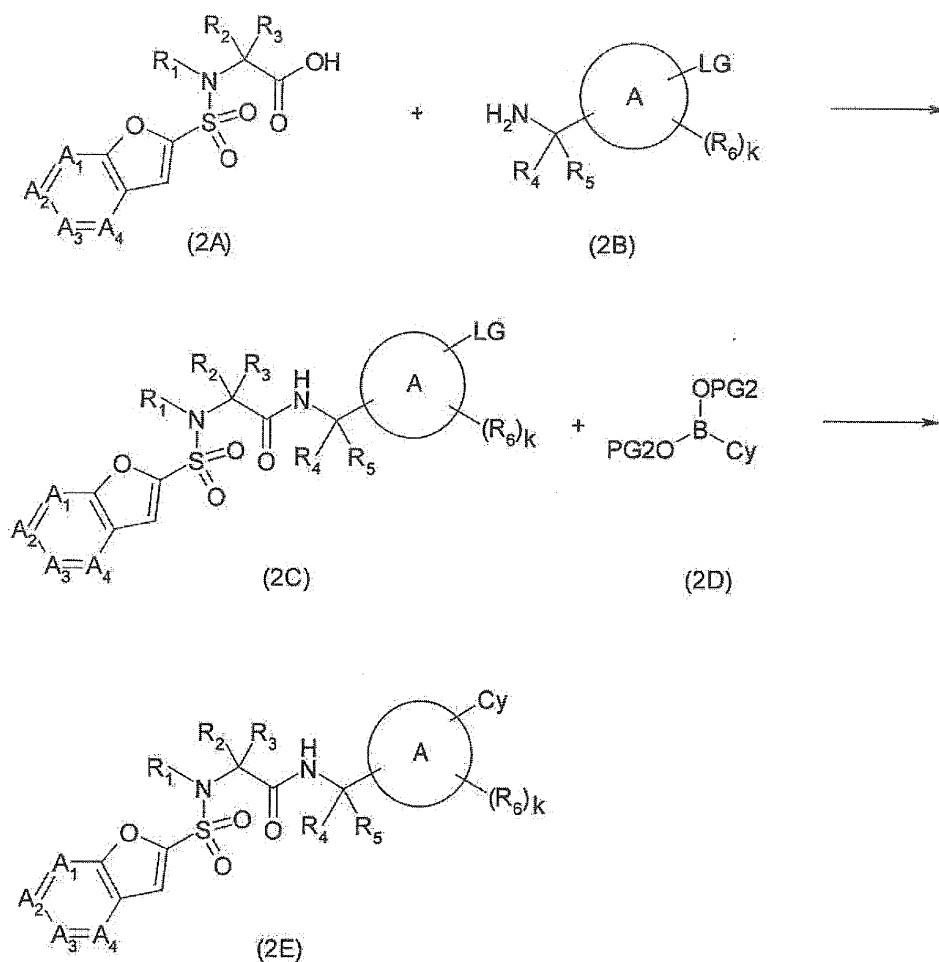
Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (2E)



que es la fórmula (I)

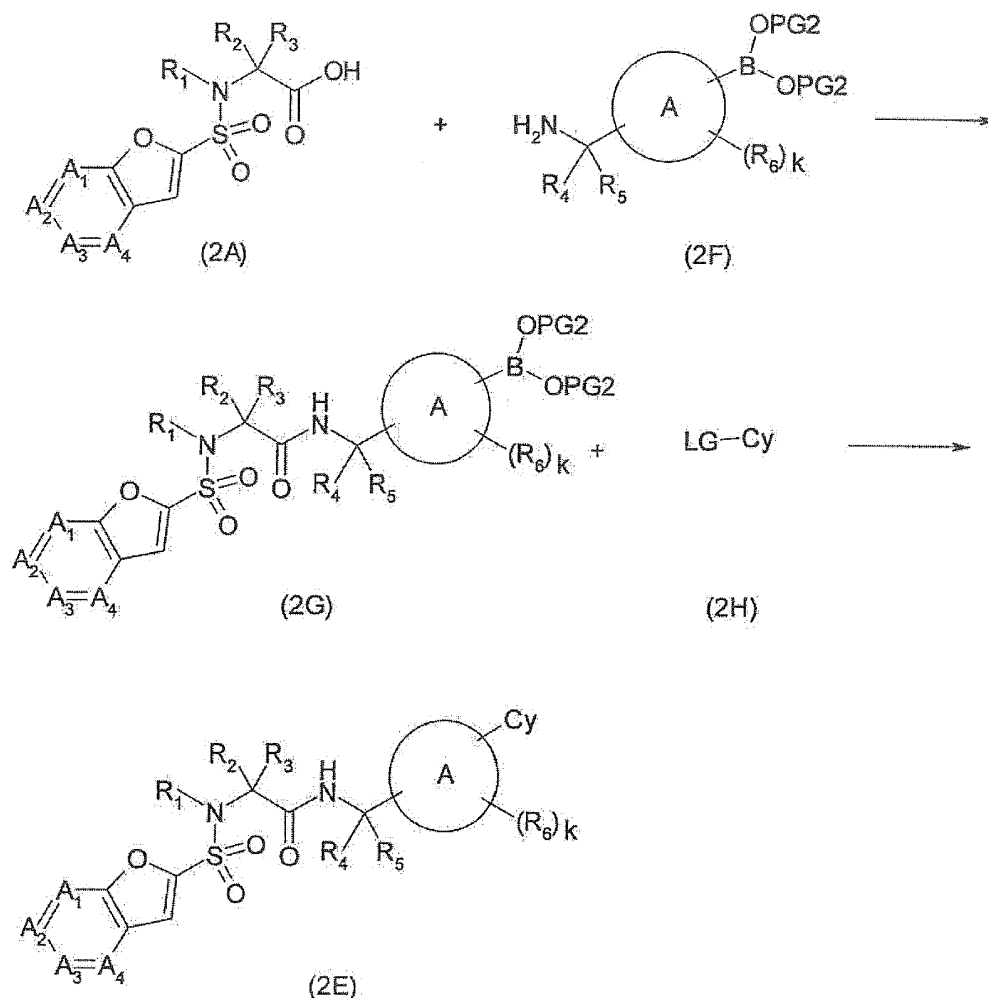


en donde Q es =O y -X es un grupo representado por -Cy, se muestra a continuación.



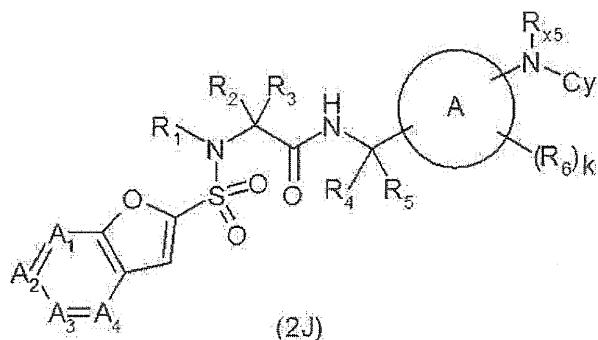
El derivado de amida objeto (2C) se puede producir por reacción del derivado de ácido carboxílico (2A), que se puede sintetizar de la misma manera que mencionado aquí anteriormente, y el derivado de amina (2B) (en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares) con un reactivo de condensación representado por 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia o ausencia de, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina y similares. El compuesto objeto (2E) se puede sintetizar por reacción del derivado de amida obtenido (2C) y el derivado de ácido borónico (2D) (en donde -B(OPG₂)₂ es -3(OH)₂ o un derivado de ácido borónico adecuado tal como catecolborano, pinacolborano, boronato de ácido N-metiliminodiacético y similares) con una base tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, fosfato de tripotasio y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como 1,4-dioxano o tolueno, butanol y similares, en presencia o ausencia de un co-disolvente tal como agua y similares, en presencia o ausencia de acetato de cobre y similares, en presencia o ausencia de 2,4,6-triisopropil-2'-(diciclohexilfosfina)bifenilo y similares, en presencia de un catalizador tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio, tris-(dibencilidenacetona)dipaladio, tetraquis(trifenilfosfina)-paladio y similares.

El compuesto (2E) también se puede sintetizar como sigue.

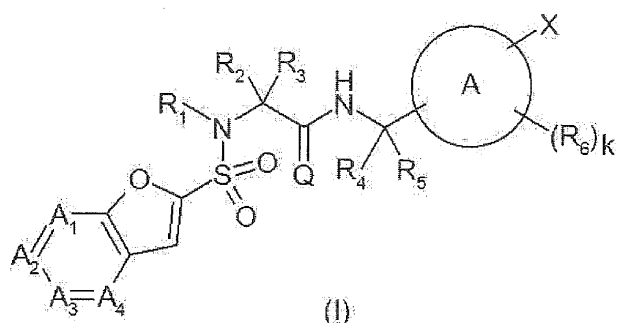


El derivado de amida objeto (2G) se puede producir por reacción del derivado de ácido carboxílico (2A) y el derivado de amina (2F) (en donde $-B(OPG2)_2$ es $-B(OH)_2$ o un derivado de ácido borónico adecuado tal como catecolborano, pinacolborano, boronato de ácido N-metiliminodiacético y similares) con un reactivo de condensación representado por 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (W3C) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia o ausencia de, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina y similares. El compuesto objeto (2E) se puede sintetizar por reacción del derivado de amida obtenido (2G) y el compuesto (2H) (en donde 1G es un grupo saliente adecuado tal como átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares, que tiene un grupo saliente apropiado, con una base tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, fosfato de tripotasio y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como 1,4-dioxano o tolueno, butanol y similares, en presencia o ausencia de un co-disolvente tal como agua y similares, en presencia o ausencia de acetato de cobre y similares, en presencia o ausencia de 2,4,6-triisopropil-2'-(dicihexilfosfina)bifenilo y similares, en presencia de un catalizador tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio, tris-(dibencilidenacetona)dipaladio, tetraquis(trifenilfosfina)-paladio y similares.

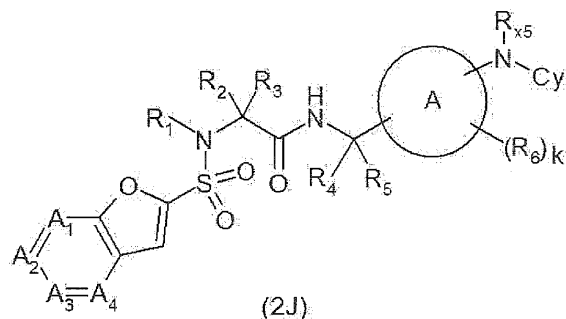
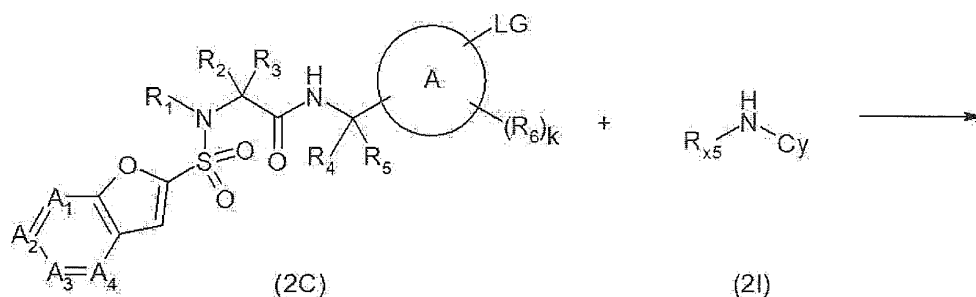
Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (2J)



que es la fórmula (I)



5 en donde Q es =O y -X es un grupo representado por -N(Rx5)-Cy, se muestra a continuación.

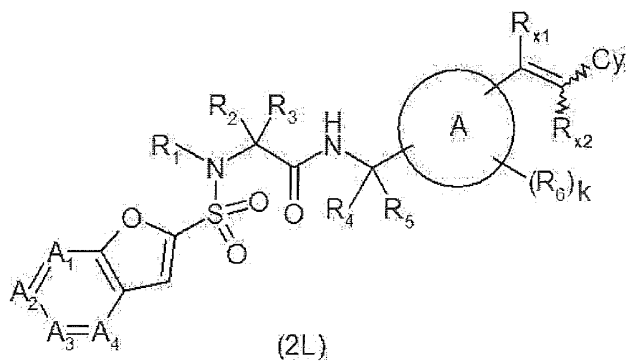


10

El derivado de amida objeto (2J) se puede producir por reacción del derivado de amida (2C) obtenido por el método mencionado aquí anteriormente y similares, (en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares) y el derivado de amina (2I) con una base tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, fosfato de tripotasio y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tolueno, 1,4-dioxano, butanol y similares, en presencia o ausencia de un co-disolvente tal como agua y similares, en presencia o ausencia de acetato de cobre y similares, en presencia o ausencia de 2,4,6-

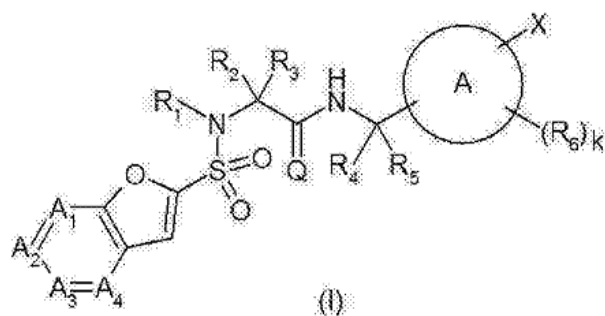
triisopropil-2'-(dichlorohexilfosfina)bifenilo y similares, en presencia de un catalizador tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio, tris-(dibencilidenacetona)dipaladio, tetraquis(trifenilfosfina)-paladio y similares.

Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (2L)

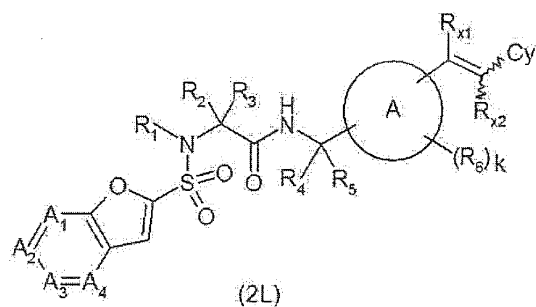
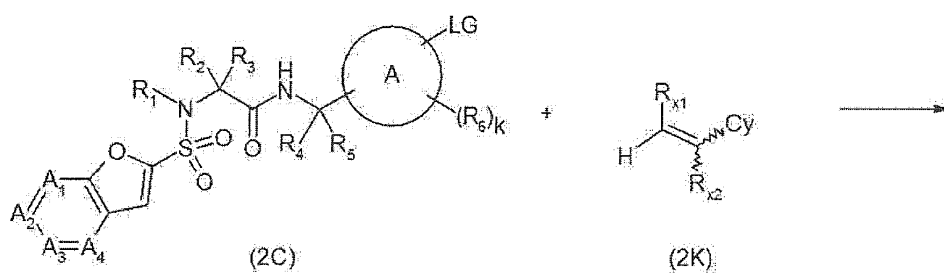


5

que es la fórmula (I)



en donde Q es =O y -X es un grupo representado por $-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy$, se muestra a continuación.

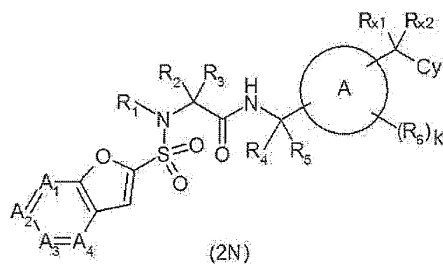


10

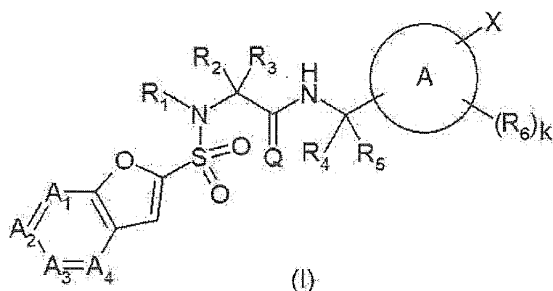
El compuesto objeto (2L) se puede sintetizar por reacción del derivado de amida (2C) obtenido por el método

5 mencionado aquí anteriormente y similares, (en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares) y el derivado de alcano (2k) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de plata (I), acetato de sodio y similares, en presencia o ausencia de trifenilfosfina y similares, en presencia de un catalizador tal como acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, tetraquis(trifenilfosfina)-paladio y similares.

Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (2N)

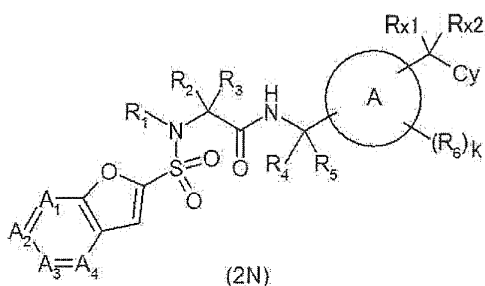
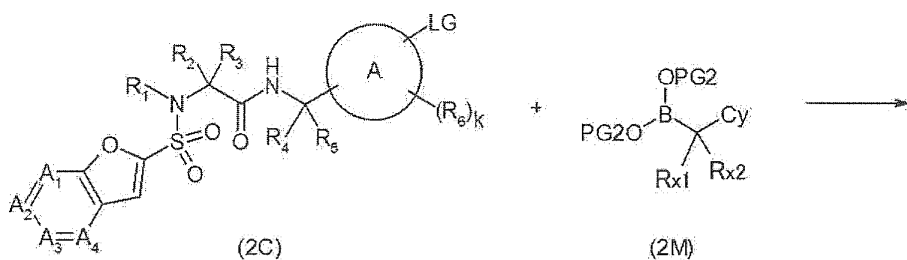


que es la fórmula (I)



10

en donde Q es =O y -X es un grupo representado por -C(Rx1Rx2)-Cy, se muestra a continuación.

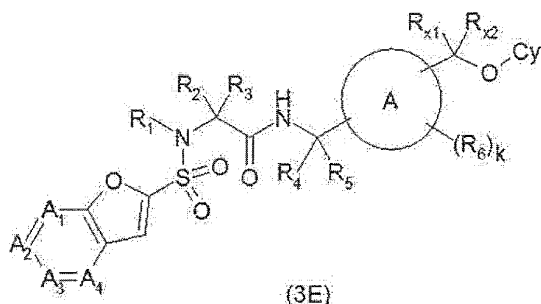


15

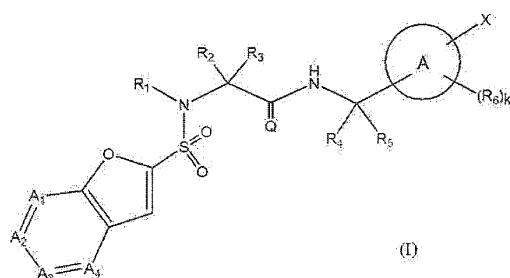
El compuesto objeto (2N) se puede sintetizar por reacción del derivado de amida (2C) (en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares) obtenido por el método mencionado aquí anteriormente y similares, y el derivado de ácido borónico (2M) (en donde -B(OPG2)₂ es -B(OH)₂ o un derivado de ácido borónico adecuado tal como catecolborano, pinacolborano,

- 5 boronato de ácido N-metiliminodiacético y similares) con una base tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, fosfato de tripotasio y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como 1,4-dioxano o tolueno, butanol y similares, en presencia o ausencia de a co-disolvente tal como agua y similares, en presencia o ausencia de acetato de cobre y similares, en presencia o ausencia de 2,4,6-triisopropil-2'-(diciclohexilfosfino)bifenilo y similares, en presencia del catalizador tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, tris-(dibencilidenacetona)dipaladio, tetraquis(trifenilfosfina)-paladio y similares.

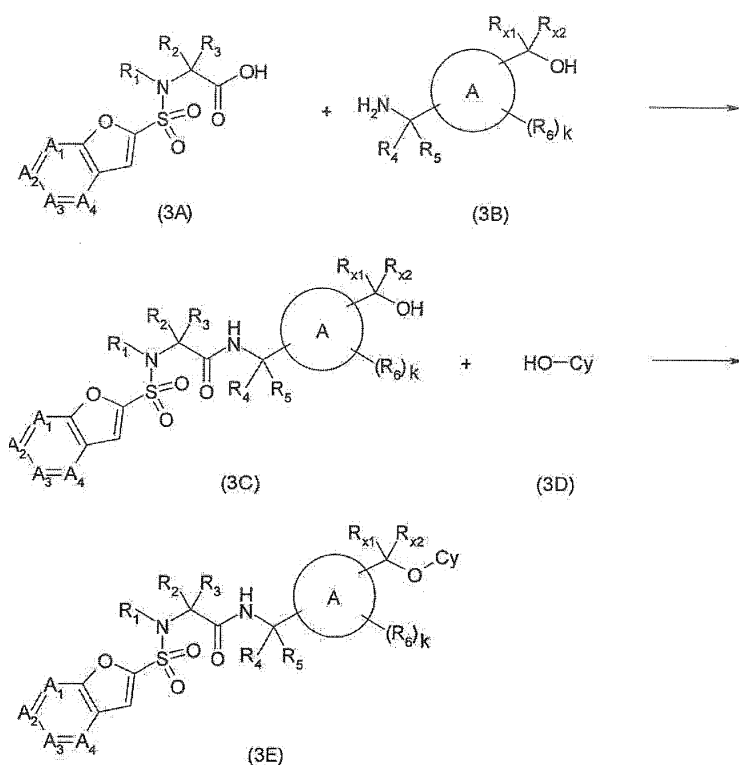
Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (3E)



- 10 que es la fórmula (I)



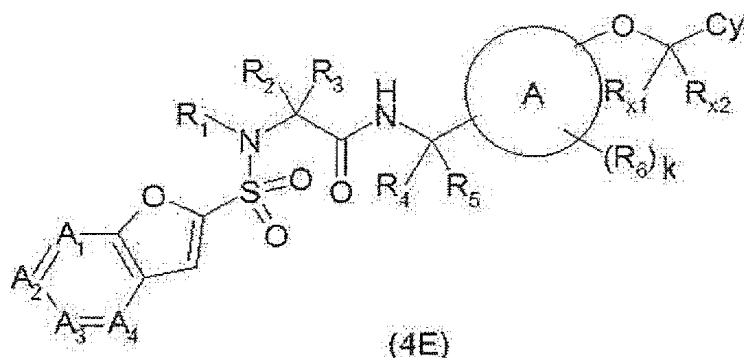
en donde Q es =O y -X es un grupo representado por -C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy, se muestra a continuación.



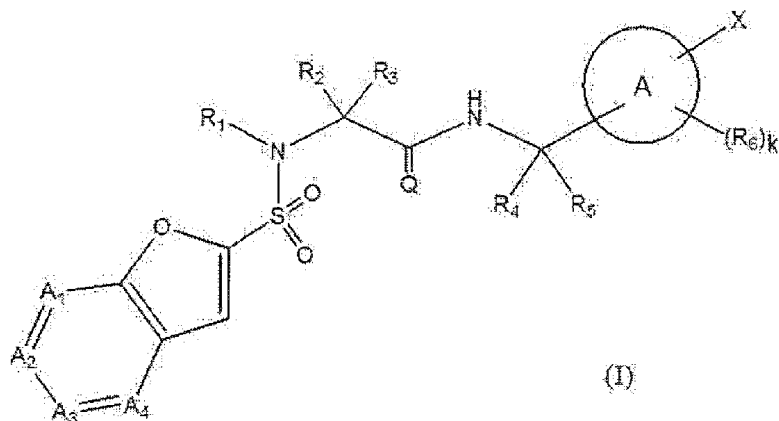
El derivado de amida objeto (3C) se puede producir por reacción del derivado de ácido carboxílico (3A) que se

puede sintetizar de la misma manera que el derivado de ácido carboxílico (1A) obtenido por el método mencionado aquí anteriormente, y el derivado de amina (3B) (cuando es necesario, se sintetiza por reducción o alquilación y similares, del derivado de ácido carboxílico correspondiente, derivado de éster, derivado de aldehído, derivado de cetona y similares) con un reactivo de condensación representado por 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (W3C) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia o ausencia de, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina y similares. El compuesto objeto (3S) se puede producir por reacción del derivado de amida obtenido (3C) y derivado de alcohol (3D) con azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano, tetrahidrofurano y similares, en presencia de, por ejemplo, trifenilfosfina y similares.

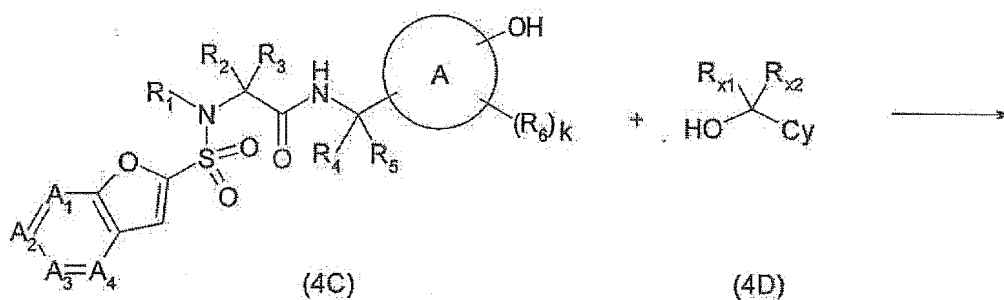
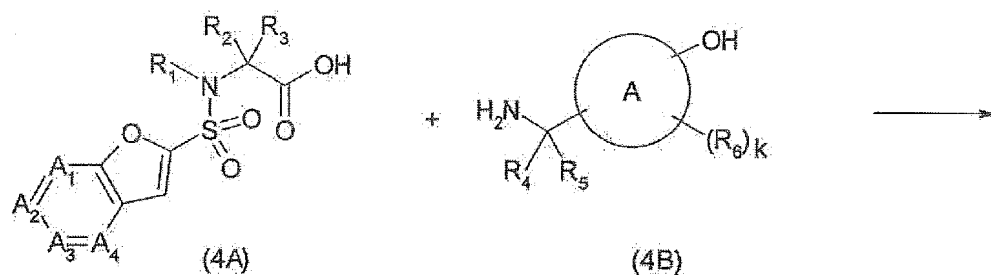
Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (4E)



que es la fórmula

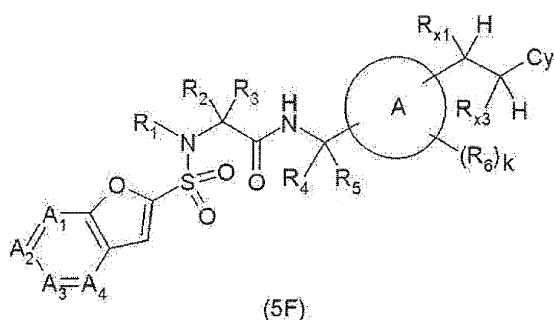


en donde Q es =O y -X es un grupo representado por $-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$, se muestra a continuación.

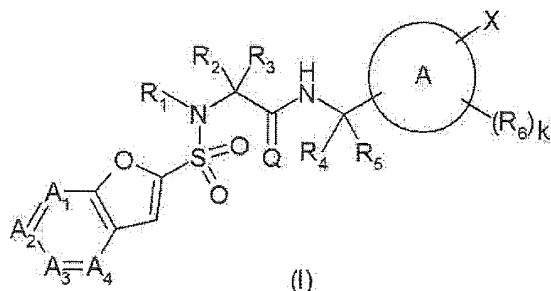


El derivado de amida objeto (4C) se puede producir por reacción del derivado de ácido carboxílico (4A) que se puede sintetizar de la misma manera que el derivado de ácido carboxílico (1A) obtenido por el método mencionado aquí anteriormente, y el derivado de amina (4B) con un reactivo de condensación representado por 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (WSC) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia o ausencia de, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina y similares. El compuesto objeto (4E) se puede producir por reacción del derivado de amida obtenido (4C) y el derivado de alcohol (4D) (cuando es necesario, se sintetiza por reducción o alquilación y similares, del derivado de ácido carboxílico correspondiente, derivado de aldehído, derivado de cetona y similares) con azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, el azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano, tetrahidrofurano y similares, en presencia de, por ejemplo trifenilfosfina y similares.

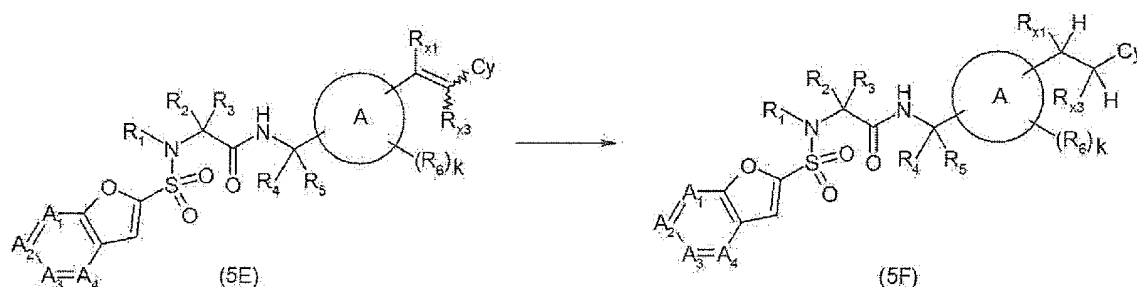
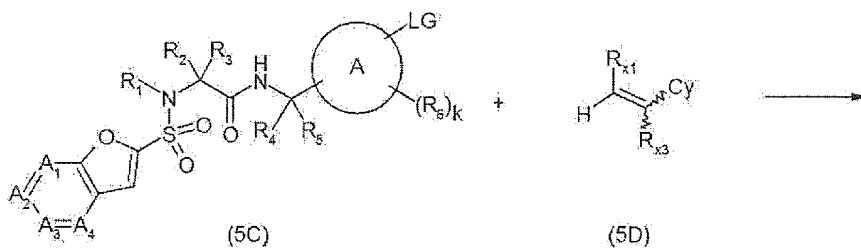
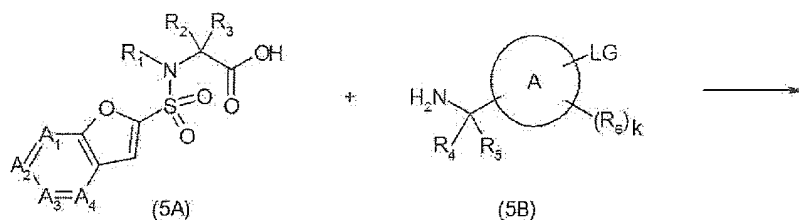
Un método de síntesis de, por ejemplo, un compuesto representado por (5F)



que es la fórmula (I)



en donde Q es =O y -X es un grupo representado por $-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy$, y tanto R_{x2} como R_{x4} son hidrógenos, se muestra a continuación.



5

El derivado de amida objeto (5C) se puede producir por reacción del derivado de ácido carboxílico (5A) que se puede sintetizar de la misma manera que el derivado de ácido carboxílico (1A) obtenido por el método mencionado aquí anteriormente, y el derivado de amina (5B) (en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, o grupo trifluorometanosulfonilo y similares) con reactivo de condensación representado por 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia o ausencia de, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina y similares. El derivado de alqueno (5E) se puede sintetizar por reacción del derivado de amida (5C) y el derivado alqueno (5D) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de plata (I), acetato de sodio y similares, en presencia o ausencia de trifenilfosfina y similares, en presencia de un catalizador tal como acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio,

10

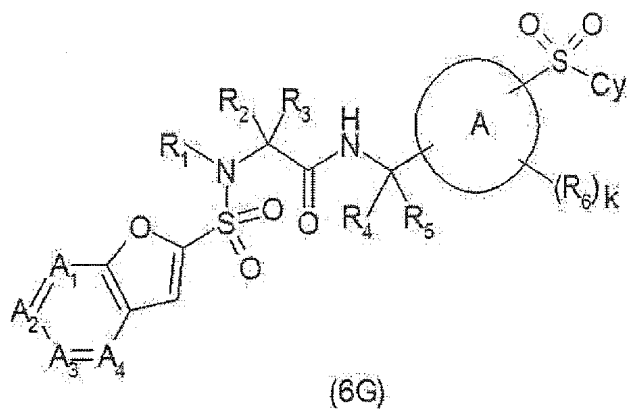
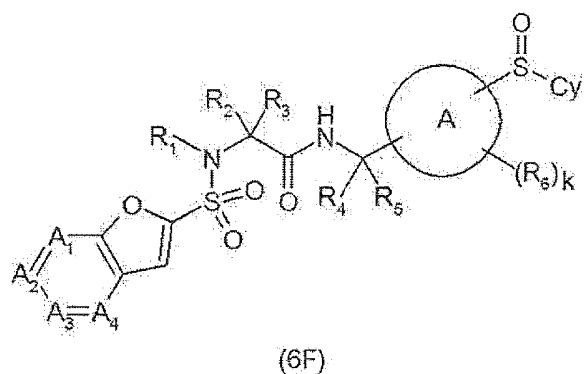
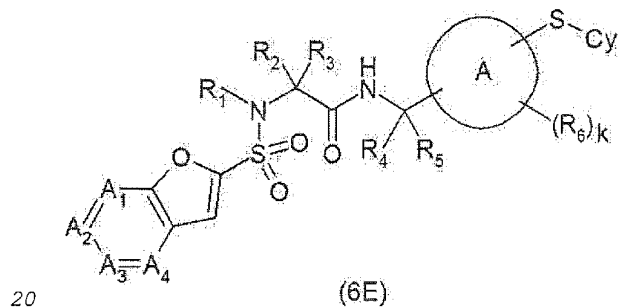
15

tetraquis(trifenilfosfina)paladio y similares. El derivado de amida (5F) se puede sintetizar por reducción del derivado alqueno obtenido (5E) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano y similares, en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, hidróxido de paladio/carbono,

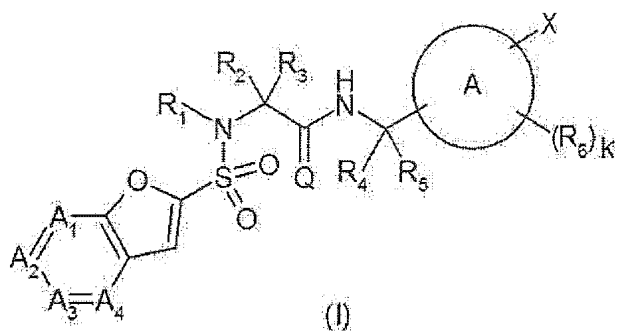
20

platino/carbono y similares, en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico y similares, bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica o bajo presurización.

Un método de síntesis de, por ejemplo, los compuestos representados por (6E), (6F), (6G)

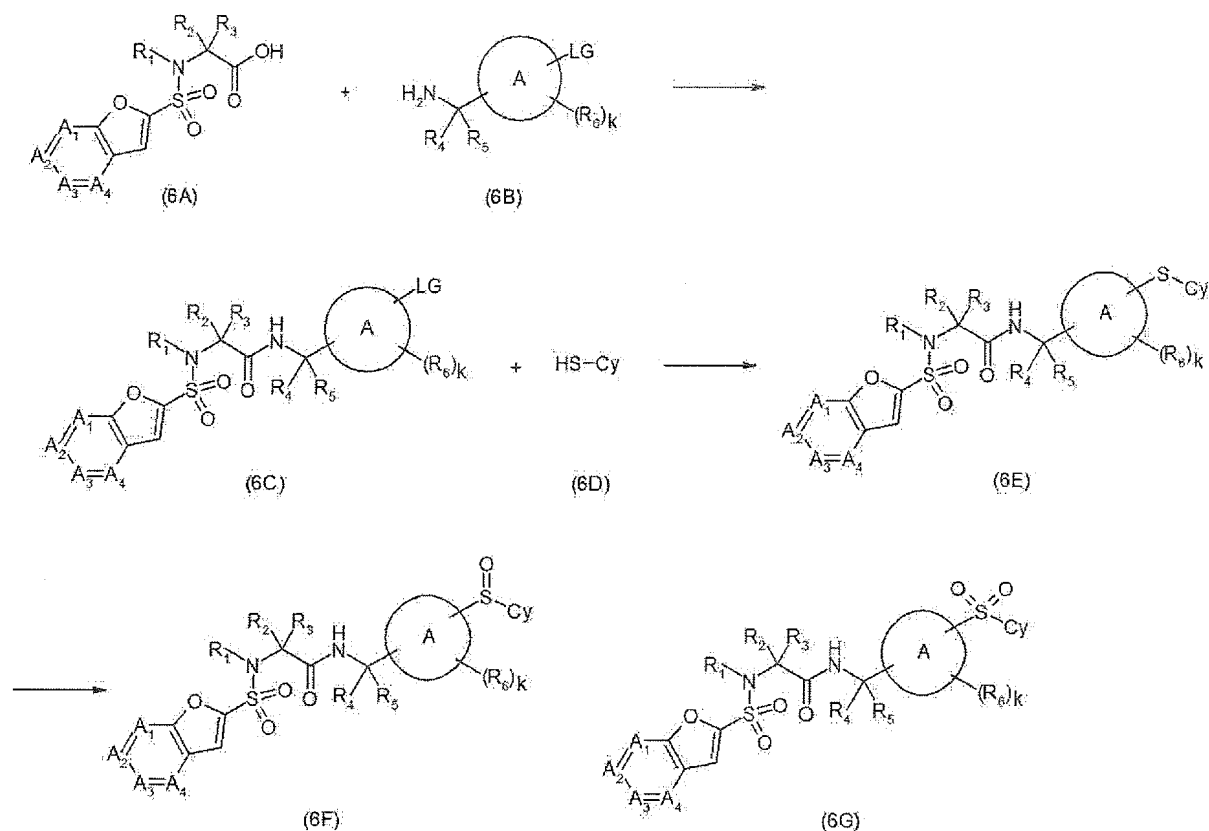


que son representados por la fórmula (I)



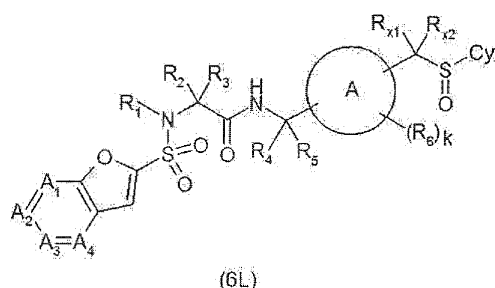
en donde Q es =O y -X es un grupo representado por -S(C)n-Cy, n=0, o 1, 2,

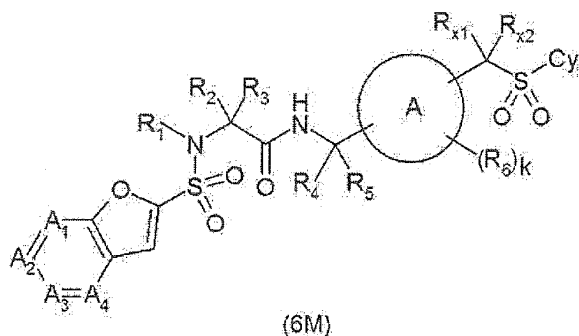
se muestra a continuación.



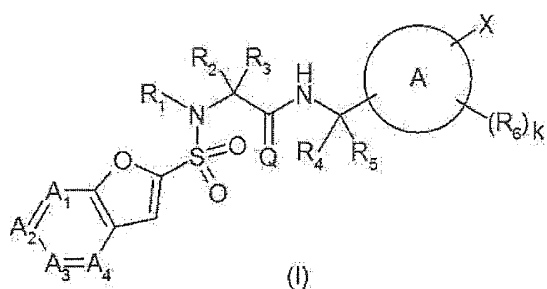
El derivado de amida (6C) se puede producir por reacción del derivado de ácido carboxílico (6A), que se puede sintetizar de la misma manera que el derivado de ácido carboxílico (1A) obtenido por el método mencionado aquí anteriormente, y el derivado de amina (6B) (en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares) con un reactivo de condensación representado por 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia o ausencia de, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina y similares. El compuesto objeto (6E) se puede sintetizar por reacción del derivado de amida obtenido (6C) y el derivado de tiol (6D) con una base tal como N,N-diisopropiletilamina, terc-butoxido de sodio, carbonato de potasio y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tolueno o 1,4-dioxano, butanol y similares, en presencia o ausencia de un co-disolvente tal como agua y similares, en presencia o ausencia de, por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 2,4,6-trisopropil-2'-(diciclohexilfosfino)bifenilo y similares, en presencia de un catalizador tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio y similares. El derivado de sulfóxido (6F) y el derivado de sulfona (6G) se pueden sintetizar por reacción del derivado de sulfuro (6E) obtenido por el método mencionado aquí anteriormente y similares, con, por ejemplo, ácido 3-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno acuoso y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares.

Un método de síntesis de, por ejemplo, los compuestos representados por (6L), (6M)



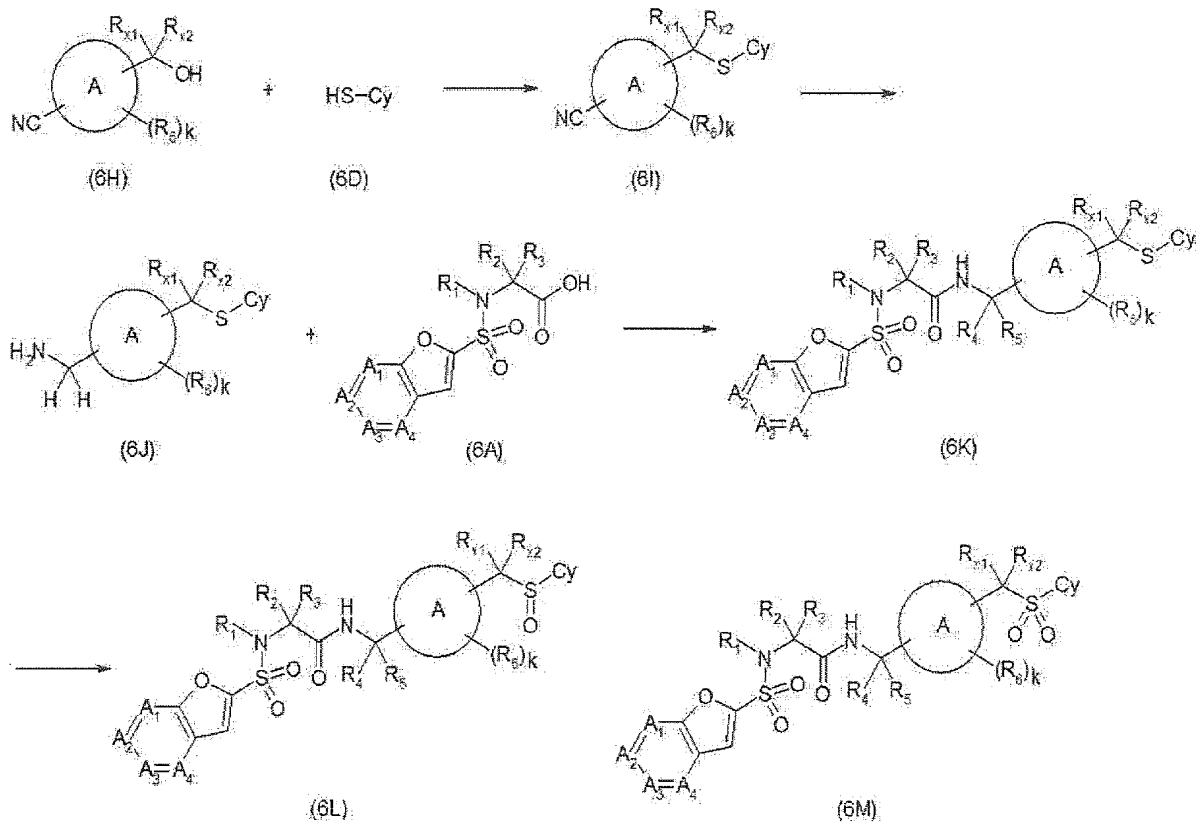


que son representados por la fórmula (I)



en donde Q es =O y -X es un grupo representado por -C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy, n=1, 2,

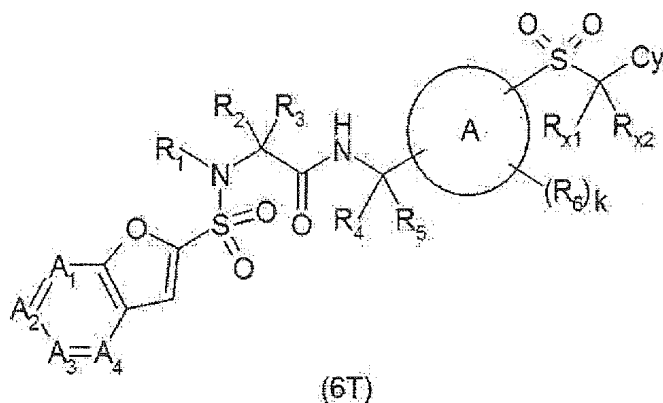
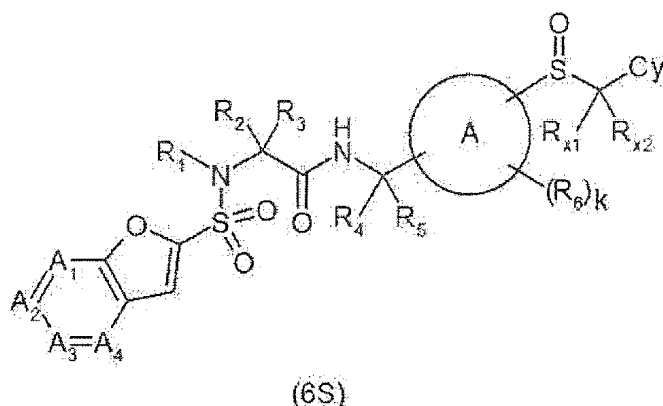
5 se muestra a continuación.



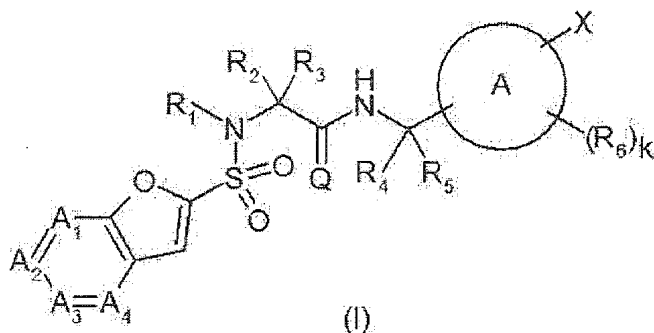
El derivado de nitrilo (6I) se puede sintetizar por reacción del derivado de alcohol (6H) y el derivado de tiol (6D) con azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de dietilo, (DEAD) y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano, tetrahidrofurano y similares, en presencia de, por

ejemplo, trifenilfosfina y similares. El derivado de amina (6J) se puede sintetizar por reacción del derivado de nitrilo obtenido (6I) con, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tetrahidrofurano y similares. El derivado de amida (6K) se puede producir por reacción del derivado de amina obtenido (6J) y el derivado de ácido carboxílico (6A) que se puede sintetizar de la misma manera que el derivado de ácido carboxílico (1A) obtenido por el método mencionado aquí anteriormente con un reactivo de condensación representado por 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia o ausencia de, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina y similares. El derivado de sulfóxido (6L) y el derivado de sulfona (6M) se puede sintetizar por reacción del derivado de amida obtenido (6K) con, por ejemplo, ácido 3-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno acuoso y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares.

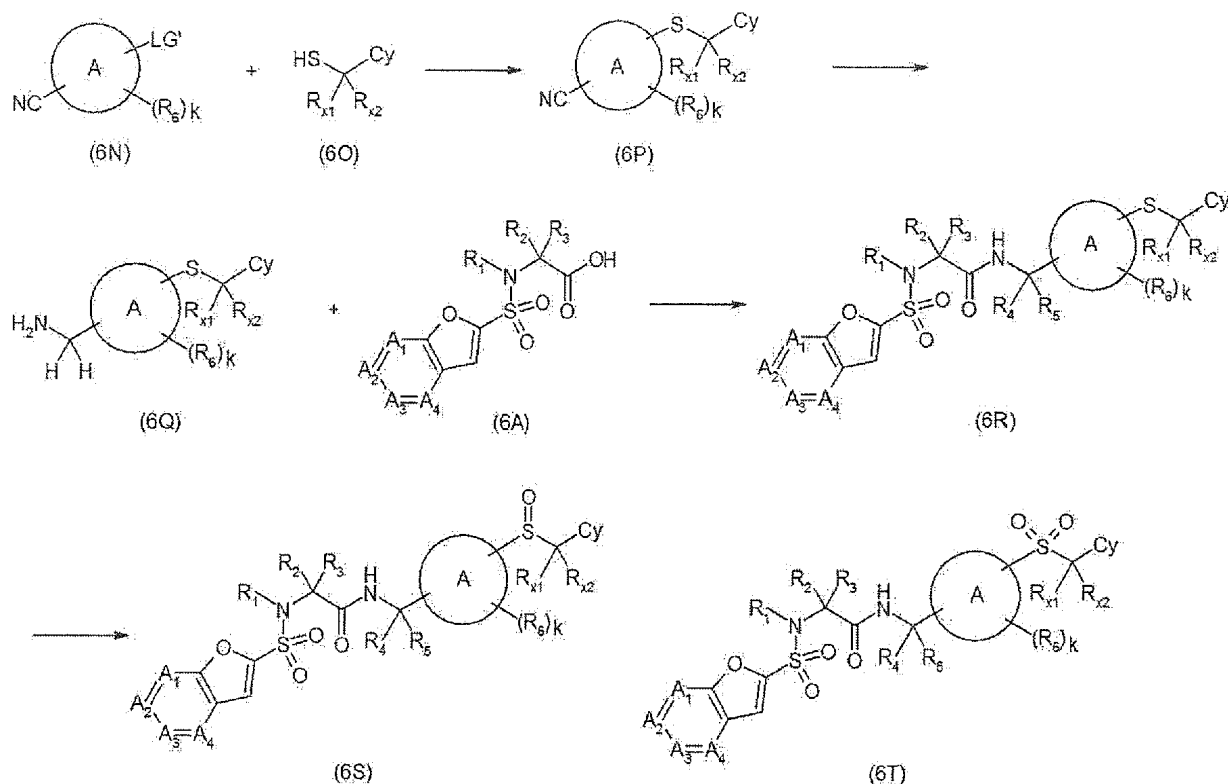
Un método de síntesis de, por ejemplo, los compuestos representados por (6S), (6T)



15 que son representados por la fórmula (I)



en donde Q es =O y -X es un grupo representado por $-S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$, $n=1, 2$, se muestra a continuación.

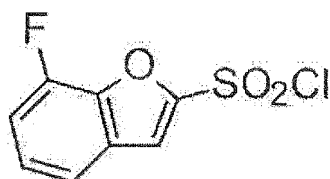


El derivado de sulfuro (6P) se puede sintetizar por reacción del derivado de nitrilo (6N) (en donde LG' es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo) y el derivado de tiol (6O) con, por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de potasio y terc-butoxido de potasio y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y similares. El derivado de amina (6Q) se puede sintetizar por reacción del derivado de sulfuro obtenido (6P) con, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano y similares, en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como tetrahidrofurano y similares. El derivado de amida (6R) se puede producir por reacción del derivado de amina obtenido (6Q) y el derivado de ácido carboxílico (6A) que se puede sintetizar de la misma manera que el derivado de ácido carboxílico (1A) obtenido por el método mencionado aquí anteriormente con un reactivo de condensación representado por 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) en un disolvente que no afecta adversamente a la reacción tal como diclorometano y similares, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina y similares. El derivado de sulfóxido objeto (6S) y el derivado de sulfona (6T) se puede sintetizar por reacción del derivado de amida obtenido (6R) con, por ejemplo, ácido 3-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno acuoso y similares, en un disolvente que no influencia adversamente la reacción tal como diclorometano y similares.

[Ejemplos]

La presente invención se explica en detalle en lo siguiente mediante Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos Experimentales, que no se van a considerar como limitantes. A menos de que se indique particularmente, los aparatos, reactivos y similares, que se utilizan en los Ejemplos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con un método generalmente puesto en práctica en el campo pertinente o están disponibles comercialmente. Además, el % referido al compuesto del título significa el rendimiento.

Ejemplo de Referencia A-1: Síntesis de cloruro de 7-fluorobenzofuran-2-ilsulfonilo (A-1)



Una solución de 7-fluorobenzofurano (0.90 g, 6.6 mmol) en éter dietílico (10 mL) se enfrió a 0°C, y se le añadió gota a gota 1.3 mol/L de terc-butil-litio (solución en n-pentano, 6.1 mL, 7.9 mmol) durante 20 min. Se burbujó dióxido de azufre en la mezcla de reacción durante 20 min, se añadió N-clorosuccinimida (1.1 g, 9.7 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se

lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, el disolvente se evaporó y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0.40 g, 1.7 mmol, 26%).

MS (ESI) m/z 235 (M+H)⁺

5 Ejemplo de Referencia A-2: Síntesis de cloruro de 6-fluorobenzofuran-2-ilsulfonilo (A-2)

(etapa 1) Síntesis de 2-(2,2-dibromovinil)-5-fluorofenol

10 Una solución de tetrabromuro de carbono (22.4 g, 63.4 mmol) en diclorometano (30 mL) se enfrió a 0°C, se le añadió trifetilfosfina (27.7 g, 106 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (23.3 mL, 171 mmol) y se añadió lentamente 4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (4.00 g, 23.6 mmol) mientras que se mantenía la temperatura de reacción a 5°C o por debajo. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 2 h, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.66 g, 8.99 mmol, 31%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.44 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.53-6.55 (m, 1H), 5.56 (s, 1H).

(etapa 2) Síntesis de 2-bromo-6-fluorobenzofurano

15 Al compuesto (2.40 g, 3.14 mmol) obtenido en la etapa 1, se añadió yoduro de cobre (I) (123 mg, 0.648 mmol) y fosfato de potasio (3.26 g, 15.4 mmol) tetrahidrofurano (30 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar el compuesto del título (1.15 g, 5.34 mmol, 66%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.38 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.68 (s, 1H).

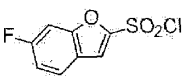
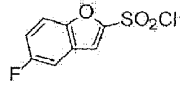
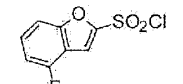
20 (etapa 3) Síntesis de cloruro de 6-fluorobenzofuran-2-ilsulfonilo (A-2)

Se realizó una operación similar a la del Ejemplo de Referencia A-1 utilizando el compuesto (1.0 g, 4.7 mmol) obtenido en la etapa 2 en lugar de 7-fluorobenzofurano para dar el compuesto del título (0.10 g, 0.43 mmol, 9%).

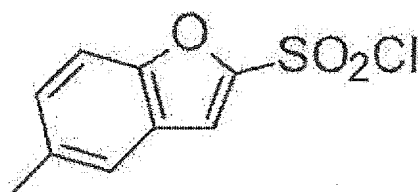
MS (ESI) m/z 235 (M+H)⁺

25 A-3 a A-4 descritos en la Tabla 2 se sintetizaron usando reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia A-2.

[Tabla 2]

Ejemplo Ref. n°.	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
A-2		235	
A-3		235	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.67-7.63 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 2H).
A-4		235	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia A-5: Síntesis de cloruro de 5-metilbenzofuran-2-ilsulfonilo (A-2)

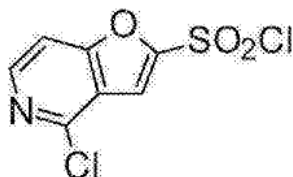


30 Una solución de 5-metilbenzofurano (5.2 g, 39 mmol) en tetrahidrofurano (75 mL) se enfrió a -40°C, se añadió 2.5

mol/L n-butil-litio (solución de hexano, 19 mL, 48 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 min. El dióxido de azufre se burbujeó en la mezcla de reacción durante 20 min mientras se mantenía la temperatura de -40°C a -30°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. A la mezcla de reacción se añadió hexano, y el material insoluble se recogió por filtración y se secó. Al sólido obtenido se añadieron diclorometano (300 mL) y N-clorosuccinimida (31 g, 0.23 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3.0 g, 13 mmol, 33%).

MS (ESI) m/z 231 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia A-6: Síntesis de cloruro de 4-clorofuro[3,2-c]piridin-2-sulfonilo (A-6)



Una solución de 4-clorofuro[3,2-c]piridina (3.0 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) se enfrió a -40°C, se le añadió 2.5 mol/L de n-butil-litio (solución de hexano, 9.4 mL, 24 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. El dióxido de azufre se burbujeó en la mezcla de reacción durante 30 min mientras se mantenía la temperatura de -40°C a -30°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. A la mezcla de reacción se añadió hexano (100 mL), y el material insoluble se recogió por filtración y se secó. Al sólido obtenido se añadió diclorometano (75 mL) y N-clorosuccinimida (3.1 g, 23 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó 5 veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (3.5 g, 14 mmol, 71%).

MS (ESI) m/z 252 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia B-1: Síntesis de ácido (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-carboxílico (B-1)

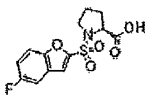
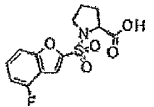
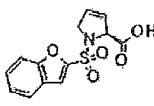
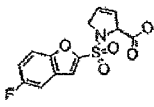
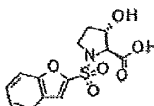
Se disolvió L-prolina (53 mg, 0.46 mmol) en 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (2 mL) y se añadió tetrahidrofurano (2 mL), cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (120 mg, 0.56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante unas pocas horas. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y la capa acuosa se neutralizó con 2 mol/L de ácido clorhídrico, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título como cristales blancos amarillos pálidos (110 mg, 0.37 mmol, MS (SSI) m/z 296 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 7.42-7.37 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.4-3.35 (m, 1H), 2.10-1.82 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H).

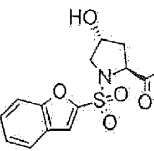
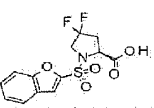
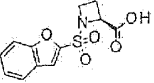
B-2 a B-6, B-8, B-10 a B-11, B-13 y B-32 a B-37 descritos en la Tabla 3 se sintetizaron usando A-1, A-2, A-3 y reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia B-1.

[Tabla 3-1]

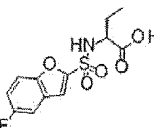
Ejemplo Ref. n°	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
B-1		296	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.10-1.82 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H).
B-2		314	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.62-7.60 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 1H).
B-3		314	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 1.85-4.78 (m, 3H), 1.51-1.45 (m, 1H).

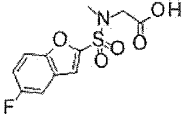
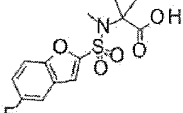
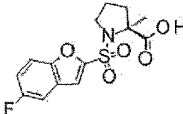
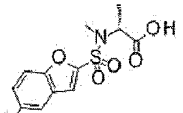
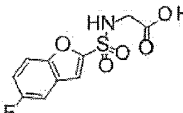
Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
B-4		314	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 3H), 1.84-1.81 (m, 1H).
B-5		314	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.59-7.50 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H).
B-6		294	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.16 (s, 1H), 7.82 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 4H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 6.01 - 5.97 (m, 1H), 5.85 - 5.81 (m, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H).
B-7		312	¹ H NMR (300 MHz, CO ₃ OD) δ 7.63 (dd, <i>J</i> = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H).
B-8		312	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.03 (brs, 1H), 7.81 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.53 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.08 (brs, 1H), 3.58 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 8.6, 1.8 Hz, 1H), 3.47 (ddd, <i>J</i> = 10.7, 8.9, 6.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H).

[Tabla 3-2]

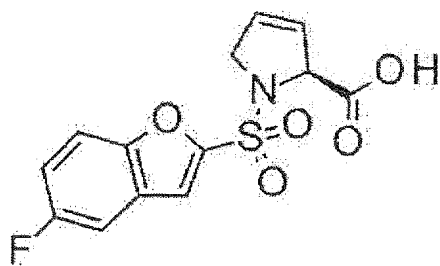
Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
B-10		312	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (brs, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H).
B-11		332	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.33 (brs, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 2H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H).
B-13		282	-

[Tabla 3-3]

Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
B-32		302	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.93 (brs, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.40 (td, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.98 (s, 3H).

Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
B-33		288	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.73 (brs, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.37 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 0.81 (dd, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
B-34		316	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.73 (brs, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.40 (td, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.48 (s, 6H).
B-35		328	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (brs, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.39 (td, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.02 - 1.82 (m, 3H), 1.54 (s, 3H).
B-36		302	-
B-37		274	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.75 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.38 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia B-7: Síntesis de ácido (2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)-2,5-dihidropirrol-2-carboxílico (B-7)



5 (etapa 1) Síntesis de éster metílico de (4R)-N-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil- 4-hidroxi-1-prolina

Al hidrocloreto de éster metílico de (4R)-4-hidroxi-L-prolina (2.3 g, 13 mmol) se añadieron diclorometano (35 mL), trietilamina (5.4 mL, 39 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.15 g, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió A-3 (3.0 g, 13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (3.5 g, 10 mmol, 80%).

MS (ESI) *m/z* 344 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.43 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 4.59 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 2H).

(etapa 2) Síntesis de éster metílico de (4R)-N-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-4-metilsulfoniloxi-L-prolina

15 Al compuesto (7.0 g, 20 mmol) obtenido en la etapa 1, trietilamina (4.3 mL, 31 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.50 g, 4.1 mmol) se añadió diclorometano (100 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3.5 g, 31 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (8.5 g, 20 mmol, 99%).

MS (ESI) m/z 421 (M+H)⁺

(etapa 3) Síntesis de éster metílico de (2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)-2,5-dihidropirrol-2-carboxílico Al compuesto (8.5 g, 20 mmol) obtenido en la etapa 2 y diselenuro de difenilo (3.8 g, 12 mmol) se añadió metanol (100 mL). A la mezcla de reacción se añadió tetrahidrobórato de sodio (1.0 g, 25 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo). El aceite obtenido se disolvió en diclorometano (50 mL), piridina (6 mL)/peróxido de hidrógeno, se añadió agua (12 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua, 1 mol/L de solución de ácido cítrico acuosa y solución de sulfito de sodio acuoso saturado, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, el disolvente se evaporó y el resto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (1.8 g, 5.5 mmol, 27%).

MS (ESI) m/z 326 (M+H)⁺

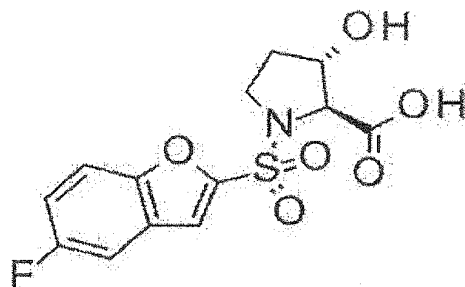
(etapa 4) Síntesis de ácido (2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)-2,5-dihidropirrol-2-carboxílico (B-7)

Al compuesto (1.8 g, 5.5 mmol) obtenido en la etapa 3 e hidróxido de trimetilestano (5.0 g, 28 mmol) se añadió 1,2-dicloroetano (35 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento en un tubo sellado a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con 1 mol/L de solución acuosa de ácido clorhídrico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (1.4 g, 4.5 mmol, 81%).

MS (ESI) m/z 312 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.63 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 9.3, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia B-9: Síntesis de ácido (2S,3S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (B-9)



(etapa 1) Síntesis de hidrocloreto de éster metílico de (3S)-3-hidroxi-L-prolina

A una solución de (3S)-3-hidroxi-L-prolina (1.5 g, 12 mmol) en metanol (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (1.4 g, 0.12 mol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material resultante insoluble se recogió por filtración, y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (1.9 g, 10 mmol, 91%).

MS (ESI) m/z 146 (M-H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.01-5.99 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38-3.23 (m, 2H), 2.1-1.84 (m, 2H).

(etapa 2) Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico

Al compuesto (1.2 g, 6.7 mmol) obtenido en la etapa 1 se añadieron diclorometano (20 mL), trietilamina (2.8 mL, 20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (82 mg, 0.67 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió A-3 (1.6 g, 6.7 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.4 g, 4.1 mmol, 61%).

MS (ESI) m/z 344 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.81-7.67 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.63-3.44 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H).

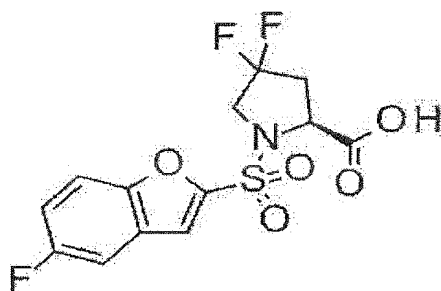
(etapa 3) Síntesis de ácido (2S,3S)-1-(5-fluorobenzofuran-1-ilsulfonil-3-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (B-9)

A una solución del compuesto (1.2 g, 3.5 mmol) obtenido en la etapa 2 en metanol (20 mL) se añadió 2 mol/L de solución de hidróxido de litio acuoso (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el metanol de la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico concentrado y el precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.78 g, 2.4 mmol, 68%).

MS (ESI) m/z 330 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.63 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.28 (ddd, J = 9.3, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.75-3.58 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia B-12: Síntesis de ácido (2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (B-12)

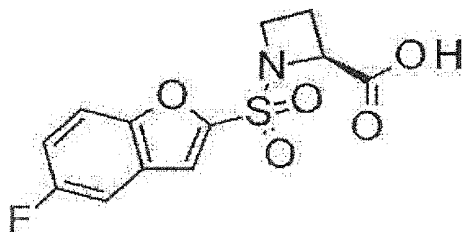


A una solución de éster metílico de 4,4-difluoro-L-prolina (0.81 g, 4.9 mmol) en piridina (20 mL) se añadió A-3 (1.2 g, 4.9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió 6 mol/L de solución acuosa de ácido clorhídrico para ajustar a pH 4, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo para dar el éster metílico del compuesto del título. Al éster metílico obtenido se añadieron metanol (20 mL) y 2 mol/L de solución de hidróxido de litio acuoso (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó metanol de la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico concentrado y el precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.72 g, 2.1 mmol, 42%).

MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 9.3, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia B-14: Síntesis de ácido (2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)azetidin-2-carboxílico (B-14)



Al ácido (S)-azetidin-2-carboxílico (1.9 g, 19 mmol) se añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio saturado (15 mL) y una solución de A-3 (4.5 g, 19 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó tetrahidrofurano, se ajustó a pH 3 - 4 con 1 mol/L de solución acuosa de ácido clorhídrico, y el precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (4.0 g, 13 mmol, 71%).

MS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 9.3, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.6 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03-3.56 m, 1H, 2.45-2.35 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia B-15: Síntesis de ácido (2S)-2-[(benzofuran-2-ilsulfonil)amina]propiónico (B-15)

Al hidrocloreto de éster terc-butílico de alanina (0.36 g, 2.0 mmol) se añadieron acetonitrilo (10 mL), cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (0.52 g, 2.4 mmol) y trietilamina (0.60 mL, 4.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura

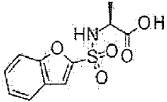
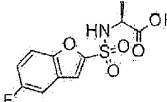
ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno 0.1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0.45 g, 1.7 mmol, 84%).

MS (ESI) m/z 270 ($M+H$)⁺

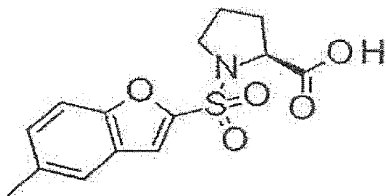
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (br-s, 1H), 8.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (a, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

B-16, descrito en la Tabla 4, se sintetizó usando A-3 y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia B-15.

[Tabla 4]

Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z ($M+H$) ⁺	NMR
B-15		270	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.76 (br-s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
B-16		288	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.75 (br-s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 3.96 (dq, <i>J</i> = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia B-17: Síntesis de ácido (2S)-1-(5-metilbenzofuran-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-carboxílico (B-17)



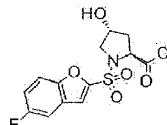
Se disolvió L-prolina (0.42 g, 3.6 mmol) por adición de una solución de hidróxido de sodio acuosa saturada (10 mL), y se añadió gota a gota una solución de A-5 (0.91 g, 4.0 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C. Después de la agitación durante 30 min, la mezcla de reacción se dividió por adición de diclorometano. La capa orgánica se descartó, y la capa acuosa se concentró bajo presión reducida y el diclorometano restante se separó, y el resto se acidificó por adición lenta de 10 mol/L de solución acuosa de ácido clorhídrico. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.78 g, 2.5 mmol, 70%).

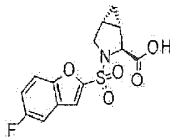
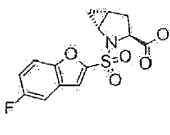
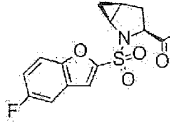
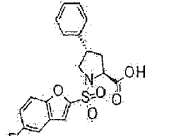
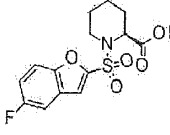
MS (ESI) m/z 310 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.58-3.31 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.18-1.82 (m, 3H), 1.72-1.71 (m, 1H).

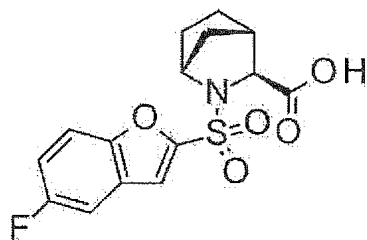
B-18 a B-23 descrito en la Tabla 5 se sintetizaron usando A-3 y reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia B-1.

[Tabla 5]

Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z ($M+H$) ⁺	NMR
B-18		330	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.89 (s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.9, 3.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.39 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 8.9, 2.7 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 9.1, 7.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 3.36 - 3.35 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H).

Ejemplo Ref. n°	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
B-19		326	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (s, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.32 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 3.42 (dd, <i>J</i> = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 0.79 - 0.73 (m, 1H), 0.70 - 0.63 (m, 1H).
B-20		326	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.90 (s, 1H), 7.85 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 4.0, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 3.39 (ddd, <i>J</i> = 6.5, 5.5, 2.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, <i>J</i> = 12.8, 8.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 0.50 - 0.40 (m, 1H), -0.11 (ddd, <i>J</i> = 6.1, 5.0, 2.6 Hz, 1H).
B-21		326	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.04 (s, 1H), 7.82 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 4.0, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 3.61 (ddd, <i>J</i> = 6.4, 6.4, 2.5 Hz, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.01 (dd, <i>J</i> = 13.5, 2.6 Hz, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 0.83 - 0.72 (m, 1H), 0.73 - 0.64 (m, 1H).
B-22		390	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.04 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 5H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H).
B-23		328	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.01 (s, 1H), 7.79 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 4.1, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.38 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 3H), 1.40 - 1.09 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia B-24: Síntesis de ácido (1S,2S,4R)-3-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)-3-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (B-24)



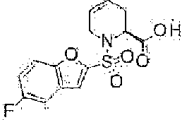
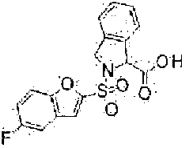
- 5 Al ácido (1S,2S,4R)-3-terc-butoxicarbonil-3-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico 100 mg, 0.41 mmol) se añadieron ácido trifluoroacético (0.50 mL) y diclorometano (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante unas pocas horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (2 mL) y tetrahydrofurano (2,5 mL), se añadió A-3 (96 mg, 0.41 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante unas pocas horas. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y la capa acuosa se neutralizó con 1 mol/L de ácido clorhídrico, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (139 mg, 0.41 mmol, 99%).
- 10

MS (ESI) m/z 340 (M+H)⁺

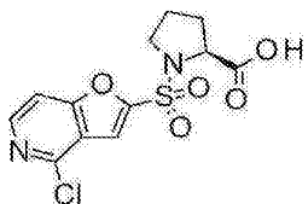
- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.42 (ddd, *J* = 9.3, 8.9, 2.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H).

B-25 y B-26, descritos en la Tabla 6, se sintetizaron usando los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia B-24.

[Tabla 6]

Ejemplo Ref nº	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
B-25		326	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.95 (s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.39 (td, <i>J</i> = 9.3, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 5.79 - 5.67 (m, 2H), 4.73 (dd, <i>J</i> = 4.9, 3.5 Hz, 1H), 4.11 - 3.92 (m, 2H), 2.58 - 2.44 (m, 2H).
B-26		362	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.33 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 5H), 5.57 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 13.9, 2.7 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H).

5 Ejemplo de Referencia B-27: Síntesis de ácido (2S)-1-(4-clorofuro[2.2.1]piridin-2-il)sulfonylpirrolidin-2-carboxílico (B-27)



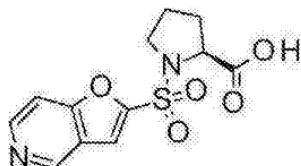
10 Se añadió agua (12 mL) a L-prolina (1.0 g, 8.8 mmol) e hidróxido de sodio (0.64 g, 16 mmol) para disolverlos, y la mezcla se agitó a 0°C durante 25 min. Se añadió lentamente una solución de A-6 (2.0 g, 8.0 mmol) en tetrahidrofurano (18 mL), y la mezcla se agitó durante 40 min. A la mezcla de reacción se añadió 6 mol/L de solución acuosa de ácido clorhídrico para ajustar a pH 4, y el material insoluble se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (1.1 g, 3.3 mmol, 42%) como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z 331 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (dd,

15 *J* = 6.0, 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.75 (m, .3H).

Ejemplo de Referencia B-28: Síntesis del ácido (2S)-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonylpirrolidin-2-carboxílico (B-28)



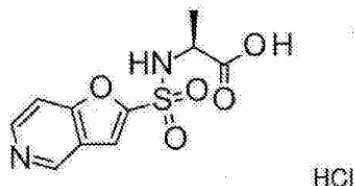
20 Se disolvió B-27 (0.80 g, 2.4 mmol) por adición de ácido acético (25 mL) y tetrahidrofurano (25 mL), y se añadió paladio al 10%/carbono (150 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 70°C durante 4 h, el catalizador se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó y se añadió metanol (8 mL) al residuo obtenido. El material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.30 g, 1.0 mmol, 42%) como un sólido blanco.

25 MS (ESI) m/z 297 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.92 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.72

(m, 1H).

Ejemplo de Referencia B-29: Síntesis de hidrocloreto del ácido (2S)-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonilamino)propanoico (B-29)



5 (etapa 1) Síntesis del ácido (2S)-2-[(4-clorofuro[3,2-c]piridin-2-il)sulfonilamino]propanoico

Al hidrocloreto de terc-butilo de L-alanina (0.12 g, 0.67 mmol) y A-6 (0.20 g, 0.80 mmol) se añadieron acetonitrilo (10 mL) y trietilamina (0.21 mL, 1.5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo (50 mL) al residuo obtenido. La mezcla se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió ácido trifluoroacético (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadió agua al residuo obtenido. La mezcla se ajustó a pH 10 con 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio y se lavó con diclorometano. La capa acuosa se acidificó con 6 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.11 g, 0.35 mmol, 54%).

MS (SSI) m/z 305 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.82 - 12.79 (m, 1H), 9.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.61 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 3H).

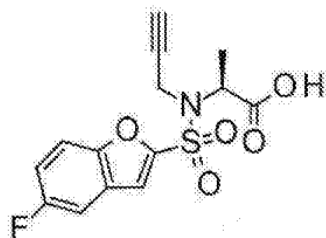
20 (etapa 2) Síntesis de hidrocloreto del ácido (2S)-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonilamino)propanoico (B-29)

A una solución del compuesto (1.0 g, 3.3 mmol) obtenido en la etapa 1 en ácido acético (80 mL) se añadió zinc (0.67 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo-ácido clorhídrico) para dar el compuesto del título (0.14 g, 0.46 mmol, 14%).

25 MS (ESI) m/z 271 (M+H)⁺

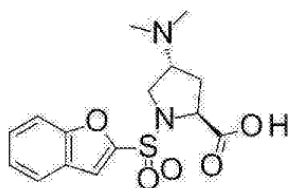
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 9.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.03 (dq, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia B-30: Síntesis del ácido (2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-prop-2-inil-amino]propanoico (B-30)



30 A B-16 (0.10 g, 0.35 mmol) y carbonato de potasio (0.14 g, 1.0 mmol) se añadieron N,N-dimetilformamida (3 mL) y bromuro de propargilo (28 uL, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Utilizando diclorometano, la mezcla se filtró a través de celite, y el disolvente se evaporó. Al residuo que contenía N,N-dimetilformamida se añadió 1 mol/L de solución de hidróxido de litio acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con 1 mol/L de solución de ácido trifluoroacético acuoso, y se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (22 mg, 0.063 mmol, 20%).

35 MS (ESI) m/z 326 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia B-31: Síntesis del ácido (2S,4R)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico (B-31)

(etapa 1) Síntesis de O2-metil O1-terc-butilo del ácido (2S,4S)-4-(p-tolilsulfoniloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 5 A una solución de éster metílico de N-Boc-cis-4-hidroxi-L-prolina (0.50 g, 2.0 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadieron trietilamina (3.85 mL, 6.1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 2.23 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (0.53 g, 3.1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (25 mg, 0.20 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche más, se extrajo con diclorometano y 0.1 mol/L de ácido clorhídrico, se lavó con agua de bicarbonato de sodio saturado, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante
- 10 cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (800 mg, 2.0 mmol, 38%).

(etapa 2) Síntesis de hidrocloruro de (2S,4R)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

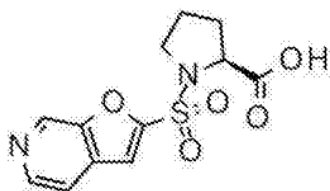
- Al compuesto (110 mg, 0.28 mmol) obtenido en la etapa 1 se añadieron acetonitrilo (1 mL), 2 mol/L de dimetilamina (solución de tetrahidrofurano, 1.5 mL) y la mezcla se agitó utilizando un reactor de microondas a 160°C durante 1 h.
- 15 Se realizó una operación similar 3 veces en total, y se combinaron 3 lotes de la mezcla de reacción y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo-ácido clorhídrico), y se disolvió en diclorometano (1.3 mL) se añadieron 4 mol/L de ácido clorhídrico/1,4-dioxano (2.3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se añadieron acetonitrilo y agua, y la mezcla se secó por congelación para dar el compuesto del título.
- 20

MS (ESI) m/z 273 [M+H]⁺

(etapa 3) Síntesis del ácido (2S,4R)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico (B-31)

- El compuesto obtenido en la etapa 2 se diluyó con diclorometano (7 mL), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0.54 mL, 3 mmol) y cloruro de benzofuran-2-sulfonilo (0.13 g, 0.62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
- 25 durante 1 h y 45 min. La mezcla de reacción se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el compuesto obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (6 mL), se añadió 1 mol/L de solución de hidróxido de litio acuoso (0.62 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Además, se añadió 1 mol/L de solución de hidróxido de litio acuoso (0.62 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h, y se neutralizó con 1 mol/L de solución de ácido trifluoroacético acuoso. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (164 mg, 0.36 mmol, 42%).
- 30

MS (SSI) m/z 339 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia B-38: Síntesis del ácido (2S)-1-furo[2,3-c]piridin-2-ilsulfonilpirrolidin-2-carboxílico (B-38)

35

(etapa 1) Síntesis del ácido (E)-3-(3-furil)prop-2-enoico

- Se disolvieron 3-furaldehído (10.0 g, 104 mmol) y ácido malónico (15.0 g, 4 mmol) en piridina (12 mL) y la mezcla se agitó a 85°C durante 2 h, se vertió en agua con hielo, y se acidificó suavemente con 1 mol/L de ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración, se disolvieron en acetato de etilo, se lavaron con 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (10.0 g, 2.4 mmol, 70%) como un sólido blanco.
- 40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H).

(etapa 2) Síntesis de 6H-furo[2,3-c]piridin-7-ona

- 5 El compuesto (5.00 g, 36.2 mmol) obtenido en la etapa 1 y trietilamina (4.30 g, 42.5 mmol) se disolvieron en acetona (50 mL). Se añadió cloroformiato de etilo (5.20 g, 47.9 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, una solución acuosa (15 mL) de azida de sodio (3.50 g, 53.8 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadieron 150 mL de agua con hielo y la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó a aproximadamente 20 mL mientras se mantenía la temperatura líquida a menos de 30°C. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución mezcla de difenilmetano (40 mL) y tributilamina (7 mL), y la mezcla se calentó a 220°C durante 1.5 h. Para mantener 220°C durante el calentamiento, se realizó el calentamiento mientras que se separaba el tolueno. La mezcla se enfrió, se añadió hexano y los cristales precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con acetato de etilo, y se secaron para dar el compuesto del título (750 mg, 5.55 mmol, 15%) como un sólido blanco.

(etapa 3) Síntesis de 7-clorofuro[2,3-c]piridina

- 15 El compuesto (750 mg, 5.55 mmol) obtenido en la etapa 2 y oxicloruro de fósforo (1.30 g, 8.48 mmol) se colocaron en un matraz en forma de pera de dos cuellos después del secado por calentamiento, y la mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 3 - 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 100 mL de agua con hielo, se basificó con solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y se extrajo 3 veces con éter dietílico (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (pentano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (700 mg, 4.56 mmol, 82%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

(etapa 4) Síntesis de cloruro de 7-clorofuro[2,3-c]piridin-2-sulfonilo

- 25 Una solución del compuesto (760 mg, 4.95 mmol) obtenido en la etapa 3 en tetrahidrofurano (40 mL) se enfrió a -40°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 2.5 mol/L de *n*-butil-litio (solución de hexano, 2.2 mL, 5.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Mientras se mantenía la temperatura de -40°C a -7°C, se burbujeó dióxido de azufre en la mezcla de reacción durante 30 min, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió hexano a la mezcla de reacción, y el material insoluble se recolectó por filtración y se secó. Al sólido obtenido se añadieron diclorometano (50 mL) y *N*-clorosuccinimida (748 mg, 5.4 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (600 mg, 2.38 mmol, 48%).

(etapa 5) Síntesis del ácido (2S)-1-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-2-il)sulfonilpirrolidin-2-carboxílico

- 35 Se añadió agua (3 mL) a *L*-prolina (275 mg, 2.39 mmol) e hidróxido de sodio (240 mg, 6.00 mmol) para disolverlos, y la mezcla se agitó a 0°C durante 25 min. Se añadió lentamente una solución del compuesto (600 mg, 2.38 mmol) obtenido en la etapa 4 en tetrahidrofurano (10 mL), y la mezcla se agitó durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró, y se extrajo con diclorometano. A la capa orgánica se ajustó a pH 3 - 4 por adición lenta de 1 mol/L de solución acuosa de ácido clorhídrico, y el material insoluble se recolectó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (196 mg, 0.593, 15%) como un sólido blanco.

- 40 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.9 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.48-3.32 (m, 1H), 2.17-2.16 (m, 1H), 1.99-1.81 (m, 3H).

(etapa 6) Síntesis del ácido (2S)-1-furo[2,3-c]piridin-2-ilsulfonilpirrolidin-2-carboxílico (B-38)

- 45 El compuesto (196 mg, 0.593 mmol) obtenido en la etapa 5 se disolvió en ácido acético (10 mL) y se añadieron tetrahidrofurano (13 mL), y paladio al 10%/carbono (196 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 70°C durante 10 h, y el catalizador se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el resto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.30 g, 1.0 mmol, 42%) como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z 297 ($M+H$)⁺

- 50 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92-12.91 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.32-4.30 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia B-39: Síntesis del ácido 2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-isopropilamino]acético (B-39)

(etapa 1) Síntesis de 5-fluoro-N-isopropil-benzofuran-2- sulfonamida

5 A isopropilamina (85.9 mg, 1.0 mmol) y A-3 (234 mg, 1.0 mmol) se añadieron acetonitrilo (10 mL), trietilamina (0.21 mL, 1.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (122 mg, 0.475 mmol, 48%).

MS (ESI) s/z 258 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis del ácido 2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylisopropilamino]acético (B-39)

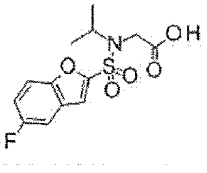
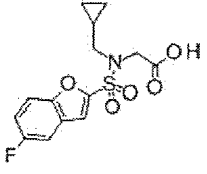
10 El compuesto (122 mg, 0.475 mmol) obtenido en la etapa 1, bromoacetato de metilo (43.8 µL, 0.475 mmol) y carbonato de potasio (65.6 mg, 0.475 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 mL) y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche. Se añadió 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (500 µL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se lavó con diclorometano, y la capa acuosa se acidificó con 1 mol/L de ácido clorhídrico a aproximadamente pH 3, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (117 mg, 0.372 mmol, 73%).

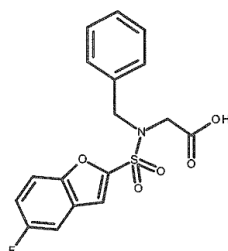
MS (ESI) m/z 316 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.13 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

20 B-40, descrito en la Tabla 7, se sintetizó usando reactivos comercialmente disponibles correspondientes y A-3, y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia B-39.

[Tabla 7]

Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
B-39		316	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.13 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
B-40		328	-

Ejemplo de Referencia B-41: Síntesis del ácido 2-bencil-5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-amino]acético (B-41)

25 (etapa 1) Síntesis de 2-(bencilamino)acetato de bencilo

A una solución de bencilamina (54 mg, 0.50 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añadió carbonato de potasio (69 mg, 0.50 mmol) y la mezcla se enfrió a una temperatura de -10°C a -15°C. Se añadió gota a gota bromoacetato de bencilo (0.078 mL, 0.50 mmol) diluido con acetonitrilo (1 mL), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se

agitó durante la noche. El material insoluble se separó por filtración, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

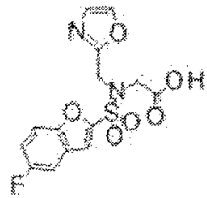
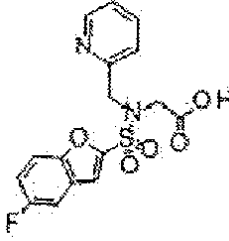
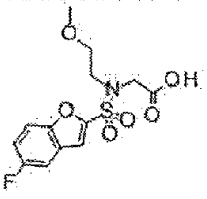
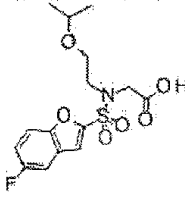
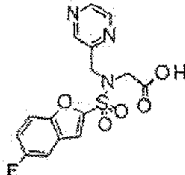
(etapa 2) Síntesis del ácido 2-[bencil-(5-fluorobenzofuran-2- il)sulfonyl-amino]acético (B-41)

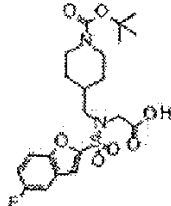
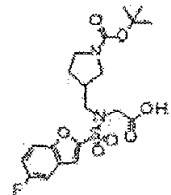
- 5 Al compuesto (0.13 g, 0.50 mmol) obtenido en la etapa 1 y A-3 (0.14 g, 0.60 mmol), trietilamina (0.10 mL, 0.75 mmol) se añadió acetonitrilo (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadieron tetrahidrofurano (1 mL) y 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (1 mL), se añadieron varias gotas de metanol y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se acidificó con 1 mol/L de ácido clorhídrico, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.14 g, 0.33 mmol, 76%).
- 10

MS (ESI) m/z 364 ($M+H$)⁺

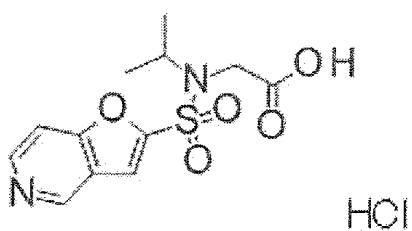
- 15 B-42 a B-48 descrito en la Tabla 8 se sintetizaron usando reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia B-41.

[Tabla 8]

Ejemplo Ref nº	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z ($M+H$) ⁺	NMR
B-42		355	-
B-43		365	-
B-44		332	-
B-45		360	-
B-46		366	-

Ejemplo Ref nº	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
B-47		471	-
B-48		457	-

Ejemplo de Referencia B-49: Síntesis de hidrocloreuro del ácido 2-[furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonil(isopropil)amino]acético (B-49)



5 (etapa 1) Síntesis de 2-(isopropilamino)acetato de etilo

A una solución de isopropilamina (4.4 g, 75 mmol) en éter (100 mL) se añadió bromoacetato de etilo (6.26 g, 37.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.89 g, 33.7 mmol, 90%).

10 ¹ HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.16-4.11 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 3H), 1.03 (d, J = 3.9 Hz, 6H).

(etapa 2) Síntesis de 2-[(4-clorofuro[3,2-c]piridin-2- il)sulfonil-isopropil-amino]acetato de etilo

Una solución del compuesto (1.74 g, 12.0 mmol) obtenido en la etapa 1, A-6 (3.02 g, 24.0 mmol) y piridina (9 mL) en diclorometano (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y el disolvente se evaporó. El resto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (pentano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (800 mg, 2.21, 18%).

MS (ESI) m/z 361 (M+H)⁺

(etapa 3) Síntesis de 2-[furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonil-(isopropil)amino]acetato de etilo

El compuesto (600 mg, 1.67 mmol) obtenido en la etapa 2 se disolvió en ácido acético (25 mL) y tetrahidrofurano (25 mL), y se añadió paladio al 10%/carbono (120 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 70°C durante 1 h, y el catalizador se separó por filtración. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se adicionó metanol (8 mL), y el material insoluble se recolectó por filtración. El filtrado se secó para dar el compuesto del título (210 mg, 0.543 mmol, 38%) como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z 327 (M+H)⁺

25 (etapa 4) Síntesis de hidrocloreto del ácido 2-[furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonil(isopropil)amino]acético (B-49)

Al compuesto (210 mg, 0.643 mmol) obtenido en la etapa 3 se añadió metanol (5 mL) y 2 mol/L de solución de hidróxido de litio acuoso (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se acidificó a pH 4 - 5 con 4 mol/L de ácido clorhídrico y el precipitado resultante se recolectó por filtración. El filtrado se secó para

dar el compuesto del título (120 mg, 0.402 mmol, 53%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 299 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

Ejemplo de Referencia C-1: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(3-hidroxifenil)metil]pirrolidin-2-carboxiamida (C-1)

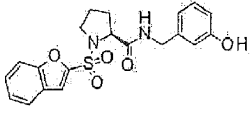
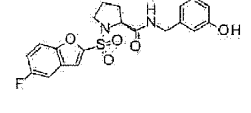
A B-1 (15 g, 51 mmol), 3-(aminometil)fenol (9.7 g, 61 mmol), hidrocloreto de WSC (8.7 g, 56 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (7.6 g, 56 mmol) se añadieron diclorometano (300 mL) y N-etildisopropilamina (14.4 g, 172 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4.63 g, 11.6 mmol, 23%).

MS (ESI) m/z 401 (M+H)⁺

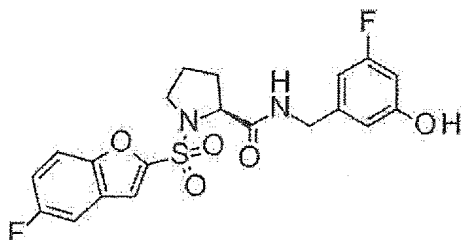
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (d, J = 8.0 de Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 3H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.76-1.72 (m, 1H).

C-2, descrito en la Tabla 9, se sintetizó usando B-4 y reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia C-1.

[Tabla 9]

Ejemplo Ref. n°	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
C-1		401	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 3H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.76-1.72 (m, 1H).
C-2		419	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.65 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.42-4.38 (m, 3H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.78-1.74 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia C-3: Síntesis de (2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(3-fluoro-5-hidroxifenil)metil]pirrolidin-2-carboxiamida (C-3)



(etapa 1) Síntesis de 3-(aminometil)-5-fluorofenol

A una solución de 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (4.5 g, 33 mmol) en etanol (50 mL) se añadieron paladio al 10%/carbono (0.45 g) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (12 mL), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se separó por filtración y la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.52 g, 25 mmol, 77%).

MS (ESI) m/z 143 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(3-fluoro-5-hidroxifenil)metil]pirrolidin-2-carboxiamida (C-3)

Al compuesto (1.7 g, 9.6 mmol) obtenido en la etapa 1, B-4 (1.5 g, 4.8 mmol), se añadieron hidrocloreto de WSC (0.97 g, 6.2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0.84 g, 6.2 mmol) diclorometano (50 mL) y trietilamina (1.5 g, 14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.39 g, 0.89 mmol, 18%).

MS (ESI) m/z 437 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.67 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.7 Kz, 1H), 7.43 (td, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 2H), 6.43 (dt, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.34-4.12 (m, 3H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia C-4: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(2-cloro-4-piridil)metil]pirrolidin-2-carboxiamida (C-4)

A B-1 (4.11 g, 13.9 mmol), hidrocloreto de 4-aminometil-2-loropiridina (3.00 g, 16.8 mmol), se añadieron hidrocloreto de WSC (2.38 g, 15.3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (2.07 g, 15.3 mmol) diclorometano (100 mL) y N-etildiisopropilamina (7.19 g, 55.7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3.50 g, 8.35 mmol, 60%).

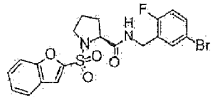
MS (ESI) m/z 420 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 4.59-4.43 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.77- 1.71 (m, 1H).

C-5 y C-10 a C-12, descritos en la Tabla 10, se sintetizaron usando B-1, B-4, y reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia C-4.

[Tabla 10]

Ejemplo Ref. n°	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
C-4		420	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 4.59-4.43 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.77-1.71 (m, 1H).
C-5		438	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 4.59-4.37 (m, 3H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.77-1.73 (m, 1H).
C-10		529	-
C-11		463	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (t, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.35 - 4.20 (m, 3H), 3.59 (q, J = 7.1, 5.5, 5.4 Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 1H).

Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
C-12		481	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (t, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.60 - 7.37 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 9.9, 8.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.79 (m, 1H), 4.45 - 4.23 (m, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 3H), 1.74 - 1.57 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia C-6: Síntesis de (2S)-N-[(5-bromo-3-piridil)metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)-pirrolidin-2-carboxiamida (C-6)

(etapa 1) Síntesis de 3-aminometil-5-bromopiridina

- 5 A 5-bromo-3-cianopiridina (15 g, 82 mmol) e sesquihidrato de cloruro de cobalto (II) (2.0 g, 8.2 mmol) se añadieron tetrahidrofurano (100 mL) y agua (50 mL), y la mezcla se enfrió a 0°C y se le añadió tetrahidrobórato de sodio (6.3 g, 0.17 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, la mezcla de reacción se acidificó con 3 mol/L de solución acuosa de ácido clorhídrico y se agitó durante 1 h. Se evaporó tetrahidrofurano de la mezcla de reacción bajo presión reducida y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se alcalinizó con amoníaco acuoso, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (5.0 g, 27 mmol, 33%).

MS (ESI) *m/z* 187 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de (2S)-N-[(5-bromo-3-piridil)metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-ilsulfonil)-pirrolidin-2-carboxiamida (C-6)

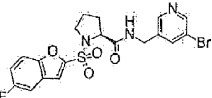
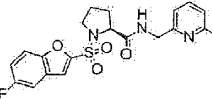
- 15 A una solución de B-4 (4.0 g, 13 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (5 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y, al residuo obtenido se añadieron diclorometano (40 mL), el compuesto (4.7 g, 26 mmol) obtenido en la etapa 1 y piridina (5 mL)/diclorometano (20 mL). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (1.4 g, 2.9 mmol, 23%).

MS (ESI) *m/z* 482 (M+H)⁺

- 25 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8.53 (dd, J = 10.8, 1.8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.57-4.34 (m, 3H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.78-1.70 (m, 1H).

C-7, descrito en la Tabla 11, se sintetizó usando B-4 y reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia C-6.

[Tabla 11]

Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
C-6		482	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.53 (dd, J = 10.8, 1.8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.57-4.34 (m, 3H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.78-1.70 (m, 1H).
C-7		438	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 4.59-4.40 (m, 3H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H).

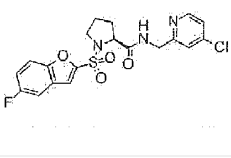
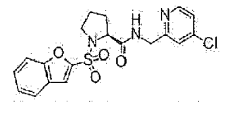
Ejemplo de Referencia C-8: Síntesis de (2S)-N-[(4-cloro-2-piridil)metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxiamida (C-8)

Utilizando 3-aminometil-5-bromopiridina en lugar de 2-aminometil-4-cloropiridina, y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia C-6, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 19%). MS (ESI) m/z 438 ($M+H$)⁺

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 4.5 de, 3.9 de Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 4.63-4.38 (m, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.77-1.73 (m, 1H).

C-9, descrito en la Tabla 12, se sintetizó usando B-1 y reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia C-8.

[Tabla 12]

Ejemplo Ref. n°	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z ($M+H$) ⁺	NMR
C-8		438	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 4.63-4.38 (m, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.77-1.73 (m, 1H).
C-9		420	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67-7.52 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 2H), 4.66-4.52 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.75-1.72 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia D-1: Síntesis de hidrocloreto de 3-(benciloxi)bencilamina (D-1)

(etapa 1) Síntesis de 3-benciloxibenzonitrilo

A 3-hidroxibenzonitrilo (10.0 g, 84.0 mmol), bromuro de bencilo (15.8 g, 92.8 mmol) y carbonato de potasio (40.6 g, 294 mmol) se añadió N,N-dimetilformamida (200 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (16.0 g, 76.6 mmol, 91%).

MS (ESI) m/z 210 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.35 (m, 6H), 7.26-7.19 (m, 3H), 5.08 (s, 2H).

(etapa 2) Síntesis de 3-(benciloxi)bencilamina

A una solución del compuesto (5.0 g, 24 mmol) obtenido en la etapa 1 en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió 1 mol/L de hidruro de litio-aluminio (solución en tetrahidrofurano, 36 mL, 36 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4.5 g, 21 mmol, 88%).

MS(ESI) m/z 214 ($M+H$)⁺

(etapa 3) Síntesis de hidrocloreto de 3-(benciloxi)bencilamina (D-1)

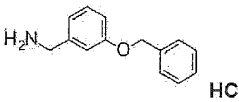
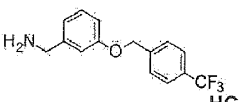
Al compuesto (1.6 g, 7.6 mmol) obtenido en la etapa 2 se añadió 3 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.5 g, 6.0 mmol, 79%).

MS (ESI) m/z 214 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.47-7.30 (m, 6H), 7.09 (s, 1H), 7.1-6.99 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.95 (s, 2H).

D-2, descrito en la Tabla 13, se sintetizó usando reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-1.

[Tabla 13]

Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
D-1		214	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.47-7.30 (m, 6H), 7.09 (s, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.95 (s, 2H).
D-2		282	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.67~7.61 (m, 4H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.07 (s, 2H).

5 Ejemplo de Referencia D-3: Síntesis de hidrocloreto de {4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}metanamina (D-3)

(etapa 1) Síntesis de N—[(4—hidroxifenil)metil]carbamato de terc-butilo

- A 4-hidroxibencilamina (500 mg, 4.1 mmol) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1.1 g, 4.9 mmol), trietilamina (840 µL), agua (2 mL) y THF (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 0.1 mol/L de solución acuosa de ácido clorhídrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y luego el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/ acetato de etilo) para dar el compuesto del título (980 mg).

MS (ESI) *m/z* 224 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de N—[{4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-fenil}metil]carbamato de terc-butilo

- Al compuesto (500 mg, 2.2 mmol) obtenido en la etapa 1 se añadieron ácido 3-trifluorometilfenilborónico (420 mg, 2.2 mmol), acetato de cobre (410 mg, 2.2 mmol), trietilamina (1.5 mL, 11 mmol), tamiz molecular 4Å (1.5 g), diclorometano (15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, el material insoluble se separó, y el disolvente se evaporó. Al residuo se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con 0.1 mol/L de solución acuosa de ácido clorhídrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (380 mg).

MS (ESI) *m/z* 368 (M+H)⁺

(etapa 3) Síntesis de hidrocloreto de {4-[3-(trifluorometil)-fenoxi]fenil}metanamina (D-3)

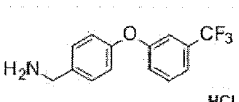
- Al compuesto (380 mg) obtenido en la etapa se añadió 4 mol/L de solución de ácido clorhídrico/1,4-dioxano (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título.

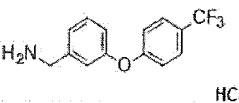
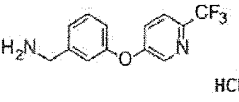
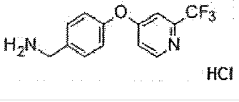
MS(ESI) *m/z* 268 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (brs, 3H), 7.65 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H).

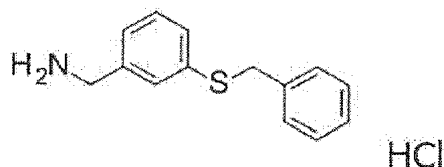
- D-4 a D-6, descritos en la Tabla 14, se sintetizaron usando reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-3.

[Tabla 14]

Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
D-3		268	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (brs, 3H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H).

Ejemplo Ref. n°	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
D-4		268	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (brs, 3H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (brs, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.04 (s, 2H).
D-5		269	-
D-6		269	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (br-s, 3H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-7: Síntesis de hidrocloreto de 3-(benciltio)bencilamina (D-7)



(etapa 1) Síntesis de N-[(3-bromofenil)metil]carbamato de terc-butilo

- 5 A hidrocloreto de 3-bromobencilamina (1.0 g, 4.5 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0.98 g, 4.5 mmol) se añadieron diclorometano (10 mL) y trietilamina (0.63 mL, 4.5 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (1.3 g, 4.5 mmol, 100%).

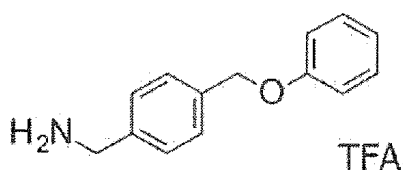
10 MS(ESI) m/z 286 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de hidrocloreto de 3-(benciltio)bencilamina (D-7)

- Al compuesto (0.20 g, 0.70 mmol) obtenido en la etapa 1, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (16 mg, 0.017 mmol) y Xantfos (20 mg, 0.035 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 mL), bencilmercaptano (0.090 mL, 0.77 mmol) y N-etildisopropilamina (0.24 mL, 1.4 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con 0.5 mol/L de solución acuosa de ácido clorhídrico, hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió ácido trifluoroacético (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadió diclorometano, y la mezcla se lavó sucesivamente con 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio, hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió 4 mol/L de ácido clorhídrico (solución de 1,4-dioxano, 0.25 mL, 1.0 mmol). El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo, una cantidad pequeña de diclorometano y metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0.14 g, 0.50 mmol, 73%). MS(ESI) m/z 230 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (brs, 3H), 7.58 – 7.47 (d, 1H), 7.43 – 7.19 (m, 8H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (s, 2H).

Ejemplo de referencia D-8: Síntesis de trifluoroacetato de [4-fenoximetil]fenil]metanamina (D-8)



(etapa 1) Síntesis de N—[[4-(hidroximetil)fenil]metil]carbamato de terc-butilo

Una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-3, se realizó la etapa 1 utilizando [4-(aminometil)fenil]metanol (1.2 g, 9.7 mmol) en lugar de 4-hidroxibencilamina para dar el compuesto del título (2.0 g, 8.4 mmol, 87%).

5 MS(ESI) m/z 233 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de N-[[4-(fenoximetil)fenil]metil]carbamato de terc-butilo

10 El compuesto (2.0 g, 8.4 mmol) obtenido en la etapa 1, fenol (900 uL, 10 mmol) y trifenilfosfina (2.2 g, 13 mmol) se disolvieron en diclorometano (84 mL), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2.7 mL, 13 mmol), y la mezcla se agitó durante unas pocas horas. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.8 g, 5.9 mmol, 70%).

MS (ESI) m/z 314 (M+H)⁺

(etapa 3) Síntesis de trifluoroacetato de [4-(fenoximetil)-fenil]metanamina (D-8)

15 Al compuesto (1.8 g, 5.9 mmol) obtenido en la etapa 2 se añadió 4 mol/L de solución de ácido clorhídrico/1,4-dioxano (20 mL) y la mezcla se agitó durante unas pocas horas. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (1.7 g, 5.1 mmol, 86%).

MS(ESI) m/z 214 (M+H)⁺

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (brs, 3H), 7.53, 7-42 (m, 4H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 5.95 (tt, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-9: Síntesis de trifluoroacetato de 3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]bencilamina (D-9)

(etapa 1) Síntesis de 3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]benzonitrilo

25 Al ácido 3-cianofenilborónico (500 mg, 3.4 mmol), 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (850 mg, 3.7 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (250 mg, 0.34 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (5 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (5 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento utilizando un reactor de microondas a 100°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (643 mg, 2.6 mmol, 76%).

30 MS (ESI) m/z 249 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de trifluoroacetato de 3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]bencilamina (D-9)

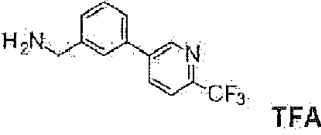
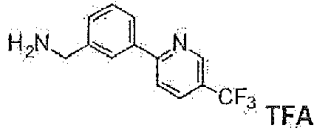
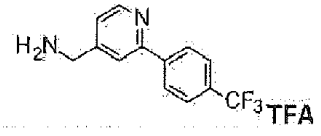
35 El compuesto (446 mg, 1.8 mmol) obtenido en la etapa 1 se disolvió en etanol (10 mL), y la mezcla se sometió a reducción usando un aparato de hidrogenación de flujo (cubo H, fabricado por ThalesNano Nanotechnology) bajo las condiciones de Pd al 10%/C (30 mm), 70°C, 50 bar, gasto de flujo 1 mL/min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (307 g, 1.2 mmol, 67%).

MS (ESI) m/z 253 (M+H)⁺

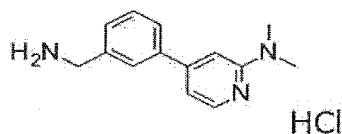
40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40-8.36 (d, 1H), 8.20 (brs, 3H), 8.07 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 4.15 (s, 2H).

D-10 a D-11 descrito en la Tabla 15 se sintetizaron usando reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-9.

[Tabla 15]

Ejemplo Ref n°.	Fórmula estructural	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
D-9	 TFA	253	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 8.20 (br-s, 3H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 4.15 (s, 2H).
D-10	 TFA	253	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.25 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (td, <i>J</i> = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 4.22-4.12 (m, 2H).
D-11	 TFA	253	-

Ejemplo de Referencia D-12: Síntesis de hidrocloreto de 3-[2-(dimetilamino)-4-piridil]bencilamina (D-12)



5 (etapa 1) Síntesis de 4-cloro-2-dimetilaminopiridina

A 2-amino-4-cloropiridina (5.0 g, 39 mmol) y cianoborohidruro de sodio (7.6 g, 0.12 mol) se disolvieron en acetonitrilo (100 ml) y agua (20 mL), y se añadieron formalina y ácido acético (32 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se ajustó a pH>4 con hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (3.9 g, 25 mmol, 64%).

MS (ESI) *m/z* 157 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.07 (s, 6H).

15 (etapa 2) Síntesis de 3-(2-dimetilamino-4-piridil)benzonitrilo Al compuesto (2.7 g, 17 mmol) obtenido en la etapa 1, ácido 3-cianofenilborónico (2.3 g, 16 mmol), carbonato de potasio (4.3 g, 35 mmol) y 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)-ferrocenodichloropaldio (Pd-118, 1.1 g, 1.7 mmol) se añadieron *N,N*-dimetilformamida (50 mL) y agua (1 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.7 g, 7.6 mmol, 48%).

20 MS (ESI) *m/z* 224 (M+H)⁺

(etapa 3) Síntesis de 3-[2-(dimetilamino)-4-piridil]-bencilamina (D-12)

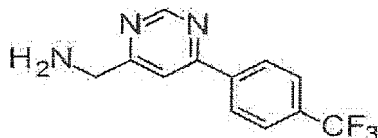
25 Al compuesto (1.0 g, 4.5 mmol) obtenido en la etapa 2 y paladio/carbono (0.2 g) se añadieron etanol (50 mL) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 mL), y la mezcla se agitó a presión atmosférica bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se separó por filtración y la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.50 g, 2.2 mmol, 49%).

MS (ESI) *m/z* 228 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.38

(s, 6H).

Ejemplo de Referencia D-16: Síntesis de [6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metilamina (D-16)



(etapa 1) Síntesis de 4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidina

- 5 A 4-cloro-6-metilpirimidina (4.78 g, 37.4 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (8.47 g, 44.6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.40 g, 1.21 mmol) se añadió acetonitrilo (50 mL). A la mezcla de reacción se añadió una solución de carbonato de sodio (12.9 g, 121 mmol) en agua (9 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de argón durante 3 h, y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio.

- 10 El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6.13 g, 25.8 mmol, 69%).

MS (ESI) m/z 239 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.17 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz,

- 15 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 2.61 (s, 3H).

(etapa 2) Síntesis de 4-bromometil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidina

- Al compuesto (5.92 g, 24.7 mmol) obtenido en la etapa 1, N-bromosuccinimida (39.2 g, 223 mmol) y peróxido de benzoilo (4.86 g, 20.1 mmol) se añadió tetracloruro de carbono (100 mL), y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se secó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.73 g, 2.3 mmol, 9%).

MS (ESI) m/z 317 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.23 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz,

- 25 2H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H).

(etapa 3) Síntesis de [6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metilamina (D-16)

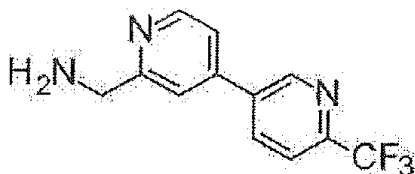
- A una solución del compuesto (0.73 g, 2.3 mmol) obtenido en la etapa 2 en etanol (10 mL) se añadió gota a gota amoníaco acuoso concentrado (15 mL) durante 10 min, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.17 g, 0.69 mmol, 30%).

MS (ESI) m/z 254 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.26 (s, 1H), 8.40 (a, J = 8.1 Hz,

2H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-18: Síntesis de [4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metilamina (D-18)



35

(etapa 1) Síntesis de [4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metanol

A (4-cloro-2-piridil)metanol (1.51 g, 10.5 mmol), ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (1.99 g, 10.5 mmol), carbonato de sodio (3.40 g, 32.1 mmol) y 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenodichloropalladio (Pd-118, 0.70 g, 1.07 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (50 mL) y agua (5 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice gel (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.36 g, 5.35 mmol, 51%).

MS (ESI) m/z 255 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de [4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metilamina (D-18)

Al compuesto (1.36 g, 5.38 mmol) obtenido en la etapa 1 se añadió cloruro de tionilo (25 mL) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 h, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se añadió a amoníaco acuoso (25 mL), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (286 mg, 1.13 mmol, 21%).

MS (ESI) m/z 254 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-19: Síntesis de ditrifluoroacetato de [5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-piridil]metilamina (D-19)

(etapa 1) Síntesis de [5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-piridin-3-carbonitrilo

A 5-bromopiridin-3-carbonitrilo (250 mg, 1.4 mmol), ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (290 mg, 1.5 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (50 mg, 0.068 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2.5 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (2.5 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento utilizando un reactor de microondas a 110°C durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (23b mg, 0.94 mmol, 67%).

MS (SSI) m/z 249 (M+H)⁺

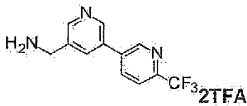
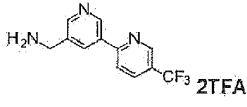
(etapa 2) Síntesis de ditrifluoroacetato de [5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-piridil]metilamina (D-19)

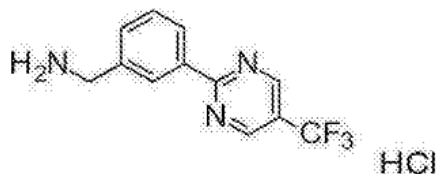
El compuesto (235 mg, 0.94 mmol) obtenido en la etapa 1 se disolvió en etanol (5 mL), y la mezcla se sometió a reducción usando un aparato de hidrogenación de flujo (cubo H, fabricado por ThalesNano Nanotechnology) bajo las condiciones de Pd al 10%/C (30 mm), 65°C, 50 bar, gasto de flujo 1 mL/min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (37 g, 0.11 mmol, 12%).

MS (ESI) m/z 253 (M+H)⁺

D-20 descrito en la Tabla 16 se sintetizó usando reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-19.

[Tabla 16]

Ejemplo Ref.nº	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
D-19		254	-
D-20		254	-

Ejemplo de Referencia D-21: Síntesis de hidrocloreto de [3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]metilamina (D-21)

(etapa 1) Síntesis de 3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]benzonitrilo

- 5 A 2-bromo-5-trifluorometilpirimidina (1.3 g, 5.5 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (0.97 g, 6.6 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (0.20 g, 0.27 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (50 mL) y solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) y la mezcla se agitó a 105°C durante 1.5 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración y el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.0 g, 4.0 mmol, 73%).
- 10

MS (ESI) m/z 250 (M+H)⁺

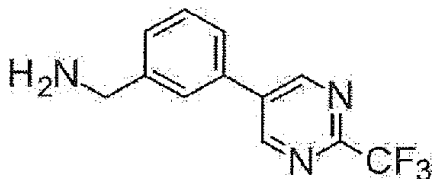
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H).

15 (etapa 2) Síntesis de hidrocloreto de [3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]metilamina (D-21)

- A una solución del compuesto (1.0 g, 4.0 mmol) obtenido en la etapa 1 en ácido acético (30 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (0.30 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 3 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se disolvió por adición de diclorometano 15 mL). Se añadieron trietilamina (0.50 mL, 3.6 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1.0 g, 4.6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo). El compuesto obtenido se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 10 mL, 40 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.13 g, 0.45 mmol, 11%).
- 20

25 MS (ESI) m/z 254 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.48 - 8.38 (m, 4H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.17 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia D-22: Síntesis de [3-[2-(trifluoro-metil)pirimidin-5-il]fenil]metilamina (D-22)

30 (etapa 1) Síntesis de 3-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzonitrilo

- A 5-bromo-2-trifluorometilpirimidina (3.0 g, 13 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (2.3 g, 16 mmol), carbonato de sodio (2.8 g, 26 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferrocenodichloropaldio (II) (0.47 g, 0.65 mmol) se añadieron N,N-dimetilformamida (80 mL) y agua (20 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice gel (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título 2.4 g, 9.6 mmol, 73%).
- 35

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 2H), 7.93 - 85 (m, 3H), 7.74 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H).

(etapa 2) Síntesis de [3-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metilamina (D-22)

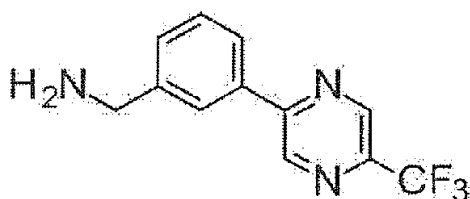
- 40 Al compuesto (2.0 g, 8.0 mmol) obtenido en la etapa 1 y sesquihidrato de cloruro de cobalto (II) (0.10 g, 0.80 mmol)

se añadieron tetrahidrofurano (28 mL) y agua (4 mL). Se añadió tetrahidroborato de sodio (0.61 g, 16 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se ajustó a pH 1 con 3 mol/L de ácido clorhídrico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó tetrahidrofurano bajo presión reducida de la mezcla de reacción, y se ajustó a pH 8 - 9 con amoníaco acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.11 g, 0.41 mmol, 5%).

MS (ESI) m/z 254 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.28 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.76 - 7.32 (m, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 3.99 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-23: Síntesis de [3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metilamina (D-23)



(etapa 1) Síntesis de 3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-benzonitrilo

A 2-cloro-5-trifluorometilpirazina (1.0 g, 5.5 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (0.81 g, 5.47 mmol), carbonato de potasio (2.3 g, 16 mmol) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.35 g, 3.21 mol) se añadieron 1,4-dioxano (40 mL) y agua (10 mL) y la mezcla se agitó a 85°C durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a solución de cloruro de amonio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.92 g, 3.7 mmol, 67%).

MS (ESI) m/z 250 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H).

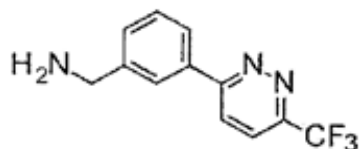
(etapa 2) Síntesis de [3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metilamina (D-23)

A una solución del compuesto (0.72 g, 2.9 mmol) obtenido en la etapa 1 en ácido acético (22 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (0.22 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.12 g, 0.47 mmol, 16%).

MS (ESI) m/z 254 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.37 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 - 8.30 (m, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 4.28 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-24: Síntesis de [3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenil]metilamina (D-24)

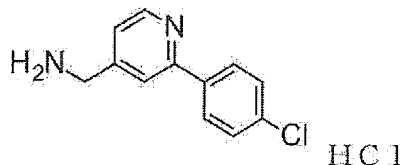


Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia D-35, etapa 1 en lugar de 5-bromo-2-trifluorometilpirimidina, y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia, D-22, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 19%).

MS (ESI) m/z 254 (M+H)⁺

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 - 3.18 (m, 2H), 8.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 2H), 3.98 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-25: Síntesis de hidrocloreto de [2-(4-clorofenil)-4-piridil]metilamina (D-25)



5 (etapa 1) Síntesis de N-[(2-cloro-4-piridil)metil]carbamato de terc-butilo

Se disolvió (2-cloro-4-piridil)metilamina (14 g, 0.10 mol) por adición de diclorometano (120 mL), se añadieron trietilamina (23 mL, 0.20 mol) y dicarbonato de di-terc-butilo (26 g, 0.12 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice gel (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (22 g, 0.091 mmol, 91%).

MS (ESI) m/z 243 ($M+H$)⁺

(etapa 2) Síntesis de N-[[2-(4-clorofenil)-4-piridil]-metil]carbamato de terc-butilo

Al compuesto (1.4 g, 5.9 mmol) obtenido en la etapa 1, ácido 4-clorfenilborónico (1.0 g, 6.4 mmol), carbonato de sodio (1.6 g, 15 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.21 g, 0.13 mmol) se añadieron N,N-dimetilformamida (20 mL) y agua (5 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.0 g, 3.1 mmol, 54%).

MS (SSI) m/z 319 ($M+H$)⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.37 - 4.39 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

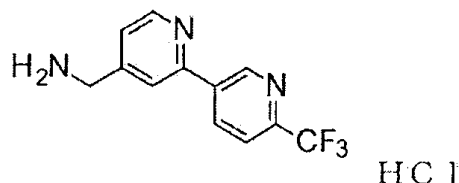
(etapa 3) Síntesis de hidrocloreto de [2-(4-clorofenil)-4-piridil]metilamina (D-25)

Al compuesto (1.0 g, 3.1 mmol) obtenido en la etapa 2 se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 80 mL, 0.32 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió diclorometano, y el material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.49 g, 1.9 mmol, 61%).

MS (SSI) m/z 219 ($M+H$)⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (brs, 3H), 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.22 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia D-26: Síntesis de hidrocloreto de [2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metilamina (D-26)



(etapa 1, Síntesis de [[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]carbamato de terc-butilo

Al compuesto (12 g, 50 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia D-25, etapa 1 y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (11 g, 60 mmol), carbonato de sodio (21 g, 0.10 mol) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloropaladio (II) (1.8 g, 2.5 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (100 mL) y agua (20 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (11 g, 31 mmol, 62%).

MS (ESI) m/z 354 (M+H)⁺

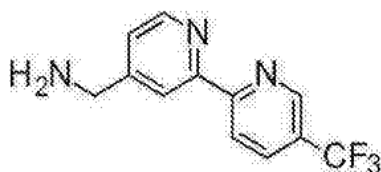
(etapa 2) Síntesis de hidrocloreto de [2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metilamina (D-26)

Al compuesto (11 g, 31 mmol) obtenido en la etapa 1 se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 120 mL, 0.48 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (8.0 g, 28 mmol, 90%).

MS (ESI) m/z 254 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.84 - 8.80 (m, 1H), 8.76 - 8.74 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia D-27: Síntesis de [2-[5-(trifluorometil-2-piridil]-4-piridil]metilamina (D-27)



(etapa 1) Síntesis de [2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-4-piridil]metanol

A (2-cloro-4-piridil)metanol (3.00 g, 20.9 mmol), E-4 (7.57 g, 25.1 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1.15 g, 2.09 mmol), acetato de paladio (0.23 g, 1.05 mmol), carbonato de cesio (13.6 g, 41.8 mmol) y cloruro de cobre (I) (2.06 g, 20.9 mmol) se añadió N,N-dimetilformamida (300 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4.12 g, 16.2 mmol, 77%).

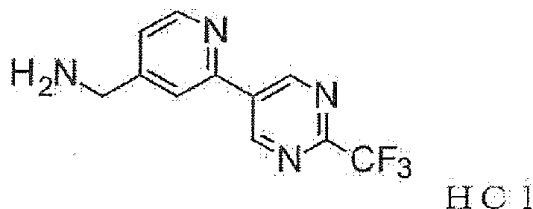
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H).

(etapa 2) Síntesis de [2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-4-piridil]metilamina (D-27)

A una solución del compuesto (2.2 g, 8.5 mmol) obtenido en la etapa 1 en tolueno (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (5 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El material insoluble se recolectó por filtración, se lavó con éter de petróleo y se post-secó. Al sólido obtenido se añadió amoníaco acuoso (50 mL). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 70°C durante 5 h, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.30 g, 1.2 mmol, 14%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.22 (s, 1H), 8.02 (m, 2H, J = 8.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-28: Síntesis de hidrocloreto de [2-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-4-piridil]metilamina (D-28)



(etapa 1) Síntesis de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina

A 5-bromo-2-trifluorometilpirimidina (6.8 g, 30 mmol), bis(pinacolato)diboro (11 g, 40 mmol), acetato de potasio (3.3 g, 90 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II) (0.10 g, 0.14 mmol) se añadió 1,4-dioxano (100 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 4 h. El material insoluble se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (5.0 g, 18 mmol, 61%).

MS (ESI) m/z 275 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de N—[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]carbamato de terc-butilo

Al compuesto (1.7 g, 6.0 mmol) obtenido en la etapa 1 y el compuesto (2.5 g, 10 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia D-25, etapa 1, carbonato de sodio (2.4 g, 17 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (30 mg, 0.041 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (25 mL) y agua 5 ml y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1. g, 3.0 mmol, 50%).

10 MS (ESI) m/z 355 (M+H)⁺

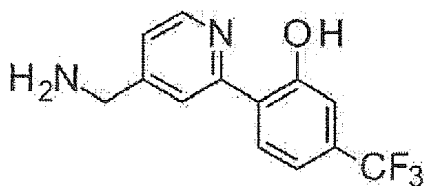
(etapa 3) Síntesis de hidrocloruro de [2-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-4-piridil]metilamina (D-28)

Al compuesto (1.1 g, 3.0 mmol) obtenido en la etapa 2 se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 25 mL, 0.10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.68 g, 2.3 mmol, 79%).

15 MS (ESI) m/z 255 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.51 (s, 2H), 8.83 (a, J = 5.0 Hz, 1H), 8.2 4 (s, 1H), 7.68 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-29: Síntesis de 2-[4-(aminometil)-2- piridil]-5-(trifluorometil)fenol (D-29)



(etapa 1) Síntesis de 2-[2-metoxi-4-(trifluorometil)-fenil]piridin-4-carbonitrilo

20 A 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (26 g, 0.19 mol) y ácido [2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]borónico (44 g, 0.23 mol) se añadieron carbonato de sodio (40 g, 0.38 mol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (7.0 g, 9.5 mmol) se añadieron N,N-dimetilformamida (40C mL) y agua (100 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (40 g, 0.14 mol, 76%).

25 MS (ESI) m/z 279 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (d, io J = 1.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J - 8.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

30 (etapa 2) Síntesis de 2-[2-hidroxi-4- (trifluorometil)fenil]-piridin-4-carbonitrilo

A una solución del compuesto (40 g, 0.14 mol) obtenido en la etapa 1 en diclorometano (4 L) se añadió 1 mol/L de tribromuro de boro (solución de diclorometano, 0.25 L, 0.25 mol) a -70°C y la mezcla se agitó a -20°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (24 g, 0.091 mol, 63%).

35 MS (ESI) m/z 265 (M+H)⁺

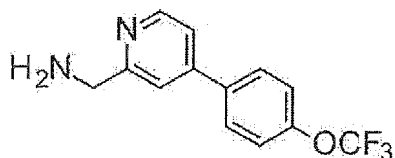
(etapa 3) Síntesis de 2-[4-(aminometil)-2-piridil]-5- (trifluorometil)fenol (D-29)

40 A una solución del compuesto (24 g, 91 mmol) obtenido en la etapa 2 en etanol (1.0 L) se añadió paladio al 10%/carbono (3.0 g), y la mezcla se agitó a 50 psi de presurización bajo una atmósfera de hidrógeno, a 70°C durante 3 h. El catalizador se separó por filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo/diclorometano) para dar el compuesto del título (15 g, 56 mmol, 62%).

MS (ESI) m/z 269 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 5.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.88 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-30: Síntesis de [4-[4-(trifluoro-metoxi)fenil]-2-piridil]metilamina (D-30)



5

(etapa 1) Síntesis de 4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-carbonitrilo

A 4-cloro-2-cianopiridina (0.50 g, 3.6 mmol), ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (0.74 g, 3.6 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (0.13 g, 0.18 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (20 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (20 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento utilizando un reactor de microondas a 100°C durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.71 g, 2.7 mmol, 74%).

10

MS (ESI) m/z 265 (M+H)⁺

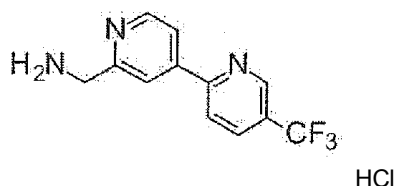
15 (etapa 2) Síntesis de [4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-metilamina (D-30)

A una solución del compuesto (0.67 g, 2.5 mmol) obtenido en la etapa 1 en ácido acético (28 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (0.19) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. El catalizador se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.51 g, 1.9 mmol, 75%).

20

MS (ESI) m/z 269 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia D-31: Síntesis de hidrocloreto de [4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metilamina (D-31)



(etapa 1) Síntesis de N-[(4-cloro-2-piridil)metil]carbamato de terc-butilo

A una solución de (4-cloro-2-piridil)metilamina (23 g, 0.20 mol) en diclorometano (250 mL) se añadieron trietilamina (56 mL, 0.40 mol) y dicarbonato de di-terc-butilo (52 g, 0.24 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (45 g, 0.18 mol, 92%).

25

MS (ESI) m/z 243 (M+H)⁺

30 (etapa 2) Síntesis de hidrocloreto de [4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metilamina (D-31)

Al compuesto (21 g, 8.3 mmol) obtenido en la etapa 1, E-4 (36 g, 0.12 mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (5.6 g, 10 mmol), acetato de paladio (1.1 g, 4.9 mmol), carbonato de cesio (66 g, 0.20 mol) y cloruro de cobre (I) (10 g, 0.10 mol) se añadió N,N-dimetilformamida (450 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 10 mL, 40 mmol), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió diclorometano, y el material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (22 g, 74 mmol, 84%).

35

MS (ESI) m/z 254 (M+H)⁺

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 1H), 8.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 2H), 4.56 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-32: Síntesis de hidrocloreto de [4-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-2-piridil]metilamina (D-32)

(etapa 1) Síntesis de N-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]metil]carbamato de terc-butilo

- 5 Al compuesto (11 g, 47 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia D-31, etapa 1, bis(pinacolato)diboro (14 g, 56 mmol), acetato de potasio (3.8 g, 14 mmol) y 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (3.4 g, 4.2 mmol) se añadió N, N-dimetilformamida (200 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se filtró, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título como un producto crudamente purificado (13 g).

(etapa 2) Síntesis de hidrocloreto de [4-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-2-piridil]metilamina (D-32)

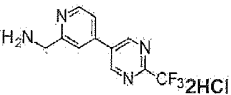
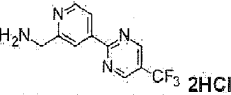
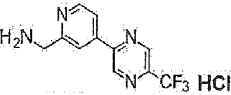
- 15 Al producto crudamente purificado (0.60 g) obtenido en la etapa 1, 5-bromo-2-trifluorometilpirimidina (0.50 g, 2.2 mmol), carbonato de sodio 1.47 g, 4.4 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (90 mg, 0.11 mmol) se añadieron N,N-dimetilformamida (16 mL) y agua (4 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo). Al compuesto obtenido se añadieron diclorometano (20 mL) y 6 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 10 mL, 60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.36 g, 1.2 mmol, 57%).

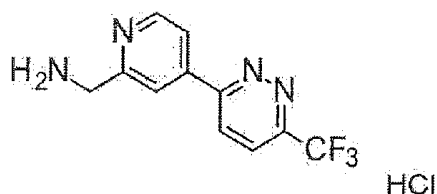
MS (ESI) m/z 255 ($M+H$)⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.84 (br s, 1H), 9.61 (s, 2H), 8.93 - 8.78 (m, 4H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H).

- 25 D-33 a D-34 descrito en la Tabla 17 se sintetizaron usando reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-32.

[Tabla 17]

Ejemplo Ref. n°	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z ($M+H$) ⁺	NMR
D-32		255	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.84 (br s, 1H), 9.61 (s, 2H), 8.93 - 8.78 (m, 4H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H).
D-33		255	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (br s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 3H), 8.48 (br s, 1H), 8.34 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H).
D-34		255	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.49 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.27 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-35: Síntesis de hidrocloreto de [4-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]-2-piridil]metilamina (D-35)

(etapa 1) Síntesis de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina

- 5 A 3-(trifluorometil)-1H-piridazin-6-ona (1.1 g, 6.7 mmol) se añadió oxicloruro de fósforo (10 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2.5 h, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron diclorometano y agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se alcalinizó por adición de carbonato de potasio para dividir la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.77 g, 4.2 mmol, 63%).

MS (ESI) m/z 182 (M+H)⁺

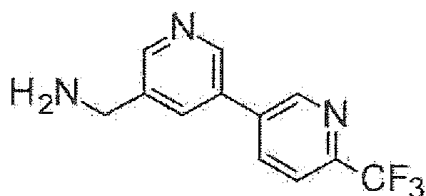
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

(etapa 2) Síntesis de hidrocloreto de [4-[6-(trifluorometil)-piridazin-3-il]-2-piridil]metilamina (D-35)

- 15 Utilizando el compuesto obtenido en la etapa 1 en lugar de 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina, y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 54%).

MS (ESI) m/z 255 (M+H)⁺

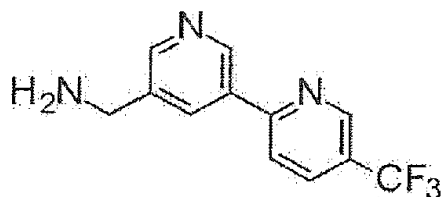
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.92 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.5 de Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-36: Síntesis de [5-[6-trifluorometil]-3-piridil]-3-piridil]metilamina (D-36)

- 20 Utilizando 5-bromo-2-trifluorometilpiridina y ácido (5-ciano-3-piridil)borónico en lugar de 5-bromo-2-trifluorometilpirimidina y ácido 3-cianofenilborónico, y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-22, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 9%).

MS (ESI) m/z 254 (M+H)⁺

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-37: Síntesis de [5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-3-piridil]metilamina (D-37)

(etapa 1) Síntesis de 5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-piridin-3-carbonitrilo

A 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (4.0 g, 18 mmol) y ácido 5-ciano-3-piridilborónico (3.1 g, 21 mmol) se añadieron carbonato de sodio (3.8 g, 35 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfo)ferrocenodichloropalladio (II) (0.66 g, 0.90 mmol), N,N-dimetilformamida (160 mL) y agua (40 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3.3 g, 13 mmol, 73%).

MS (ESI) m/z 250 (M+H)⁺

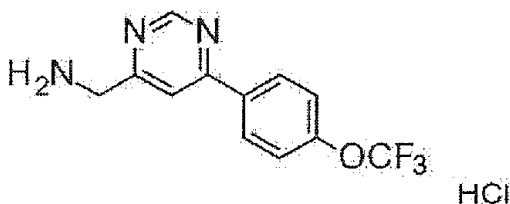
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(etapa 2) Síntesis de [5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-3-piridil]metilamina (D-37)

A una solución del compuesto (3.0 g, 12 mmol) obtenido en la etapa 1 en metanol (30 mL) se añadió níquel (50 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.42 g, 1.7 mmol, 14%).

MS (ESI) m/z 254 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.74 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 2H), 4.58 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-38: Síntesis de hidrocloreuro de [6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metilamina (D-38)

(etapa 1) Síntesis de 4-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)-fenil]pirimidina

A 4,6-dicloropirimidina (131 g, 879 mmol), ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (200 g, 970 mol), carbonato de potasio (244 g, 1.77 mol) y tetraquil(trifenilfosfina)palladio (0) (21.5 g, 18.6 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (3.0 L) y agua (200 mL) y la mezcla se agitó a 105°C durante 6 h. El material insoluble se separó por filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (78.0 g, 284 mmol, 32%).

MS (ESI) m/z 275 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

(etapa 2) Síntesis de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-carbonitrilo

Al compuesto (1.0 g, 3.6 mmol) obtenido en la etapa 1, cianuro de sodio (0.22 g, 4.4 mmol) y 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octano (41 mg, 0.37 mmol) se añadieron agua (2 mL) y sulfóxido de dimetilo (6 mL) y la mezcla se agitó a 38°C durante 7 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió éter de petróleo, el material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.80 g, 3.0 mmol, 83%).

MS (ESI) m/z 266 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

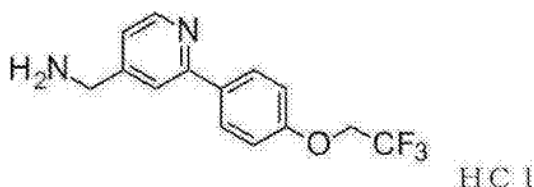
(etapa 3) Síntesis de hidrocloreuro de [6-[4-(trifluorometoxi)-fenil]pirimidin-4-il]metilamina (D-38)

A una solución del compuesto (10 g, 38 mmol) obtenido en la etapa 2 en ácido acético (150 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (0.15 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 h. El catalizador se separó por filtración, al filtrado se añadió diclorometano y la mezcla se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se disolvió por adición de diclorometano (120 mL),

dicarbonato de di-terc-butilo (11 g, 49 mmol) y trietilamina (10 mL, 72 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo). Al compuesto obtenido se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 10 mL, 40 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.1 g, 13 mmol, 35%).

MS (ESI) m/z 270 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia D-39: Síntesis de hidrocloreto de [2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-piridil]metilamina (D-39)



10 (etapa 1) Síntesis de 1-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno

A una solución de 4-bromofenol (10 g, 58 mmol) en acetona (230 mL) se añadieron carbonato de potasio (24 g, 0.17 mol) y 2,2,2-trifluorometanosulfonato (17 g, 72 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material insoluble se separó por filtración, se evaporó acetona del filtrado bajo presión reducida (300 mbar, 30°C). Al residuo obtenido se añadió diclorometano (200 mL) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (13 g, 51 mmol, 88%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 - 7.40 (m, 2H), 5.55 - 5.31 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H).

(etapa 2) Síntesis de 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

Al compuesto (5.0 g, 20 mmol) obtenido en la etapa 1, bis(pinacolato)diboro (7.4 g, 29 mmol), acetato de potasio (5.7 g, 58 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (1.4 g, 1.9 mmol) se añadió N,N-dimetilformamida (100 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió éter dietílico al filtrado y la mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar el compuesto del título (5.0 g, 17 mmol, 85%).

MS (ESI) m/z 303 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 - 7.79 (m, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 1.36 (s, 12H).

(etapa 3) Síntesis de N-[[2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-piridil]metil]carbamato de terc-butilo

Al compuesto (2.0 g, 6.6 mmol) obtenido en la etapa 1, el compuesto (1.5 g, 6.2 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia D-25, etapa 1, carbonato de sodio (1.7 g, 16 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (0.22 g, 0.30 mmol) se añadieron N,N-dimetilformamida (20 mL) y agua (5 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió éter dietílico al filtrado y la mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.1 g, 2.9 mmol, 47%).

MS (ESI) m/z 383 (M+H)⁺

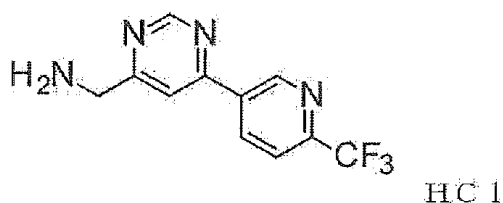
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.88-4.81 (m, 2H), 4.21 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

(etapa 4) Síntesis de hidrocloreto de [2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxifenil)-4-piridil]metilamina (D-39)

Al compuesto (1.1 g, 2.9 mmol) obtenido en la etapa 3 se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 13.3 mL, 0.40 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió diclorometano, y el material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.74 g, 2.3 mmol, 80%).

MS (ESI) m/z 233 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (br s, 3H), 8.75 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.90 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 5.6 Hz, 2H).

Ejemplo de Referencia D-40: Síntesis de hidrocloreto de [6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metilamina (D-40)

(etapa 1) Síntesis de 4-cloro-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidina

- 5 A 2,4-dicloropirimidina (6.0 g, 40 mmol), ácido [(6-trifluorometil)-3-piridil]borónico (8.5 g, 44 mmol), carbonato de potasio (11 g, 81 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.2 g, 1.0 mmol) se añadieron 1,4-dioxano 150 mL y agua (15 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3.5 g, 14 mmol, 34%).
- 10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H).

(etapa 2) Síntesis de 6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-carbonitrilo

- 15 Al compuesto (3.5 g, 14 mmol) obtenido en la etapa 1, cianuro de sodio (0.79 g, 16 mmol) y 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octano (0.15 g, 1.2 mmol) se añadieron agua (9 mL) y sulfóxido de dimetilo (25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.2 g, 8.8 mmol, 65%).

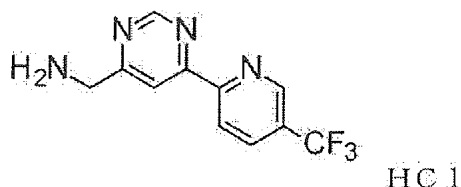
- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

(etapa 3) Síntesis de hidrocloreto de [6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metilamina (D-40)

- 25 A una solución del compuesto (2.2 g, 8.8 mmol) obtenido en la etapa 2 en ácido acético (120 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (660 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 h. El catalizador se separó por filtración, se añadió diclorometano al filtrado y se lavó con solución de carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 10 mL, 40 mmol), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió diclorometano, y el material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (1.0 g, 3.4 mmol, 40%).

MS (ESI) m/z 255 (M+H)⁺

- 30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.53 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-41: Síntesis de hidrocloreto de [6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirimidin-4-il]metilamina (D-41)

(etapa 1) Síntesis de 4-cloro-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirimidina

- 35 A 4-cloro-2H-pirimidin-6-ona (3.0 g, 23 mmol), E-4 (9.0 g, 30 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (1.3 g, 2.3 mmol), acetato de paladio (0.26 g, 1.2 mmol), carbonato de cesio (15 g, 46 mmol) y cloruro de cobre (I) (2.3 g, 23 mmol) se añadió N,N-dimetilformamida (100 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. El material insoluble se separó por filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió oxocloruro de

fósforo (40 mL), y la mezcla se agitó a 105°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió diclorometano y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.55 g, 2.1 mmol, 9%).

MS (ESI) m/z 260 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H).

(etapa 2) Síntesis de 6-[5-(trifluorometil)-2- piridil]-pirimidine-4-carbonitrilo

Cianuro de sodio (0.17 g, 3.4 mmol) y 1,4- diazabicyclo[2.2.2]octano (24 mg, 0.21 mmol) se disolvieron en agua (15 mL), una solución del compuesto (0.55 g, 2.1 mmol) obtenido en la etapa 1 en sulfóxido de dimetilo (50 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.35 g, 1.4 mmol, 66%).

MS (ESI) m/z 251 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H).

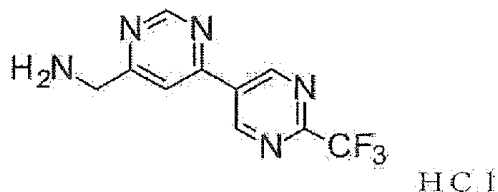
(etapa 3) Síntesis de hidrocloreto de [6-[5-(trifluorometil)-2- piridil]pirimidin-4-il]metilamina (D-41)

A una solución del compuesto (0.32 g, 1.3 mmol) obtenido en la etapa 2 en ácido acético (15 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (90 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se ajustó a pH 8 con solución de carbonato de sodio acuoso, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se disolvió en diclorometano (15 mL), se añadieron trietilamina (0.60 mL, 4.3 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0.34 g, 1.5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo). Al compuesto obtenido se añadieron diclorometano (2 mL) y 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 10 mL, 40 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.10 g, 0.34 mmol, 27%).

MS (ESI) m/z 255 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.37 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-42: Síntesis de hidrocloreto de [6-[2- (trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metilamina (D-42)



(etapa 1) Síntesis de 4-cloro-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidina

Al compuesto (2.5 g, 9.1 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia D-28, etapa 1, 4,6-dicloropirimidina (2.4 g, 16 mmol) carbonato de potasio (3.3 g, 24 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.68 g, 0.60 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (150 mL) y agua (15 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 h. El material insoluble se filtró, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.87 g, 3.3 mmol, 37%).

MS (ESI) m/z 261 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H).

(etapa 2) Síntesis de 6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-carbonitrilo

5 A una solución de cianuro de sodio (0.19 g, 4.0 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (41 mg, 0.37 mmol) en agua (2 mL) se añadió una solución del compuesto (0.85 g, 3.3 mmol) obtenido en la etapa 1 en sulfóxido de dimetilo (6 mL) y la mezcla se agitó a 33°C durante 7 h. La mezcla de reacción se añadió al agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió éter de petróleo, y el material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.55 g, 2.2 mmol, 67%).

MS (ESI) m/z 252 (M+H)⁺

10 (etapa 3) Síntesis de hidrocloreto de [6-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metilamina (D-42)

15 A una solución del compuesto (0.55 g, 2.2 mmol) obtenido en la etapa 2 en ácido acético (20 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (20 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 h. El catalizador se separó por filtración, se añadió diclorometano al filtrado y la mezcla se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 20 mL, 80 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió diclorometano, y el material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.18 g, 0.625 mmol, 28%).

MS (ESI) m/z 256 (M+H)⁺

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 2H), 9.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.73 (brs, 3H), 8.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 5.6 Hz, 2H)

Ejemplo de Referencia D-43: Síntesis de hidrocloreto de [6-[4-(trifluorometil)fenil]piridazin-4-il]metilamina (D-43)

(etapa 1) Síntesis de N-[(3,6-dicloropiridazin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo

25 A N-Boc-glicina (10 g, 57 mmol), 3,6-dicloropiridazina (5.0 g, 34 mmol) y nitrato de plata (I) (0.57 g, 3.4 mmol) se añadieron agua (60 mL) y ácido trifluoroacético (0.50 mL, 6.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C, y se añadió lentamente una solución de persulfato de amonio (14 g, 61 mmol) en agua (20 mL) durante 20 min. Después de la agitación durante 30 min, se añadió acetato de isopropilo (200 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se enfrió a 20°C, se ajustó a pH9 con amoníaco acuoso y la mezcla se dividió. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (50 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con 1 mol/L de solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el desecante se separó por filtración. Se añadió hexano y el material insoluble resultante se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (2.0 g, 7.2 mmol, 21%).

MS (ESI) m/z 278 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de N-[[3-cloro-6-(trifluorometil fenil)-piridazin-4-il]metil]carbamato de terc-butilo

35 Al compuesto (0.90 g, 3.2 mmol) obtenido en la etapa 1, ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (0.58 g, 5.0 mmol), carbonato de sodio (2.1 g, 20 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferrocenodichloropalladio (II) (0.20 g, 0.28 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (20 mL) y agua (5 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a 110°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.60 g, 1.5 mmol, 51%).

MS (ESI) m/z 388 (M+H)⁺

(etapa 3) Síntesis de hidrocloreto de [6-[4-(trifluorometil)-fenil]piridazin-4-il]metilamina (D-43)

45 A una solución del compuesto (0.60 g, 1.5 mmol) obtenido en la etapa 2 en ácido acético (20 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (22 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 5 mL, 25 mmol), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.16 g, 0.49 mmol, 32%).

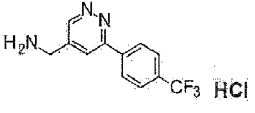
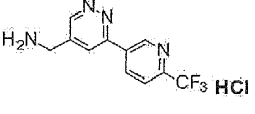
MS (ESI) m/z 254 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.95 (s, 3H), 8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.24 - 8.19 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 2H).

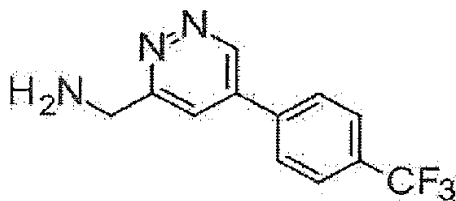
D-44 descrito en la Tabla 18 se sintetizó usando reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-43.

5

[Tabla 18]

Ejemplo Ref. n°.	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
D-43		254	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.95 (s, 3H), 8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 2H).
D-44		255	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-45: Síntesis de [5-[4-(trifluoro-metil)fenil]piridazin-3-il]metilamina (D-45)



(etapa 1) Síntesis de 4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-piridazin-6-ona

- 10 A 4-cloro-1H-piridazin-6-ona (2.0 g, 15 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (3.5 g, 18 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (0.58 g, 0.79 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (20 mL) y hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (16 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a 105°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió éter dietílico, y el material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (1.2 g, 5.0 mmol, 33%).
- 15

MS (ESI) m/z 241 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.24 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H).

- 20 (etapa 2) Síntesis de 3-cloro-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piridazina

- Al compuesto (1.2 g, 5.0 mmol) obtenido en la etapa 1 se añadió oxiclورو de fósforo (15 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a 105°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió diclorometano, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.50 g, 1.5 mmol, 51%).
- 25

MS (SSI) m/z 259 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.39 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H).

(etapa 3) Síntesis de 5-[4-(trifluorometil)fenil]piridazin-3-carbonitrilo

- 30 El compuesto (0.42 g, 1.6 mmol) obtenido en la etapa 2 se disolvió por adición de N,N-Dimetilformamida (25 mL). Cianuro de zinc (0.37 g, 3.2 mmol), tris(dibencilideneacetona)-dipaladio (0) (75 mg, 0.030 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (45 mg, 0.080 mmol) se añadieron bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 110°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió diclorometano y la mezcla se lavó sucesivamente con agua

y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: para dar el compuesto del título (0.32 g, 1.3 mmol, 80%).

MS (ESI) m/z 250 ($M+H$)⁺

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d-, J = 4.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 4.1 de Hz, 2H).

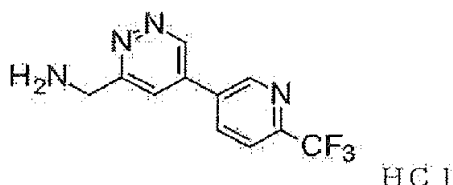
(etapa 4) Síntesis de [5-[4-trifluorometil]fenil]piridazin-3-il]metilamina (D-45)

10 A una solución del compuesto (0.36 g, 1.5 mmol) obtenido en la etapa 3 en metanol (15 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (0.30 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 30 min. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió diclorometano, y el material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.23 g, 0.91 mmol, 63%).

MS (ESI) m/z 254 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.72 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-46: Síntesis de hidrocloreuro de [5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]piridazin-3-il]metilamina (D-46)

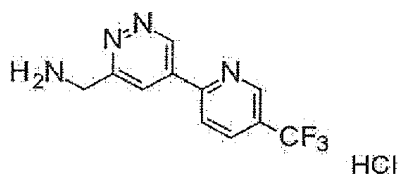


A una solución de un compuesto (1.0 g, 4.0 mmol) obtenido utilizando ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico en lugar de ácido 4-(trifluorometil)-fenilborónico, y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-45, etapas 1-3, en metanol (40 mL) se añadieron ácido clorhídrico concentrado (1 mL) y paladio al 10%/carbono (0.30 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 1 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron diclorometano (30 mL), trietilamina (1.5 mL, 11 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1.1 g, 5.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo). Al compuesto obtenido se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 5 mL, 40 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.65 g, 2.2 mmol, 56%).

MS (ESI) m/z 255 ($M+H$)⁺

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.96 - 9.95 (m, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.66-3.53 (m, 2H), 3.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-47: Síntesis de hidrocloreuro de [5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]piridazin-3-il]metilamina (D-47)



(etapa 1) Síntesis de 3-cloro-5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]piridazina

35 A 4-cloro-1H-piridazin-6-ona (4.5 g, 35 mmol), E-4 (13 g, 41 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1.9 g, 3.5 mmol), acetato de paladio (0.39 g, 1.7 mmol), carbonato de cesio (23 g, 69 mmol) y cloruro de cobre (I) (3.4 g, 35 mmol) se añadió N,N-dimetilformamida (100 mL) y la mezcla se agitó a 105°C durante 6 h. El material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió oxicluro de fósforo (30 mL), y la mezcla se agitó a 105°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió diclorometano y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar

40

el compuesto del título (2.1 g, 8.1 mmol, 23%).

MS (ESI) m/z 260 (M-H)⁺

¹H MMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 3.62-8.51 (m, 3H).

(etapa 2) Síntesis de 5-[5-(trifluorometil)-2- piridil]-piridazin-3-carbonitrilo

- 5 El compuesto (1.0 g, 3.9 mmol) obtenido en la etapa 1 se disolvió por adición de N,N-Dimetilformamida (20 mL). Cianuro de zinc (0.27 g, 2.3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.14 g, 0.15 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.16 g, 0.29 mmol) se añadieron bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó con calentamiento a 110°C durante 4.5 h. A la mezcla de reacción se añadió diclorometano y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.30 g, 1.2 mmol, 31%).

MS (ESI) m/z 251 (M+H)⁺

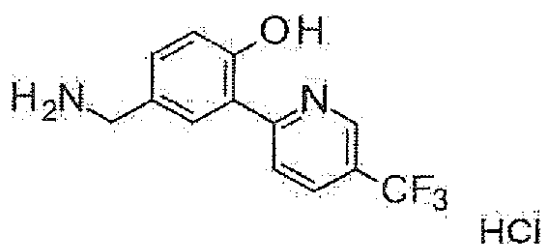
(etapa 3) Síntesis de hidrocloreto de [5-[5-(trifluorometil)-2- piridil]piridazin-3-il]metilamina (D-47)

- 15 A una solución del compuesto (0.60 g, 2.4 mmol) obtenido en la etapa 2 en ácido acético (15 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (0.18 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno at 25°C durante 1.5 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron diclorometano (30 mL), trietilamina (3.5 mL, 25 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2.0 g, 9.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió diclorometano y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo). Al compuesto obtenido se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 5 mL, 0.10 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.50 g, 1.7 mmol, 71%).

MS (ESI) m/z 255 (M+H)⁺

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.75 (s, 3H), 8.59 - 8.52 (m, 3H), 4.54 - 4.50 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia D-48: Síntesis de hidrocloreto de 4-(aminometil)-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenol (D-48)



(etapa 1) Síntesis de ácido (5-ciano-2-metoxi-fenil)borónico

- 30 3-Bromo-4-metoxibenzonitrilo (7.7 g, 36 mmol) y borato de triisopropilo (14 g, 73 mmol) se disolvieron por adición de tetrahidrofurano (150 mL), y 2.5 mol/L de n-butil-litio (solución de hexano, 22 mL, 55 mmol) se añadió lentamente durante 20 min a -78°C. Después de la agitación a -78°C durante 2 h, a la mezcla de reacción se añadió ácido fosfórico al 7% (100 mL), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió, a la capa orgánica se añadió diclorometano, y la mezcla se extrajo con solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% (200 mL).
- 35 La capa acuosa se lavó con éter dietílico, se ajustó a pH 2.5 con ácido fosfórico al 85% y el material insoluble se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (5.1 g, 29 mmol, 79%).

MS (ESI: m/z 178 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

- 40 etapa 2) Síntesis de 4-metoxi-3-[5-(trifluorometil)-2- piridil]benzonitrilo

Al compuesto (1.1 g, 6.0 mmol) obtenido en la etapa 1, 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (1.2 g, 5.5 mmol), carbonato de sodio (1.2 g, 11 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropalladio (II) (0.20 g, 0.27 mmol) se añadieron N,N-dimetilformamida (16 mL) y agua (4 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. El material insoluble se separó

por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.4 g, 5.1 mmol, 92%).

5 MS (ESI) m/z 279 (M+H)⁺

(etapa 3) Síntesis de N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]carbamato de terc-butilo

Al compuesto (1.5 g, 5.4 mmol) obtenido en la etapa 2 e sesquihidrato de cloruro de cobalto (II) (0.70 g, 5.4 mmol) se añadieron tetrahidrofurano (60 mL) y agua (40 mL). A la mezcla de reacción se añadió tetrahidroborato de sodio (0.51 g, 14 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y se añadió 3 mol/L de ácido clorhídrico (150 mL). Se evaporó tetrahidrofurano de la mezcla de reacción bajo presión reducida, y la mezcla se ajustó a pH 8 - 9 con amoníaco acuoso. A la mezcla de reacción se añadió y se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (5 mL), y se añadió 1 mol/L de tribromuro de boro (solución de diclorometano, 10 mL, 10 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 7 h, la mezcla de reacción se ajustó pH 8 con solución de carbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió por adición de diclorometano (5 mL), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (-70°C, 0.46 g, 2.1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (0.28 g, 0.76 mmol, 14%).

MS (ESI) m/z 369 (M+H)⁺

¹H MMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.59 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.08 - 8.2 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.45-4.15 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

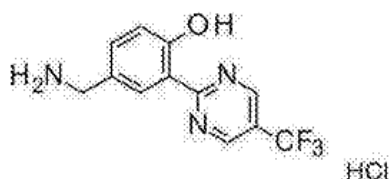
(etapa 4) Síntesis de hidrocloreto de 4-(aminometil)-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenol (D-48)

Al compuesto (0.28 g, 0.76 mmol) obtenido en la etapa 3 se añadieron diclorometano (3 mL) y 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 10 mL, 40 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.21 g, 0.67 mmol, 88%).

MS (ESI) m/z 269 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.46-8.41 (m, 5H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia D-49: Síntesis de hidrocloreto de 4-(aminometil)-2-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenol (D-49)

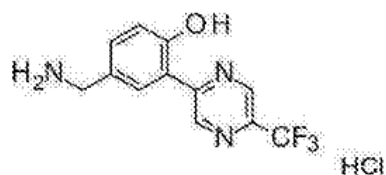


Utilizando 2-cloro-S-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina, y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-48, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 6%).

35 MS (ESI) m/z 270 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.29 (s, 2H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H).

Ejemplo de Referencia D-50: Síntesis de hidrocloreto de 4-(aminometil)-2-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenol (D-50)



40 (etapa 1) Síntesis de 4-metoxi-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]benzonitrilo

Utilizando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina en lugar de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina, y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-48, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 92%).

MS (ESI) m/z 280 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

(etapa 2) Síntesis de [4-metoxi-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metilamina

A una solución del compuesto (1.2 g, 4.3 mmol) obtenido en la etapa 1 en ácido acético (120 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (0.50 g), y la mezcla se agitó bajo un atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se separó por filtración, al filtrado se añadió diclorometano (100 mL) y la mezcla se lavó con solución de carbono de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.20 g, 0.71 mmol, 16%).

MS (ESI) m/z 284 (M+H)⁺

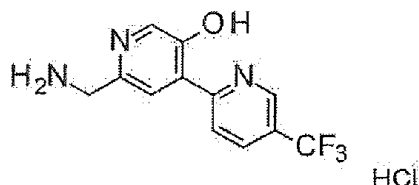
(etapa 3) Síntesis de hidrocloreto de 4-(aminometil)-2-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenol (D-50)

El compuesto (0.20 g, 0.71 mmol) obtenido en la etapa 2 se disolvió por adición de diclorometano (25 mL) y 1 mol/L de tribromuro de boro (solución de diclorometano, 3 mL, 3 mmol) se añadió a -78°C. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con solución de carbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió 4 mol/L de cloruro de hidrógeno (solución de diclorometano, 10 mL, 40 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió diclorometano, y el material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.19 g, 0.61 mmol, 87%).

MS (ESI) m/z 270 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.30 (br s, 3H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia D-51: Síntesis de hidrocloreto de 6-(aminometil)-4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]piridin-3-ol (D-51)



(etapa 1) Síntesis de 2-cloro-5-(metoximetoxi)piridina

Se añadió N,N-dimetilformamida (25 mL) para suspender hidruro de sodio (60% en aceite, 1.8 g, 45 mmol), y una solución de 2-cloro-5-hidroxipiridina (5.0 g, 39 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió lentamente gota a gota durante 45 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, se añadió gota a gota éter clorometilmetílico (3.3 mL, 43 mmol) durante 10 min, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (5.4 g, 31 mmol, 80%).

MS (ESI) m/z 174 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.4 (s, 3H).

(etapa 2) Síntesis de ácido [2-cloro-5-(metoximetoxi)-4-piridil]borónico

A una solución del compuesto (4.5 g, 26 mmol) obtenido en la etapa 1 en tetrahidrofurano (500 mL) se añadió 1.3 mol/L de terc-butil-litio (40 mL, 52 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó durante 30 min. Una solución de borato de triisopropilo (9.7 g, 52 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió gota a gota a -78°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo (100 mL) y agua (60 mL) para dividir la mezcla, y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se ajustó a pH 1 con 1 mol/L de ácido clorhídrico, y el material insoluble se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (3.0 g, 14 mmol, 54%).

MS (ESI) m/z 218 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).

(etapa 3) Síntesis de 2-cloro-5-(metoximetoxi-4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]piridina

5 Al compuesto (5.0 g, 22 mmol) obtenido en la etapa 2, 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (6.2 g, 29 mmol), carbonato de sodio (4.7 g, 44 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenodicloropaldio (II) (0.80 g, 1.1 mmol) se añadieron N,N-dimetilformamida (80 mL) y agua (20 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el
10 compuesto del título (2.0 g, 6.3 mmol, 28%).

MS (ESI) m/z 319 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 3.41 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.36 (s, 3H).

(etapa 4) Síntesis de 5-hidroxi-4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]piridin-2-carbonitrilo

15 El compuesto (4.8 g, 15 mmol) obtenido en la etapa 3 se disolvió por adición de N,N-dimetilformamida (300 mL). Cianuro de zinc (1.1 g, 9.1 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.30 g, 0.32 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.60 g, 1.1 mmol) se añadieron bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó con calentamiento a 110°C durante 12 h. A la mezcla de reacción se añadió diclorometano y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se
20 separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.3 g, 4.9 mmol, 33%).

MS (ESI) m/z 266 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 14.10 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H)

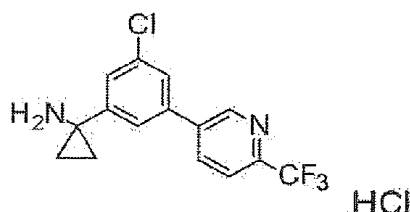
25 (etapa 5) Síntesis de hidrocloreto de 6-(aminometil)-4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]piridin-3-ol (D-51)

A una solución del compuesto (0.90 g, 3.4 mmol) obtenido en la etapa 4 en metanol (150 mL) se añadieron paladio al 10%/carbono (270 mg) y ácido clorhídrico concentrado (2 mL), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 h. El catalizador se separó por filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.36 g, 1.2 mmol, 35%).
30

MS (ESI) m/z 270 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.49 - 3.38 (m, 6H), 8.19 (s, 1H), 4.13 - 4.14 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia D-52: Síntesis de hidrocloreto de 1-[3-cloro-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]ciclopropanamina (D-52)



35

(etapa 1) Síntesis de N-[1-(3-bromo-5-clorofenil)-ciclopropil]carbamato de terc-butilo

A una solución de 3-bromo-5-clorobenzonitrilo (0.22 g, 1.0 mmol) en éter dietílico (3 mL) se añadió tetraisopropóxido de titanio (0.21 mL, 1.1 mmol). Se añadió 3 mol/L de bromuro de etilmagnesio (solución de éter dietílico, 0.73 mL, 2.2 mmol) gota a gota a -70°C y la mezcla se agitó durante 10 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0.25 mL, 2.0 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar un intermediario (60 mg, 0.17 mmol). Al intermediario obtenido (60 mg) se
40

añadieron diclorometano (2 mL), trietilamina (0.070 mL, 0.50 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo {40 mg, 0.18 mmol}, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (30 mg, 0.095 mmol, 10%).

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.36 - 1.12 (m, 4H)

(etapa 2) Síntesis de N-[1-[3-cloro-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo

- 10 Al compuesto (30 mg, 0.095 mmol) obtenido en la etapa 1, ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (23 mg, 0.11 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (7.0 mg, 0.0096 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (1 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (0.3 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento utilizando un reactor de microondas a 115°C durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (22 mg, 0.053 mmol, 56%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 1.53 - 1.21 (m, 13H).

- 15 (etapa 3) Síntesis de hidrocloreto de 1-[3-cloro-5-[6-(trifluorometil)-5-piridil]fenil]ciclopropanamina (D-52)

Al compuesto 22 mg, 0.053 mmol) obtenido en la etapa 2 se añadieron diclorometano (2 mL), 4 mol/L de ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano, 2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, y el resto se disolvió en agua-acetonitrilo y se liofilizó para dar el compuesto del título (16 mg, 0.045 mmol, 85%).

- 20 MS (ESI) m/z 313 (M+H)⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.19 (s, 1H), 9.02 (s, 3H), 8.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 4H).

Ejemplo de Referencia D-53: Síntesis de 1-[2-[4-(trifluoro-metil)fenil]-4-piridil]ciclopropanamina (D-53)

(etapa 1) Síntesis de 2-[4-(trifluorometil)fenil]piridina 4- carbonitrilo

- 25 A 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (0.15 g, 1.1 mmol), ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (0.27 g, 1.4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (40 mg, 0.054 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (7.5 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (2.5 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento utilizando un reactor de microondas a 120°C durante 20 min. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.27 g, 1.1 mmol, 99%).

- 30 MS (ESI) m/z 249 (M+H)⁺

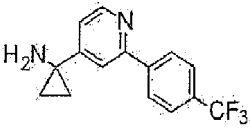
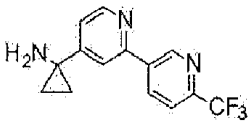
(etapa 2) Síntesis de 1-[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4- piridil]ciclopropanamina (D-53)

- 35 A una solución del compuesto (0.27 mg, 1.1 mmol) obtenido en la etapa 1 en tetrahidrofurano (6.5 mL) se añadió tetraisopropóxido de titanio (0.48 mL, 1.61 mmol), y la mezcla se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota 0.95 mol/L de bromuro de etilmagnesio, (solución de tetrahidrofurano, 3.3 mL, 3.2 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min, y a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió complejo de trifluoruro de boro éter dietílico (0.33 mL, 2.7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (3.3 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (21 mL). Utilizando diclorometano, el material insoluble se separó por filtración a través de celite, y el filtrado obtenido se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera saturada, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (19 mg, 0.067 mmol, 6%).

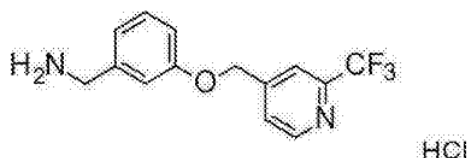
- 40 MS (ESI) m/z 279 (M+H)⁺

- 45 D-54 descrito en la Tabla 19 se sintetizó usando reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-53.

[Tabla 19]

Ejemplo Ref. nº	Fórmula estructural	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
D-53		279	-
D-54		280	-

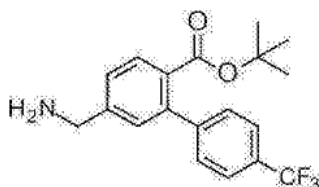
Ejemplo de Referencia D-55: Síntesis de hidrocloreto de [3-[[2-(trifluorometil)-4-piridil]metoxi]fenil]metilamina (D-55)



- 5 Se disolvieron N-[(3-hidroxifenil)metil]carbamato de terc-butilo (0.18 g, 1.0 mmol), E-1 (0.22 g, 1.0 mmol) y trifetilfosfina (0.39 g, 1.5 mmol) en diclorometano (3 ml), se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0.32 mL, 1.5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Al compuesto obtenido se añadió 4 mol/L de ácido clorhídrico (solución de 1,4-dioxano, 3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.13 g, 0.40 mmol, 40%).

MS (ESI) m/z 283 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia D-56: Síntesis de 4-(aminometil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]benzoato de terc-butilo (D-56)



- 15 (etapa 1) Síntesis de ácido 4-bromo-2-[4-(trifluorometil)-fenil]benzoico

Ácido 2,4-dibromobenzoico (10.0 g, 36.0 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (7.50 g, 39.6 mmol), hidróxido de litio (3.30 g, 79.2 mmol) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (1.0 g, 1.09 mmol) se disolvieron en agua (108 mL) y N-metil-2-pirrolidona (108 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento a 65°C durante 24 h. Después de la filtración, se añadió agua (200 mL), se añadió al filtrado 4 mol/L de solución de hidróxido de potasio acuoso a pH 11, y la mezcla se lavó con diclorometano. A la capa acuosa se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico a 0°C a pH 4 - 3, y el sólido precipitado se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (6.2 g, 18.0 mmol, 50%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.50 (a, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

(etapa 2) Síntesis de 4-bromo-2-[4-(trifluorometil)-fenil]benzoato de terc-butilo

- 25 Al compuesto (3.00 g, 8.69 mmol) obtenido en la etapa 1 se añadieron alcohol terc-butilico (42 mL) y diclorometano (30 mL), 4-dimetilaminopiridina (0.54 g, 4.3 mmol) y piridina (9 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (2.2 g, 4.7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó at durante la noche. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, y el resto se ajustó a pH 5 con 0.5 mol/L de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (pentano) para dar el

compuesto del título (1.55 g, 3.86 mmol, 44%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H).

(etapa 3) Síntesis de 4-ciano-2-[4- (trifluorometil)-fenil]benzoato de terc-butilo

- 5 Al compuesto (1.40 g, 3.5 mmol) obtenido en la etapa 2, se añadieron cianuro de zinc (410 mg, 3.5 mmol) y tetraquil-(trifenilfosfina)paladio (0) (438 mg, 0.379 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a 10°C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (pentano) para dar el compuesto del título (1.0 g, 2.88 mmol, 83%).

- 10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H).

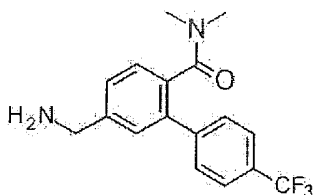
(etapa 4) Síntesis de 4-(aminometil)-2-[4- (trifluorometil)-fenil]benzoato de terc-butilo (D-56)

- 15 A una solución del compuesto (1.0 g, 2.83 mmol) obtenido en la etapa 3 en metanol (200 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (1.0 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió metanol (8 mL), el material insoluble se recolectó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (307 mg, 0.374 mmol, 30%) como un sólido café.

MS (ESI) m/z 352 ($M+H$)⁺

- 20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 1.19 (s, 9H).

Ejemplo de Referencia D-57: Síntesis de 4-(aminometil)-N,N-dimetil-2-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida (D-57)



(etapa 1) Síntesis de 4-bromo-N,N-dimetil-2-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida

- 25 A una solución del compuesto (3.30 g, 9.56 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia D-56, etapa 1 en diclorometano (60 mL) se añadió cloruro de oxalilo (2.5 g, 19.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó y se disolvió en THF (50 mL). Se añadió 2 mol/L de dimetilamina (solución de tetrahidrofurano, 1.45 mL, 2.90 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (pentano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.20 g, 0.591 mmol, 62%).

- 30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60-7.56 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

(etapa 2) Síntesis de 4-ciano-N,N-dimetil-2-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida

- 35 Utilizando 4-bromo-N,N-dimetil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]benzamida en lugar de 4-bromo-2-[4-(trifluorometil)-fenil]benzoato de terc-butilo, y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-56, etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 90%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.71 (m, 4H), 7.60-7.54 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

(etapa 3) Síntesis de 4-(aminometil)-N,N-dimetil-2-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida (D-57)

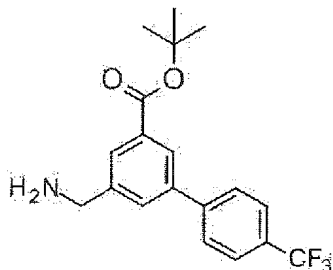
- 40 Utilizando 4-ciano-N,N-dimetil-2-[4-(trifluoro-metil)fenil]benzamida en lugar de 4-ciano-2-[4-(trifluoro-metil)fenil]benzoato de terc-butilo, y por una operación similar a la del Ejemplo de Referencia D-56, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 44%).

MS (ESI) m/z 323 ($M+H$)⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz,

1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia D-58: Síntesis de 3-(aminometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]benzoato de terc-butilo (D-58)



(etapa 1) Síntesis de 3-bromo-5-yodobenzoato de terc-butilo

- 5 Se disolvió ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (1.0 g, 3.1 mmol) en alcohol terc-butílico (14 mL) y se añadieron diclorometano (10 mL), dicarbonato de di-terc-butilo (0.80 g, 5.2 mmol), 4-dimetil-aminopiridina (0.19 g, 2.3 mmol) y piridina (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió acetato de etilo y 0.5 mol/L de solución acuosa de ácido clorhídrico para dividir la mezcla, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0.50 g, 1.3 mmol, 43%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 1.59 (s, 9H).

(etapa 2) Síntesis de 3-bromo-5-cianobenzoato de terc-butilo

- 15 Al compuesto (0.98 g, 2.6 mmol) obtenido en la etapa 1, cianuro de zinc (0.15 g, 1.3 mmol), tetraquiltrifenilfosfinapaladio (0) (0.18 g, 0.16 mmol) se añadió N,N-dimetilformamida (75 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0.58 g, 2.1 mmol, 81%).

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 1.60 (s, 9H).

(etapa 3) Síntesis de 3-ciano-5-[4-(trifluorometil)fenil]-benzoato de terc-butilo

- 25 Al compuesto (0.58 g, 2.1 mmol) obtenido en la etapa 2, ácido 4-trifluorometilfenilborónico (0.47 g, 2.5 mmol), carbonato de potasio (0.71 g, 5.2 mmol) y tetraquiltrifenilfosfina paladio (0) (0.15 g, 0.13 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 85°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.62 g, 1.8 mmol, 86%).

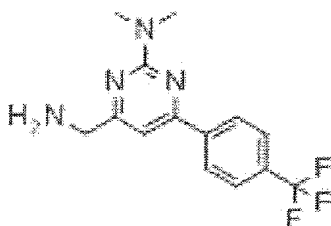
- 30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (dd, J = 2.8, 2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2.8, 2.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.8, 2.3 Hz, 1H), 7.7 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.63 (s, 9H).

(etapa 4) Síntesis de 3-(aminometil)-5-[4-(trifluorometil)-fenil]benzoato de terc-butilo (D-58)

- 35 A una solución del compuesto (0.45 g, 1.3 mmol) obtenido en la etapa 3 en metanol (200 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (0.50 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/ metanol) para dar el compuesto del título (0.24 g, 0.69 mmol, 53%).

MS (ESI) m/z 352 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 4H), 7.86-7.84 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).

Ejemplo de Referencia D-59: Síntesis de hidrocloreto de 4-(aminometil)-N,N-dimetil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina (D-59)

(etapa 1) Síntesis de N-[[2-bencilsulfonyl-6-4- (trifluoro-metil)fenil]pirimidin-4-il]metil]carbamato de terc-butilo

- 5 A una solución del compuesto (1.08 g, 2.27 mmol) obtenido en la etapa del Ejemplo 311, etapa 1 en diclorometano (20 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1.56 g, 9.08 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (1.01 g, 1.99 mmol, 88%).

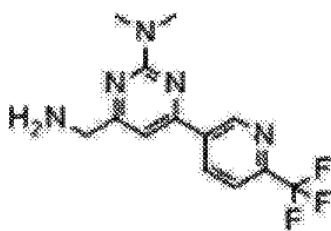
10 MS (ESI) m/z 508 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de hidrocloreto de 4-(aminometil)-N,N-dimetil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina (D-59)

- 15 A una solución del compuesto (152 mg, 0.30 mmol) obtenido en la etapa 1 en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadió 2 mol/L de dimetilamina (solución de tetrahidrofurano, 0.30 mL, 0.60 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió 4 mol/L de ácido clorhídrico (solución de 1,4-dioxano, 2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (96 mg, 0.2 mmol, 96%).

MS (ESI) m/z 297 (M+H)⁺

- 20 Ejemplo de Referencia D-60: Síntesis de 4-(aminometil)-N,N-dimetil-6-[6-trifluorometil]-3-piridil]piridil]pirimidin-2-amina (D-60)



(etapa 1) Síntesis de 4,6-dicloro-N,N-dimetil-pirimidin-2- amina

- 25 Una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (16 g, 87 mmol) en acetonitrilo (280 mL) se enfrió a -15°C, se añadió lentamente 2 mol/L de dimetilamina (solución de tetrahidrofurano, 92 mL, 0.18 mol), y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4.2 g, 22 mmol, 25%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 3.18 (s, 6H).

(etapa 2) Síntesis de 4-cloro-N,N-dimetil-6-[6- (trifluoro-metil)-3-piridil]pirimidin-2-amina

- 30 Al compuesto (2.0 g, 10 mmol) obtenido en la etapa 1 y ácido 6-trifluorometil-3-piridinborónico (2.0 g, 10 mmol) se añadieron solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL), y la mezcla se agitó. A la mezcla de reacción se añadió tetraquiltrifenil-fosfinapaladio (0) (0.60 g, 0.52 mmol), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1.2 g, 4.0 mmol, 38%).
- 35

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.44-8.48 (d, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.27 (s, 6H)

(etapa 3) Síntesis de 2-(dimetilamino)-5-[6-trifluorometil-3-piridil]pirimidin-4-carbonitrilo

5 A una solución del compuesto (1.2 g, 4.0 mmol) obtenido en la etapa 2 en sulfóxido de dimetilo (26 mL) se añadió una solución de cianuro de sodio (0.24 g, 4.8 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (44 mg, 0.40 mmol) en agua (8 mL). Después de la agitación a 60°C durante 9 h, la mezcla de reacción se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.0 g, 3.4 mmol, 86%).

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (br s, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.21 (s, 6H).

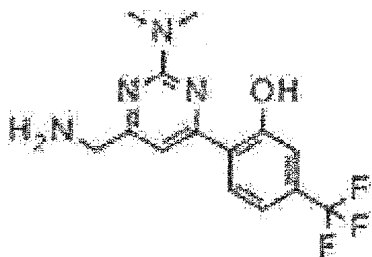
(etapa 4) Síntesis de 4-(aminometil)-N,N-dimetil-6-[6- (trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-2-amina (D-60)

15 A una solución del compuesto (0.64 g, 2.2 mmol) obtenido en la etapa 3 en ácido acético (100 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (0.30 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, diclorometano se añadió al filtrado y la mezcla se lavó con solución de carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (30 mL). Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (0.65 g, 3.0 mmol) y trietilamina (1.0 mL, 7.2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título como una forma protegida. A la forma protegida obtenida se añadió 4 mol/L de ácido clorhídrico (solución de diclorometano, 150 mL) y la mezcla se agitó durante 20 min, y se concentró bajo presión reducida para dar el hidrocloreto 2 del compuesto del título (0.42 g, 1.1 mmol), 53%).

MS (ESI) m/z 298 (M+H)⁺

¹H MMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 5.79 (br s, 2H), 4.11-4.15 (m, 2H), 3.26 (s, 6H).

25 Ejemplo de Referencia D-61: Síntesis de 2-[6-(aminometil)-2- (dimetilamino)pirimidin-4-il]-5-(trifluorometil)fenol (D-61)



(etapa 1) Síntesis de 4-cloro-6-[2-metoxi-4- (trifluoro-metil)fenil]-N,N-dimetil-pirimidin-2-amina

30 A 4,6-dicloro-N,N-dimetil-pirimidin-2-amina (2.0 g, 10 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia D-60, etapa 1, ácido [2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]borónico (2.3 g, 10 mmol) se añadieron solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL). A la mezcla de reacción se añadió tetraquiltrifenilfosfinapaladio (0) (0.60 g, 0.52 mmol), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2.6 g, 7.8 mmol, 76%).

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.23 (s, 6H)

(etapa 2) Síntesis de 4-cloro-6-[2-hidroxi-4- (trifluorometil)-fenil]-N,N-dimetil-pirimidin-2-amina

40 Una solución del compuesto (0.30 g, 0.91 mmol) obtenido en la etapa 1 en diclorometano (20 mL) se enfrió a -78°C, y se añadió 1 mol/L de tribromuro de boro (solución de diclorometano, 9.1 mL, 9.1 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con una solución de carbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.25 g, 0.73 mmol, 86%).

45

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.26 (br s, 6H).

(etapa 3) Síntesis de 2-(dimetilamino)-6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-carbonitrilo

A una solución del compuesto (0.80 g, 2.5 mmol) obtenido en la etapa 2 en sulfóxido de dimetilo (40 mL) se añadió una solución de cianuro de sodio (0.74 g, 15 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0.28 g, 2.5 mmol) en agua (8 mL). Después de la agitación a 27°C durante 16 h, la mezcla de reacción se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.35 g, 1.1 mmol, 45%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.72 (s, 1H), 7.8-7.85 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 6H).

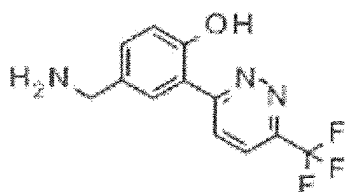
(etapa 4) Síntesis de 2-[6-(aminometil)-2-dimetilamino]-pirimidin-4-il]-5-(trifluorometil)fenol (D-61)

A una solución del compuesto (0.47 g, 1.5 mmol) obtenido en la etapa 5 en ácido acético (100 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (0.25 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se añadió diclorometano al filtrado y la mezcla se lavó con solución de carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (30 mL). Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (0.52 g, 2.4 mmol) y trietilamina (0.70 mL, 5.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título como una forma protegida. A la forma protegida obtenida se añadió 4 mol/L de ácido clorhídrico (solución de diclorometano, 150 mL) y la mezcla se agitó durante 2.5 h, y se concentró bajo presión reducida para dar el hidrocloreto 2 del compuesto del título (0.32 g, 0.84 mmol, 55%).

MS (ESI) m/z 313 (M+H)⁺

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (br s, 3H), 8.14-8.17 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 4.10 a 4.16 (m, 2H), 3.21 (s, 6H).

Ejemplo de Referencia D-62: Síntesis de 4-(aminometil)-2-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenol (D-62)



(etapa 1) Síntesis de ácido 5-ciano-2-metoxifenilborónico

A una solución de 3-bromo-4-metoxibenzonitrilo (15 g, 71 mmol) y borato de trisopropilo (27 g, 0.14 mol) en tetrahidrofurano (250 mL) se añadió 2.5 mol/L de solución de n-butil-litio (43 mL, 0.11 mol) a -78°C y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución de ácido fosfórico acuoso al 7% (150 mL), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de la división, la capa orgánica se diluyó con diclorometano y se extrajo con solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% (300 mL). La capa acuosa se lavó con éter dietílico, y se ajustó a pH 2.5 con solución de ácido fosfórico acuoso al 85%. El material insoluble se recolectó por filtración, se lavó con agua y se post-secó para dar el compuesto del título (9.5 g, 54 mmol, 76%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).

(etapa 2) Síntesis de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina

A 6-(trifluorometil)piridazin-3-ol (3.0 g, 18 mmol) se añadió oxicloruro de fósforo (18 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron diclorometano y hielo, y la mezcla se agitó durante 30 min, y se añadió solución de carbonato de potasio acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2.8 g, 15 mmol, 85%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

(etapa 3) Síntesis de 4-metoxi-3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]benzonitrilo

Al compuesto (2.0 g, 11 mmol) obtenido en la etapa 1, el compuesto (1.9 g, 10 mmol) obtenido en la etapa 2 y carbonato de sodio (2.2 g, 20 mmol) se añadieron N,N-dimetilformamida (40 mL) y agua (10 mL). A la mezcla de reacción se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropaldio II (0.37 g, 0.50 mmol), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2.5 h. El material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.4 g, 5.0 mmol, 50%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

(etapa 3) Síntesis de N-[[4-metoxi-3-[6-(trifluorometil)-piridazin-3-il]fenil]metil]carbamato

El compuesto (1.6 g, 5.7 mmol) obtenido en la etapa 2 se disolvió por adición de 2 mol/L de amoníaco (solución de metanol, 100 mL), se añadió níquel Raney (0.80 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió por adición de diclorometano (20 mL). A la solución de reacción se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1.9 g, 8.7 mmol) y trietilamina (2.4 mL, 17 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.3 g, 3.3 mmol, 58%).

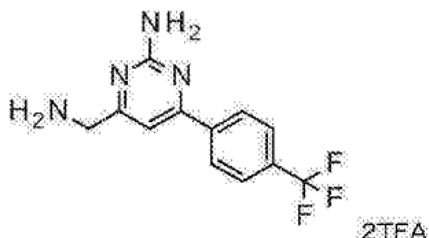
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.7 9 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.36-4.34 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

(etapa 4) Síntesis de 4-(aminometil)-2-[6-(trifluorometil)-piridazin-3-il]fenol (D-62)

A una solución del compuesto (1.1 g, 2.9 mmol) obtenido en la etapa 3 en diclorometano (15 mL) se añadió 1 mol/L de tribromuro de boro (solución de diclorometano, 57 mL, 57 mmol) a -78°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadió metanol (30 mL), y la mezcla se ajustó a pH 7-8 con solución de carbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió por adición de diclorometano (20 mL). Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (0.68 g, 3.1 mmol) y trietilamina (1.1 mL, 8.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título como una forma protegida (0.60 g). A una solución de la forma protegida obtenida (0.60 g) en diclorometano (50 mL) se añadió 2 mol/L de ácido clorhídrico (solución de diclorometano, 200 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h, y se concentró bajo presión reducida para dar hidrocloreuro del compuesto del título (0.50 g, 1.6 mmol, 57%).

MS (ESI) m/z 270 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.36-8.28 (m, 4H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 2H).

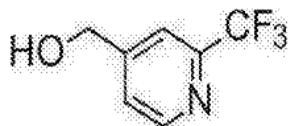
Ejemplo de Referencia D-63: Síntesis de ditrifluoroacetato de 4-(aminometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina (D-63)

A una solución del compuesto (253 mg, 0.50 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia D-59, etapa 1, en N,N-dimetilformamida (4 mL) se añadió 4-metoxibencilamina (0.50 mL, 3.6 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a 100°C durante 10 min usando un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió ácido trifluoroacético (7 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión

reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (54 mg, 0.11 mmol, 22%).

MS (ESI) m/z 269 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia E-1: Síntesis de [2-(trifluorometil)-4-piridil]metanol (E-1)



5

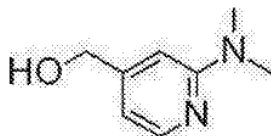
Una solución de ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico (10.0g, 52.4 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) se enfrió a 0°C, se añadió 1 mol/L de solución de borano-tetrahidrofurano (105 mL, 105 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 75°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se separó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (5.60 g, 31.6 mmol, 60%).

10

MS (ESI) m/z 178 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (a, J = 4.8 Hz, 1H), 5.62 (br-s, 1H), 4.66 (s, 2H),

15 Ejemplo de Referencia E-2: Síntesis de [2-(dimetilamino)-4-piridil]metanol (E-2)



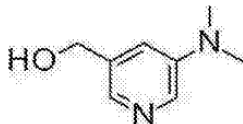
A una solución de (2-cloro-4-piridil)metanol (1.0 g, 7.0 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 2 mol/L de solución de dimetilamina-tetrahidrofurano (20 mL, 40 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento en un autoclave bajo una atmósfera de nitrógeno a 200°C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.27 g, 1.7 mmol, 25%).

20

MS (ESI) m/z 153 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.09 (s, 6H).

25 Ejemplo de Referencia E-3: Síntesis de [5-(dimetilamino)-3-piridilamino]-3-piridil]metanol (E-3)

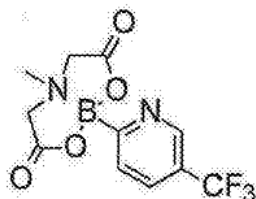


Éster metílico del ácido 5-(dimetilamino)piridin-3-carboxílico (0.10 g, 0.56 mmol) se disolvió por adición de tetrahidrofurano (5.6 mL), y se añadió 2 mol/L de borohidruro de litio (solución de tetrahidrofurano, 2 mL, 4 mmol) a 0°C. Después de la agitación durante 2 h, la mezcla se calentó a 23°C y además se agitó durante la noche. Se añadió lentamente 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se separó por filtración, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un producto crudo.

30

MS (ESI) m/z 153 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia E-4: Síntesis de 6-metil-2-[5-trifluorometil]-2-piridil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (E-4)



A 2-bromo-5-trifluorometilpiridina {1.19 g, 34.4 mmol} y boronato de triisopropilo (9.6 mL, 40 mmol) se añadió tetrahidrofurano (100 mL), y la mezcla se enfrió a -78°C , y se añadió 2.5 mol/L de n-butil-litio (solución de hexano, 13.8 mL, 34.4 mmol) gota a gota. Después de la agitación a -78°C durante 1 h, la mezcla se calentó a 23°C y además se agitó durante 3 h. Una solución de ácido N-metiliminodiacético (8.61 g, 58.5 mmol) en sulfóxido de dimetilo (63 mL) se preparó separadamente y se colocó en un matraz de tres cuellos equipado con un embudo de goteo y un aparato de destilación, y el matraz se calentó hasta que la velocidad interior alcanzó 115°C . La mezcla de reacción más temprana se colocó en un embudo de gotero y se añadió gota a gota durante aproximadamente 1 h mientras que controla la velocidad de adición tal que la temperatura interior sería $110\text{--}120^{\circ}\text{C}$. En este caso, se evaporó fácilmente tetrahidrofurano. Después de la terminación de la adición gota a gota, la temperatura se disminuyó a 50°C , y se evaporó sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida (250 mTorr). El resto se lavó con éter dietílico y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3.43 g, 11.4 mmol, 33%).

MS (ESI) m/z 303 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.0 (s, 3H).

Ejemplo 1: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[(4-cianofenil)metoxi]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (1)

A una solución de C-1 (40 mg, 0.10 mmol), 4- hidroxibenzonitrilo (20 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (1.5 mL) se añadieron trifenilfosfina (52 mg, 0.20 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0.039 mL, 0.20 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (40 mg, 0.077 mmol, 77%).

MS (ESI) m/z 516 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89-7.80 (d, 3H), 7.75 (dt, J = 8.5, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 8.2, 1.4, 1.3 Hz, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.37-4.20 (m, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H).

Los Ejemplos 2 a 36 descritos en la Tabla 20 se sintetizaron usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 1.

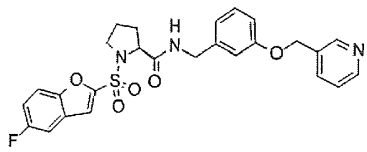
[Tabla 20-1]

Ej. n°.	estructura	nombre del compuesto
1		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[(4-cianofenil)metoxi]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
2		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[(3-cianofenil)metoxi]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
3		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-(3-piridilmetoxi)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

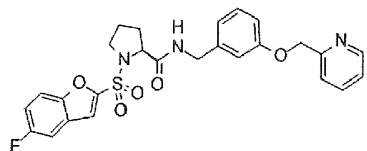
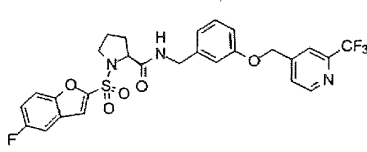
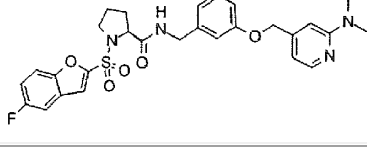
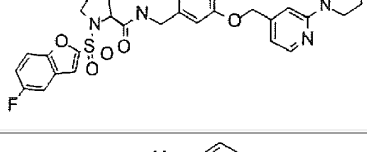
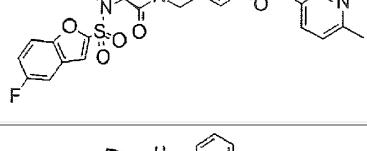
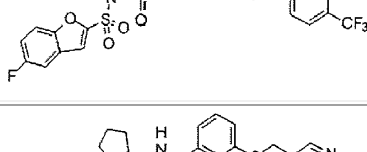
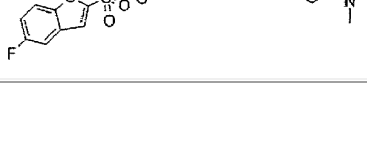
Ej. nº.	estructura	nombre del compuesto
4		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-(2-furilmetoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
5		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-(2-tienilmetoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
6		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-(3-tienilmetoxi)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
7		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[2-(trifluorometil)-4-piridil]metoxi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 20-2]

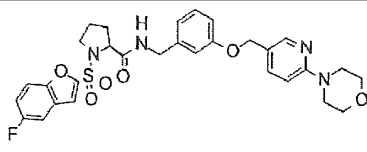
8		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metoxi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
9		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]metoxi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
10		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[(5-cloro-3-piridil)metoxi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
11		(2S)-N-[[3-[(4-cianofenil)metoxi]fenil]-metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida
12		(2S)-N-[[3-[[3-(dimetilamino)fenil]metoxi]-fenil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida
13		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-(4-piridilmetoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida

14		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-(3-piridilmetoksi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
----	---	---

[Tabla 20-3]

15		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-(2-piridilmetoksi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
16		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-[[2-(trifluorometil)-4-piridil]metoksi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
17		(2S)-N-[[3-[[2-(dimetilamino)-4-piridil]metoksi]fenil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida
18		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-[(2-morfolino-4-piridil]metoksi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
19		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-[(6-metil-3-piridil]metoksi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
20		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metoksi]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
21		(2S)-N-[[3-[[6-(dimetilamino)-3-piridil]metoksi]fenil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida

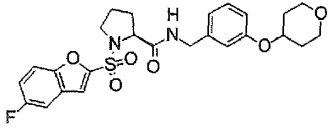
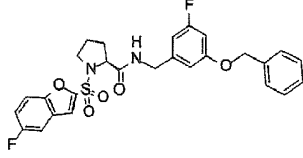
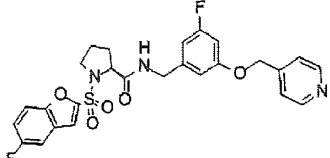
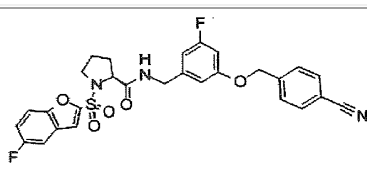
[Tabla 20-4]

22		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-[(6-morfolino-3-piridil]metoksi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
----	---	---

23		(2S)-N-[[3-[[5-(dimetilamino)-3-piridil]metoxi]fenil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida
24		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-[(4-metil-2,3-dihidropirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)metoxi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
25		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]metoxi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
26		(2S)-N-[[3-[[6-(dimetilamino)-2-piridil]metoxi]fenil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida
27		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-[[3-(morfolinometil)fenil]metoxi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
28		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-[[3-(2-morfolinoetoxi)fenil]metoxi]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 20-5]

29		2-[3-[[[(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil]pirrolidina-2-carbonil]amino]metil]fenoxi]-2-fenilacetato de metilo
30		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
31		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-(tetrahidropiran-3-ilmetoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
32		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida

33		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[(3-tetrahydropiran-4-iloxyfenil)metil]pirrolidina-2-carboxamida
34		(2S)-N-[(3-benciloxy-5-fluorofenil)metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida
35		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-fluoro-5-(4-piridilmetoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
36		(2S)-N-[[3-[(4-cianofenil)metoxi]-5-fluorofenil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo 37: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-1-ilsulfonyl)-N-[(3-benciloxifenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida (37)

5 A B-1 (2.00 g, 6.76 mmol), D-1 (1.69 g, 6.76 mmol), hidrocloreuro de WSC (1.43 g, 7.44 mmol) y 1-hidroxi-azabenzotriazol (0.92 g, 6.76 mmol) se añadieron diclorometano (35 mL) y trietilamina (1.23 mL, 9.80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (2.25 g, 4.597 mmol, 69%).

MS (ESI) m/z 491 (M+H)⁺

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 7.9, 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz), 7.47-7.28 (m, 6H), 7.23 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (1H), 6.91 - 6.33 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.38 - 4.20 (m, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 3H) 1.70-1.57 (m, 1H).

15 Ejemplo 84: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N- [[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida (84)

20 A B-1 (30 mg, 0.10 mmol), D-16 (25 mg, 0.10 mmol), hidrocloreuro de WSC (38 mg, 0.20 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (27 mg, 0.20 mmol) se añadieron diclorometano (1 mL) y trietilamina (42 µL, 0.30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 1.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (34 mg, 0.064 mmol, 64%).

MS (ESI) m/z 531 (M+H)⁺

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 6.2, 5.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (ddd, J = 7.8, 1.3, 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.8, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 17.3, 6.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 17.3, 5.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.10-1.87 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H).

Ejemplo 104: Síntesis de (2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonylamino)-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-propanamida (104)

30 A B-15 (16 mg, 0.059 mmol), D-16 (15 mg, 0.059 mmol), hidrocloreuro WSC (14 mg, 0.071 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (8 mg, 0.06 mmol) se añadieron diclorometano (2 mL) y trietilamina (0.012 mL, 0.089 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo,

conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (19 mg, 0.030 mmol, 51%).

MS (ESI) m/z 505 (M+H)⁺

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.89 (d, (J = 7.8 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 6.0, 5.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 7.9, 1.3, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 3.5, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 7.9, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 17.2, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 17.2, 6.0 Hz, 1H), 4.10 (dq, J = 17.1 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 109: Síntesis de (2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]propanamida (109)

- 10 A B-16 (20 mg, 0.070 mmol), D-16 (18 mg, 0.070 mmol), hidrocloreto de WSC (16 mg, 0.084 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (9 mg, 0.07 mmol) se añadieron diclorometano (2 mL) y trietilamina (0.015 mL, 0.11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (28 mg, 0.043 mmol, 62%).

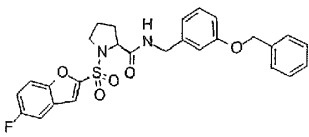
MS (ESI) m/z 523 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.99 - 7.89 (m, 3H), 7.70 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.34 (ddd, J = 9.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 4.11 (dq, J = 7.8, 7.1 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

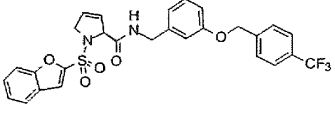
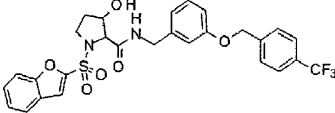
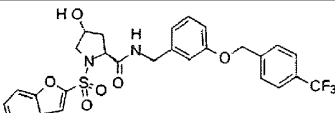
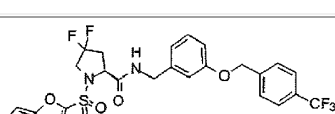
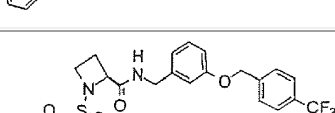
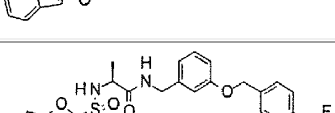
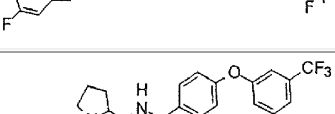
- 20 Los Ejemplos 38 a 74, los Ejemplos 76 a 80, el Ejemplo 84, los Ejemplos 86 a 103, los Ejemplos 105 a 108 y los Ejemplos 110 a 111 descritos en la Tabla 21 se sintetizaron usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 37.

[Tabla 21-1]

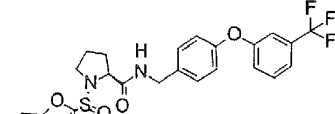
Ej. n°	Estructura	Nombre del compuesto
37		(2S)-1-(benzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[(3-benzyloxyphenyl)methyl]-pyrrolidine-2-carboxamide
38		(2S)-1-(benzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
39		(2S)-1-(7-fluorobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
40		(2S)-1-(6-fluorobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
41		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
42		(2S)-1-(4-fluorobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide

Ej. n°	Estructura	Nombre del compuesto
43		(2S)-N-[(3-benciloxifenil)metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 21-2]

44		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-fenil]metil]-2,5-dihidropirrol-2-carboxamida
45		(2S,3S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-3-hidroxi-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
46		(2S,4R)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-4-hidroxi-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
47		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-4,4-difluoro-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
48		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-fenil]metil]azetidina-2-carboxamida
49		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-fenil]metil]propanamida
50		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 21-3]

51		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-metil]pirrolidina-2-carboxamida
----	---	---

52		(2S)-1-(benzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
53		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
54		(2S)-1-(benzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-[[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]oxy]phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
55		(2S)-1-(benzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[4-[[2-(trifluoromethyl)-4-pyridyl]oxy]phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
56		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[4-[[2-(trifluoromethyl)-4-pyridyl]oxy]phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
57		(2S)-1-(benzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[(3-benzylsulfanylphenyl)methyl]pyrrolidine-2-carboxamide

[Tabla 21-4]

58		(2S)-1-(benzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[4-(benzyloxy)phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
59		(2S)-1-(benzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[(3-fluorophenyl)methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
60		(2S)-1-(benzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[(3-chlorophenyl)methyl]pyrrolidine-2-carboxamide

61		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
62		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
63		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
64		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 21-5]

65		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
66		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
67		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
68		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(2,4-difluoro-3-metoxifenil)metil]pirrolidina-2-carboxamida
69		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-fluoro-4-trifluorometoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida

70		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
71		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 21-6]

72		(2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonylamino)-N-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-propanamida
73		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-propanamida
74		(2S)-N-(benzofuran-5-ilmetil)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida
76		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[(4-fenilfenil)metil]pirrolidina-2-carboxamida
77		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[(3-fenilfenil)metil]pirrolidina-2-carboxamida
78		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[(2-fenilfenil)metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 21-7]

79		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
80		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
84		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 21-8]

86		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
87		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
88		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
89		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
90		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
92		(2S)-1-(4-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 21-9]

93		(2S,3S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-3-hidroxi-N-[[3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
94		(2S,3S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-3-hidroxi-N-[[3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
95		(2S,3S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-3-hidroxi-N-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
96		(2S)-N-[[3-[2-(dimetilamino)-4-piridil]fenil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida
97		(2S)-1-(4-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
98		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]-2,5-dihidropirrol-2-carboxamida
99		(2S)-4,4-difluoro-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 21-10]

100		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]azetidina-2-carboxamida
101		(2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonilamino)-N-[[3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]propanamida

102		(2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonilamino)-N-[[3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]propanamida
103		(2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonilamino)-N-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]propanamida
104		(2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonilamino)-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]propanamida
105		(2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonilamino)-N-[[4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]propanamida
106		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]propanamida

[Tabla 21-11]

107		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]propanamida
108		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]propanamida
109		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]propanamida
110		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]propanamida
111		(2S)-1-(5-metilbenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo 112: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(2-fenil-4-piridil)metil]pirrolidin-2-carboxamida (112)

- 5 A C-4 (30 mg, 0.072 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (17 mg, 0.14 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II) (5 mg, 0.007 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (1 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio

acuoso (1 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió acetonitrilo (2 mL), la capa orgánica se tomó, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (40 mg, 0.069 mmol, 96%).

5 MS (ESI) m/z 462 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (dd, J = 5.9, 5.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (ddd, J = 8.0, 1.4, 1.4 Hz, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.60-7.33 (m, 6H), 4.52 (dd, J = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 16.7, 5.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.06 - 1.83 (m, 3H), 1.71-1.60 (m, 1H).

10 Ejemplo 117: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(4-cianofenil)-4-piridil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (117)

A C-4 (42 mg, 0.10 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (29 mg, 0.20 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (7.3 mg, 0.010 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (1 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (1 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (38 mg, 0.069 mmol, 96%).

MS (ESI) m/z 487 (M+H)⁺

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (dd, J = 6.2, 5.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 3H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.5 (ddd, J = 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 16.5, 6.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 16.5, 5.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 1H).

Ejemplo 123: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (123)

25 A C-4 (21 mg, 0.050 mmol), ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilfenilborónico (21 mg, 0.10 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (4 mg, 0.005 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (0.7 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (0.7 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 120°C durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido trifluoroacético, y se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (24 mg, 0.036 mmol, 72%).

MS (ESI) m/z 546 (M+H)⁺

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.67 (brs, 1H), 8.93 (dd, J = 6.3, 5.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 4.54 (dd, J = 16.7, 6.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 2.07 - 1.85 (m, 3H), 1.72-1.61 (m, 1H).

Ejemplo 124: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (124)

40 A C-4 (42 mg, 0.10 mmol), ácido [6-(trifluorometil-3-piridil]borónico (33 mg, 0.20 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (7 mg, 0.001 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (1 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (1 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (44 mg, 0.068 mmol, 68%) MS (ESI) m/z 531 (M+H)⁺

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 4.52 (dd, J = 16.6, 6.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H).

Ejemplo 113 a Ejemplo 116, Ejemplo 118 a Ejemplo 122 y Ejemplo 125 a Ejemplo 175 descritos en la Tabla 22 se sintetizaron usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 112.

[Tabla 22-1]

Ej. n°	Estructura	Nombre del compuesto
112		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(2-fenil-4-piridil)metil]pirrolidina-2-carboxamida
113		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(3-fluorofenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
114		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(4-fluorofenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
115		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
116		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
117		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(4-cianofenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
118		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(3-cianofenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 22-2]

119		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
120		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(2-hidroxifenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
121		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

122		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[2-((4,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
123		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[2-([2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
124		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[2-([6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
125		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[2-([6-(dimetilamino)-3-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 22-3]

126		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[2-((2-benciloxi-4-ciano-fenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
127		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[2-([2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
128		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[2-([4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
129		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[2-([4-(trifluorometoxi)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
130		(2S)-N-[[2-([4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida
131		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[2-([4-metoxifenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

132		(2S)-N-[[2-(4-cianofenil)-4-piridil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida
-----	--	--

[Tabla 22-4]

133		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
134		(2S)-N-[[2-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-4-piridil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida
135		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[2-(2-hidroxifenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
136		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[2-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
137		(2S)-N-[[2-(4,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4-piridil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida
138		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
139		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 22-5]

140		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
-----	--	---

141		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
142		(2S)-N-[[5-(4-cianofenil)-3-piridil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida
143		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[6-(2-hidroxifenil)-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
144		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
145		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
146		(2S)-N-[[6-(4-cianofenil)-2-piridil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 22-6]

147		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
148		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
149		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
150		(2S)-N-[[4-(4-cianofenil)-2-piridil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida

151		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[4-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]-2-pyridyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
152		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[4-(5-cyano-2-pyridyl)-2-pyridyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide
153		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-pyridyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide

[Tabla 22-7]

154		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[4-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
155		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-(4-fluorofenil)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
156		(2S)-N-[[3-(4-clorofenil)fenil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida
157		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-[4-(trifluorometil)fenil]-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
158		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
159		(2S)-N-[[3-[6-(dimetilamino)-3-piridil]fenil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida
160		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-(6-pirrolidin-1-il-3-piridil)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 22-8]

161		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-(6-morfolino-3-piridil)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
162		5-[3-[[[(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl]pirrolidina-2-carbonil]amino]metil]fenil]-N-metil-piridina-2-carboxamida
163		(2S)-N-[[3-(5-ciano-3-piridil)fenil]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida
164		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
165		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
166		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[4-[3-(trifluorometil)fenil]-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
167		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[4-[2-(trifluorometil)fenil]-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 22-9]

168		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[4-(4-fluorofenil)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
169		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[4-(3-fluorofenil)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida

170		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-(4-cianofenil)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
171		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-(3-cianofenil)fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
172		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[5-[6-(dimetilamino)-3-piridil]-2-fluorofenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
173		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-2-fluorofenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
174		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-2-fluorofenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
175		N-[5-[3-[[[(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)pirrolidina-2-carbonil]amino]metil]-4-fluoro-fenil]-2-piridil]-N-metilcarbamato de terc-butilo

Ejemplo 176: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N- [[2-(1H-indol-2-il)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (176)

5 A C-4 (21 mg, 0.050mmol), ácido N-Boc-indol-2-borónico (26 mg, 0.10 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno dicloropaladio (II) (4 mg, 0.005 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (0.8 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuosa (0.8 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió ácido trifluoroacético (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (agua -acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%), para trifluoroacetato del compuesto del título (19 mg, 0.031 mmol, 61%)

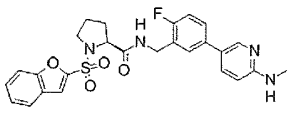
MS (ESI) m/z 501 (M+H)⁺

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.26 a 7.20 (m, 1H), 7.16 a 7.8 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 4.52-4.33 (m, 3H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 3H), 1.73-1.62 (m, 1H).

El Ejemplo 177 descrito en la Tabla 23 se sintetizó usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 176.

[Tabla 23]

Ejemplo nº	Estructura	Nombre del compuesto
176		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(1H-indol-2-il)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo n°	Estructura	Nombre del compuesto
177		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-fluoro-5-[6-(metilamino)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

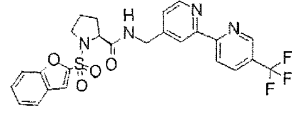
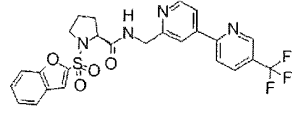
Ejemplo 178: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-4-piridil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (178)

- 5 A C-5 (42 mg, 0.10 mmol), E-4 (30 mg, 0.10 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1.4 mg, 0.0015 mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (2.9 mg, 0.006 mmol), acetato de cobre (9.1 mg, 0.05 mmol), carbonato de potasio (69 mg, 0.5 mmol) se añadieron N,N-dimetilformamida (0.8 mL) y 2-propanol (0.2 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 130°C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título
- 10 (15 mg, 0.028 mmol, 28%). MS (ESI) m/z 531 (M+H)⁺

Ejemplo 179: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (179)

- 15 A C-9 42 mg, 0.10 mmol), E-4 (30 mg, 0.10 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1.4 mg, 0.0015 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (2.9 mg, 0.006 mmol), acetato de cobre (9.1 mg, 0.03 mmol), carbonato de potasio (69 mg, 0.5 mmol) se añadieron N,N-dimetilformamida (0.8 mL) y 2-propanol (0.2 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 130°C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título
- 20 (10 mg, 0.019 mmol, 19%).
- MS (ESI) m/z 531 (M+H)⁺
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 6.1, 5.9 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.6, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.7, 7.4, 0.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 16.3, 5.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.03 - 1.38 (m, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 1H).
- 25

[Tabla 24]

Ejemplo n°	Estructura	Nombre del compuesto
178		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
179		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo 180: Síntesis de (2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonilamino)-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]propanamida (180)

- 30 (etapa 1) Síntesis de 2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)-fenil]piridin-4-carbonitrilo
- A 2-cloro-4-cianopiridina (69 mg, 0.50 mmol), ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilfenilborónico (0.10 g, 0.50 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (37 mg, 0.050 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (1 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (1 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 120°C durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido trifluoroacético (0.2 mL), y se vertió mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (66 mg, 0.25 mmol, 50%).
- 35

MS (ESI) m/z 265 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de 2-[4-(aminometil)-2-piridil]-5- (trifluorometil)fenol

El compuesto (66 mg, 0.25 mmol) obtenido en la etapa 1 se disolvió en etanol (10 mL), y la mezcla se redujo usando un aparato de Hidrogenación de Flujo (cubo H, fabricado por ThalesNano Nanotechnology) bajo las condiciones de Pd al 10%/C (30 mm), 65°C, 50 bar, gasto de flujo 1 mL/min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (45 mg, 0.17 mmol, 67%).

MS (ESI) m/z 269 (M+H)⁺

(etapa 3) Síntesis de (2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonilamino)-N- [[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]-propanamida (180)

Utilizando el compuesto obtenido en la etapa 2 en lugar de D-1, y por una operación similar a la del Ejemplo 37, se obtuvo trifluoroacetato del compuesto del título (rendimiento de 60%).

MS (ESI) m/z 520 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.47 (s, 1H), 8.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 6.0, 5.9 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 8.21-8.15 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.9, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 16.6, 6.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 4.07 (dq, J = 7.9, 7.1 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

El Ejemplo 181 descrito en la Tabla 25 se sintetizó usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 180.

[Tabla 25]

Ejemplo nº	Estructura	Nombre del compuesto
180		(2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonilamino)-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]propanamida
181		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]propanamida

Ejemplo 182: Síntesis de (2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonilamino)-N-[[3-[(4-cianofenil)metoxi]fenil]metil]-propanamida (182)

A una solución de N-[(3-hidroxifenil)metil]carbamato de terc-butilo (50 mg, 0.22 mmol), 4-hidroxibenzonitrilo (45 mg, 0.34 mmol) en diclorometano se añadieron trifenilfosfina (117 mg, 0.44 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0.088 mL, 0.44 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se neutralizó con 2 mol/L de solución de hidróxido de sodio acuoso. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó para dar 4-[[3-(aminometil)fenoxi]metil]benzonitrilo como un producto crudo (0.22 g).

Al 4-[[3-(aminometil)fenoxi]metil]benzonitrilo obtenido como un producto crudo (0.11 g), B-15 (27 mg, 0.10 mmol), hidrocloreto de WSC (23 mg, 0.12 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (14 mg, 0.10 mmol) se añadieron diclorometano (2 mL) y trietilamina (0.021 mL 15 0.15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (49 mg, 0.10 mmol, 100%).

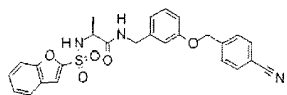
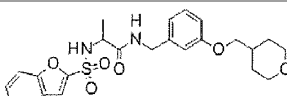
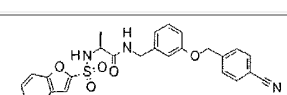
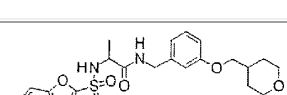
MS (ESI) m/z 490 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H),

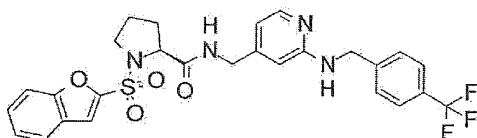
7.49 (d, J 0.9 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 7.9, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J= 7.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.77 - 6.71 (m 1H), 5.19 (s, 2H), 4.11 (d, J= 5.9 Hz, 2H), 4.02 (dq, J= 8.3, 7.0 Hz, 1H), 1.18 (d, J= 7.0 Hz, 3H).

Los Ejemplos 183 a 185 descritos en la Tabla 26 se sintetizaron usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 182.

[Tabla 26]

Ejemplo nº	Estructura	Nombre del compuesto
182		(2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonilamino)-N-[[3-[(4-cianofenil)metoxi]fenil]metil]propanamida
183		(2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonilamino)-N-[[3-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)fenil]metil]propanamida
184		(2S)-N-[[3-[(4-cianofenil)metoxi]fenil]metil]-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]propanamida
185		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[3-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)fenil]metil]propanamida

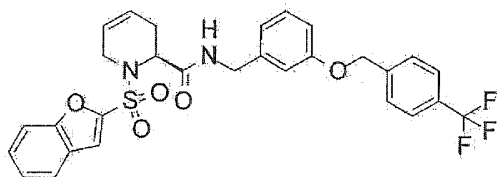
Ejemplo 186: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[[4-(trifluorometil)fenil]metilamino]-4-piridil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (186)



A tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (5.5 mg, 0.0060 mmol) y (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (7.4 mg, 0.012 mmol) se añadió tolueno (2 mL), y se sopló gas de argón contra la mezcla durante 20 min. Se añadieron C-4 (50 mg, 0.12 mmol), 4-(trifluorometil)bencilamina (0.324 mL, 0.24 mmol) y terc-butóxido de sodio (22 mg, 0.23 mmol) y se selló el tubo, y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (2.6 mg, 0.0039 mmol, 3%).

MS (ESI) m/z 559 (M+H)⁺

Ejemplo 187: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]fenil]metil]-3,6-dihidro-2H-piridin-2-carboxamida (187)



(etapa 1) Síntesis de hidrocloreto de (2S)-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]-metoxi]fenil]metil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2-carboxamida

Se añadió diclorometano (2 mL) para suspender ácido (S)-N-Boc-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridincarboxílico (0.10 g, 0.4

mmol), D-2 (0.15 g, 0.46 mmol), hidrocloreto de WSC (0.10 g, mmol) y se añadieron 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (60 mg, 0.44 mmol), trietilamina (0.092 mL, 0.66 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con 0.5 mol/L de solución de ácido clorhídrico acuoso, carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió 4 mol/L de solución de ácido clorhídrico/1,4-dioxano (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.19 g, 0.44 mmol, 99%).

MS (ESI) m/z 391 (M+H)⁺

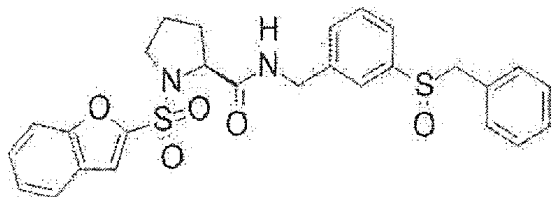
(etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]fenil]metil]-3,6-dihidro-2H-piridin-2-carboxamida (187)

Al compuesto (40 mg, 0.094 mmol) obtenido en la etapa 1 y cloruro de benzofuran-2-ilsulfonilo (22 mg, 0.11 mmol) se añadieron acetonitrilo (1 mL) y trietilamina (0.033 mL, 0.23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (27 mg, 0.047 mmol, 50%).

MS (ESI) m/z 571 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.70 - 7.57 (m, 4H), 7.50 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.74 - 5.61 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.75 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.23 - 3.98 (m, 4H), 2.47 - 2.29 (m, 2H).

Ejemplo 188: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(3-bencilsulfanilfenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida (188)

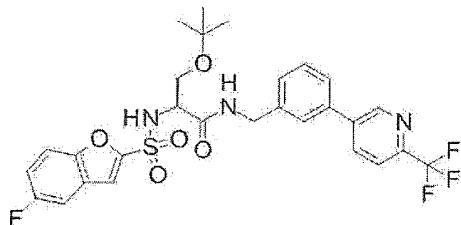


A una solución de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(3-bencilsulfanilfenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida (57) (16 mg, 0.032 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (7.6 mg, 0.044 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (9.6 mg, 0.018 mmol, 57%).

MS (ESI) m/z 523 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (ddd, J = 6.2, 6.0, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.61 - 7.33 (m, 6H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 2H), 4.31 (ddd, J = 8.2, 3.8, 2.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 12.7, 1.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 10.1, 7.0, 5.3 Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 1H).

Ejemplo 189: Síntesis de (2S)-3-terc-butoxi-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[3-[6-trifluorometil-3-piridil]fenil]metil]propanamida (189)



(etapa 1) Síntesis de ácido (2S)-3-terc-butoxi-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]propanoico

A A-3 (0.23 g, 1.0 mmol) e hidrocloreto de éster metílico de O-terc-butyl-L-serina (0.21 g, 1.0 mmol) se añadieron acetonitrilo (5 mL) y trietilamina (0.30 mL, 2.2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se filtró. El disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadieron tetrahidrofurano (5 mL), metanol (0.5 mL) y 1 mol/L de solución de

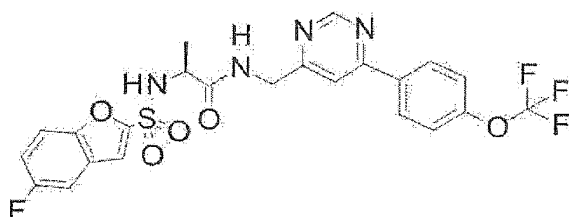
hidróxido de sodio acuoso (1.2 mL, 1.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió 2 mol/L de solución de hidróxido de sodio acuoso (0.5 mL) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/L de solución de ácido clorhídrico acuoso (4 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se filtró. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.30 g, 0.84 mmol, 84%). MS (ESI) m/z 360 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de (2S)-3-terc-butoxi-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[3-[6-trifluorometil-3-piridil]fenil]-metil]propanamida (189)

Utilizando el compuesto obtenido en la etapa 1 y D-9 en lugar de B-1 y D-1, y por una operación similar a la del Ejemplo 37, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 31%).

MS (ESI) m/z 594 (M+H)⁺

Ejemplo 190: Síntesis de (2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]propanamida (190)

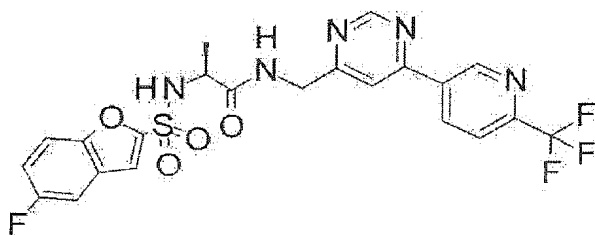


A B-16 (29 mg, 1.10 mmol), D-38 (31 mg, 0.10 mmol), hidrocloreto de WSC (38 mg, 0.20 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (27 mg, 0.20 mmol) se añadieron trietilamina (42 μ L, 1.31 mmol) y diclorometano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (45 mg, 0.084 mmol, 84%).

MS (ESI) m/z 539 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.94 (brs, 1H), 8.73 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31-8.24 (m, 2H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.34 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

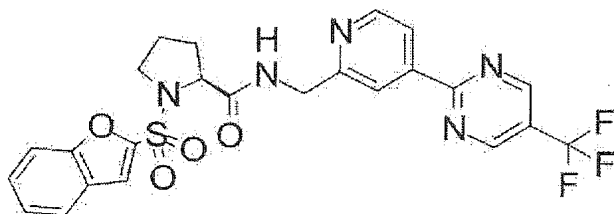
Ejemplo 191: Síntesis de (2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-pirimidin-4-il]metil]propanamida (191)



A B-16 (29 mg, 0.10 mmol), D-40 (29 mg, 0.10 mmol), hidrocloreto de WSC (38 mg, 0.20 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (27 mg, 0.20 mmol) se añadieron trietilamina (42 μ L, 0.30 mmol) y diclorometano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (22 mg, 0.042 mmol, 42%).

MS (ESI) m/z 324 (M+H)⁺

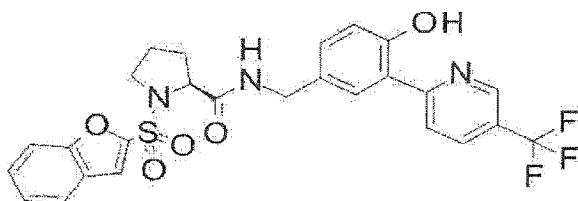
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.83-8.73 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 9.1 4.0 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.34 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.46-4.30 (m, 2H), 4.17-4.6 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 192: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-piridil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (192)

A B-1 (30 mg, 0.10 mmol), D-33 (29 mg, 0.10 mmol), hidrocloreuro de WSC (27 mg, 0.12 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (14 mg, 0.10 mmol) se añadieron trietilamina (21 μ L, 0.15 mmol) y diclorometano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (36 mg, 0.056 mmol, 56%).

MS (ESI) m/z 532 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.27 (brs, 1H), 8.20 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.8, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 1H).

Ejemplo 193: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (193)

A B-1 (30 mg, 0.10 mmol), D-48 (31 mg, 0.10 mmol), hidrocloreuro de WSC (27 mg, 0.12 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (14 mg, 0.10 mmol) se añadieron trietilamina (21 μ L, 0.15 mmol) y diclorometano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (37 mg, 0.068 mmol, 68%).

MS (ESI) m/z 546 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38-8.35 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.55 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41-4.24 (m, 3H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.69-1.59 (m, 1H).

Los Ejemplos 194 a 276 descritos en la Tabla 27 se sintetizaron usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 37.

[Tabla 27-1]

Ejemplo n°	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
194		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]-metil]pirrolidina-2-carboxamida
195		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]-metil]pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
196		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
197		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida
198		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(4-clorofenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
199		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
200		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 27-2]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
201		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
202		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
203		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
204		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
205		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
206		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
207		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 27-3]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
208		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-piridazin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
209		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]piridazin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
210		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[5-[4-(trifluorometil)fenil]-piridazin-3-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
211		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]piridazin-3-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
212		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]piridazin-3-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
213		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il]fenil]-metil]pirrolidina-2-carboxamida
214		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-pirazin-2-il]fenil]-metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 27-4]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
215		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[5-hidroxi-4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil] pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
216		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[1-[3-cloro-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]ciclopropil]-pirrolidina-2-carboxamida
217		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[1-[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]ciclopropil]-pirrolidina-2-carboxamida
218		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[1-[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]ciclopropil]-pirrolidina-2-carboxamida
219		(2S)-1-(7-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
220		(2S)-1-(6-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
221		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 27-5]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
222		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
223		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
224		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
225		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]-2,5-dihidropirrol-2-carboxamida
226		(2S,3S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-3-hidroxi-N-[[6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
227		(2S,3S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-3-hidroxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
228		(2S,3S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-3-hidroxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 27-6]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
229		(2S)-4,4-difluoro-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
230		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]azetidina-2-carboxamida
231		(2S)-2-(benzofuran-2-ilsulfonylamino)-N-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-pirimidin-4-il]metil]propanamida
232		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]metil]propanamida
233		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[3-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]propanamida
234		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]propanamida
235		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenil]metil]propanamida

[Tabla 27-7]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
236		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]propanamida
237		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-4-piridil]metil]propanamida
238		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]propanamida
239		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]metil]propanamida
240		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]propanamida
241		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]propanamida
242		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-piridil]metil]propanamida

[Tabla 27-8]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
243		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2-piridil]metil]propanamida
244		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[4-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]-2-piridil]metil]propanamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
245		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-piridil]metil]propanamida
246		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-3-piridil]metil]propanamida
247		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirimidin-4-il]metil]propanamida
248		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metil]propanamida
249		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-piridazin-4-il]metil]propanamida

[Tabla 27-9]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
250		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[5-[4-(trifluorometil)fenil]-piridazin-3-il]metil]propanamida
251		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]piridazin-3-il]metil]propanamida
252		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-fenil]metil]propanamida
253		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]fenil]metil]propanamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
254		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]propanamida
255		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[5-hidroxi-4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]propanamida
256		(2S,4R)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-4-hidroxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 27-10]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
257		(1R,4S,5S)-3-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida
258		(1R,3S,5R)-4-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]-4-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida
259		(1S,3S,5S)-4-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]-4-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida
260		(2S,4S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-4-fenil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
261		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]piperidina-2-carboxamida
262		(1S,2S,4R)-3-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]-3-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida
263		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]-3,6-dihidro-2H-piridina-2-carboxamida

[Tabla 27-11]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
264		(rac)-2-(5-fluorobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridil]-2-pyridil]metil]isoindolina-1-carboxamida
265		(2S)-1-(4-clorofuro[3,2-c]piridin-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
266		(2S)-N-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida
267		(2S)-N-[(3-benciloxifenil)metil]-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida
268		(2S)-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonyl-N-[[4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
269		(2S)-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonyl-N-[[3-[4-(trifluorometil)fenoxi]-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
270		(2S)-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonyl-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 27-12]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
271		(2S)-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonyl-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
272		(2S)-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
273		(2S)-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonyl-N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

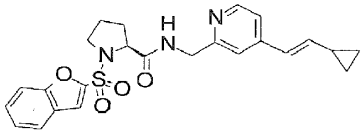
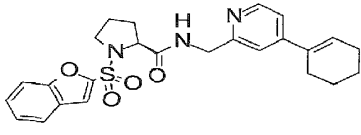
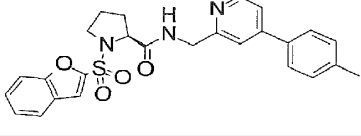
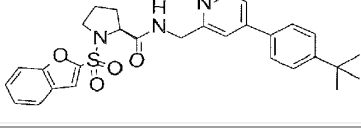
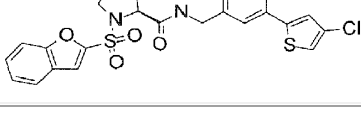
Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
274		(2S)-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonil-N-[[3-[[2-(trifluorometil)-4-piridil]metoxi]fenil]-metil]pirrolidina-2-carboxamida
275		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-2-propinilamino]-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]propanamida
276		N-[2-[4-[[[(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)pirrolidina-2-carbonil]amino]metil]-2-piridil]fenil]carbamato de terc-butilo

Los Ejemplos 277 a 286 descritos en la Tabla 28 se sintetizaron usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y por una operación similar a la del Ejemplo 112.

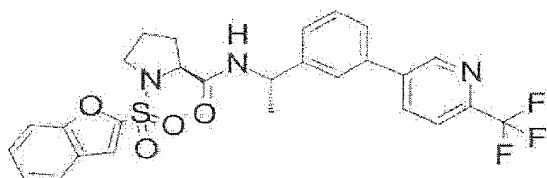
[Tabla 28-1]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
277		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(4-cloro-2-tienil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
278		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(4-methylsulfanilfenil)-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
279		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
280		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[4-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
281		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-(4-cianofenil)-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 28-2]

Ejemplo n°	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
282		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-[(E)-2-ciclopropilvinil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
283		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-(ciclohexen-1-il)-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
284		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-(p-tolil)-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
285		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-(4-terc-butilfenil)-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
286		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-(4-cloro-2-tienil)-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo 287: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(1S)-1-[3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (287)



5

(etapa 1) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(1S)-1-(3-bromofenil)etil]pirrolidin-2-carboxamida

10 A B-1 (30 mg, 0.10 mmol), (1S)-1-(3-bromofenil)-etilamina (0.015 mL, 0.10 mmol), hidrocloreto de WSC (27 mg, 0.12 mmol) y 2-hidroxi-7-azabenzotriazol (14 mg, 0.15 mmol) se añadió diclorometano (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió al añadir carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (42 mg, 0.088 mmol, 88%).

MS (ESI) m/z 477 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(1S)-1-[3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (287)

15 Utilizando el compuesto obtenido en la etapa 1 y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico en lugar de C-4 y ácido fenilborónico, y por una operación similar a la del Ejemplo 112, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 57%).

MS (ESI) m/z 544 (M+H)⁺

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.8, 1.4, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.8, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 7.6, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 7.6

Hz, 1H), 7.47 -7.40 (m, 2H), 5.04 (dq, J= 8.2, 7.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J= 8.3, 30 3.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 1.98 - 1.76 (m, 3H, 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.46 (d, J= 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 288: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (288)

5 (etapa 1) Síntesis de 4-[2-benciloxi-4-(trifluorometil)fenil]-6-cianopirimidina

A ácido 2-benciloxi-4-trifluorometilfenilborónico (0.25 g, 0.84 mmol), 4,6-dicloropirimidina (0.13 g, 0.84 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaldio (II) (62 mg, 0.084 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (5 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (5 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadieron sulfóxido de dimetilo (2 mL), agua (0.6 mL), cianuro de sodio (0.12 g, 2.5 mmol) y 1,8-diazabicyclo[2.2.2]octano (19 mg, 0.17 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.18 g, 0.52 mmol, 61%).

MS (ESI) m/z 356 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (288)

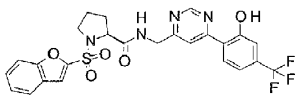
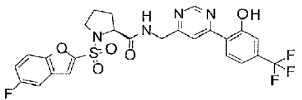
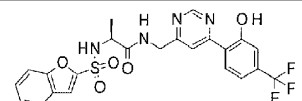
El compuesto (50 mg, 0.14 nmol) obtenido en la etapa 1 se disolvió al añadir etanol (2 mL) y tetrahidrofurano (1 mL). Se añadió paladio al 10%/carbono (15 mg), y la mezcla se agitó a presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron B-1 (47 mg, 0.16 mmol, hidrocloreuro de WSC (37 mg, 0.19 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (22 mg, 2.16 mmol) y diclorometano (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (41 mg, 0.075 mmol, 53%).

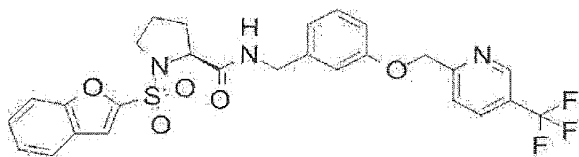
MS (ESI) m/z 547 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.90 (s, 1H), 9.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.57 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.9, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 17.3, 6.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 17.3, 5.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 1H).

Los Ejemplos 289 a 290 descritos en la Tabla 29 se sintetizaron usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y por una operación similar a la del Ejemplo 288.

35 [Tabla 29]

Ejemplo n°	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
288		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
289		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
290		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]propanamida

Ejemplo 291: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[5-(trifluorometil)-2-piridilmetoxi]fenil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (291)

(etapa 1) Síntesis de [5-(trifluorometil)-2-piridil]metanol

- 5 Una solución de ácido 5-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico (0.19 g, 1.0 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió a 0°C, se añadieron trietilamina (0.18 mL, 1.3 mmol) y clorofornio de etilo (0.11 mL, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró, al filtrado se añadieron tetrahidrobórato de sodio (49 mg, 1.3 mmol) y una pieza de hielo, y la mezcla se agitó at durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió solución de hidróxido de sodio acuoso y la mezcla se agitó durante 30 min, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se filtró. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título como un producto crudamente purificado (0.12 g).

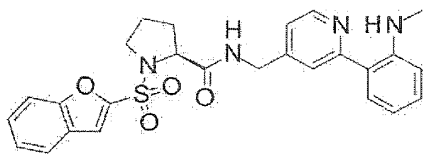
MS (ESI) m/z 178 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metoxi]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (291)

- 15 El producto crudamente purificado (20 mg) obtenido en la etapa 1 y C-1 (40 mg, 0.10 mmol) se disolvió al añadir diclorometano (2 mL). Se añadieron trifenilfosfina (39 mg, 0.15 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0.032 mL, 0.15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (11 mg, 0.019 mmol, 19%).

MS (ESI) m/z 560 (M+H)⁺

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (brs, 1H), 8.65 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 3H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.37 - 4.22 (m, 3H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H).

Ejemplo 292: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[2-(metilamino)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (292)

(etapa 1) Síntesis de (2S)-N-[[2-(2-aminofenil)-4-piridil]-metil]-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-carboxamida

- 30 A C-4 (84 mg, 0.20 mmol), ácido [2-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]borónico (47 mg, 0.20 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno dicloropaladio (II) (15 mg, 0.020 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (1.4 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (1.4 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando a reactor de microondas a 100°C durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido trifluoroacético, se vertió mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (1 mL), se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se concentró bajo presión reducida para dar trifluoroaceato del compuesto del título (42 mg, 0.088 mmol, 44%).

MS (ESI) m/z 477 (M+H)⁺

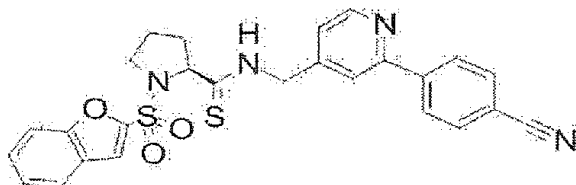
- 40 (etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[2-(metilamino)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (292)

A una solución del compuesto (15 mg, 0.031 mmol) obtenido en la etapa 1 en acetonitrilo (1 mL) se añadieron carbonato de potasio (4.3 mg, 0.031 mmol) y yoduro de metilo (0.014 mL, 0.031 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida

y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (2.5 mg, 0.0041 mmol, 13%).

MS (ESI) m/z 431 (M+H)⁺

5 Ejemplo 293: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)[[2-(4-cianofenil)-4-piridil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (293)

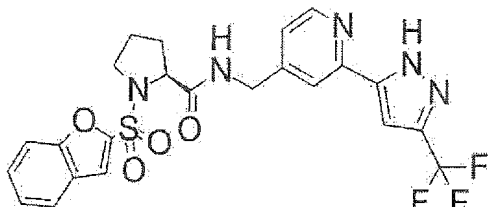


10 A (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(4-cianofenil)-4-piridil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (117) (50 mg, 0.10 mmol) y reactivo de Lawesson (50 mg, 0.12 mmol) se añadió tetrahidrofurano (2 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (4.3 mg, 0.0070 mmol, 7.0%).

MS (ESI) m/z 503 (M+H)⁺

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSC-d₆) δ 10.75 (dd, J = 6.5, 5.9 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.03 - 7.94 (3H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (d, J = Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 16.0, 6.5 Hz, 1H) 4.89-4.78 (m, 2H), 3.95 - 3.33 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 1.93 - 1.51 (m, 4H).

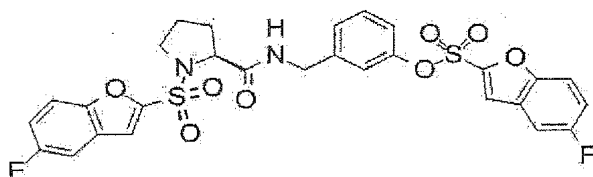
Ejemplo 294: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)[[2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-4-piridil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (294)



20 A C-4 (42 mg, 0.10 mmol), ácido [2-tetrahidropiran-2-il-5- (trifluorometil)pirazol-3-il]borónico (53 mg, 0.20 mmol) fosfato de potasio (64 mg, 0.30 mmol) y tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0) (5.7 mg, 0.005 mmol) se añadió tolueno (3 mL). La mezcla se agitó sucesivamente con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 20 min, 130°C durante 10 min, y 130°C durante 30 min, y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano). Al compuesto obtenido se añadieron diclorometano (2 mL) y ácido trifluoroacético (0.10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron agua y acetonitrilo y la mezcla se secó por congelación para dar trifluoroacetato del compuesto del título (5.0 mg, 0.0078 mmol, 3%).

MS (ESI) m/z 520 (M+H)⁺

30 Ejemplo 295: Síntesis de éster [3-[[[(2S)-1-(5-fluorobenzo-furan-2-il)sulfonil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-fenílico] del ácido 5-fluorobenzofuran-2-sulfónico (295)



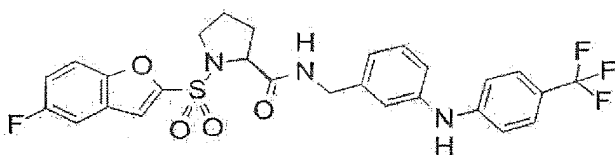
35 A una solución de C-2 (21 mg, 0.050 mmol) se añadieron A-3 (14 mg, 0.060 mmol) y trietilamina (0.010 mL, 0.075 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-

acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (23 mg, 0.045 mmol, 90%).

MS (ESI) m/z 617 (M+H)⁺

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (dd, J = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.8 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.52 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 9.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.3, 1.4, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 16.95 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 15.7, 6.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 2H), 3.57 (ddd, J = 9.5, 6.8, 4.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 3H), 1.69-1.57 (m, 1H).

10 Ejemplo 296: Síntesis de (2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-[4-(trifluorometil)anilina]fenil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (296)

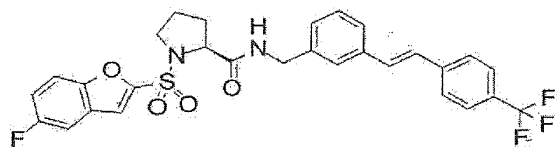


15 A C-10 (47 mg, 0.089 mmol) se añadió 4-aminobenzotrifluoruro (0.017 mL, 0.13 mmol), tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2.0 mg, 0.0022 mmol) diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (4.2 mg, 0.0089 mmol) y terc-butóxido de sodio (0.17 g, 0.18 mmol) se añadió tolueno (1.0 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla de se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (26 mg, 0.047 mmol, 53%).

MS (ESI) m/z 562 (M+H)⁺

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.95 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.19 (m, 3H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 1H).

25 Ejemplo 297: Síntesis de (2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil]fenil]-metil]pirrolidin-2-carboxamida (297)



30 A C-10 (86 mg, 0.16 mmol) y 4-(trifluorometil)estireno (56 mg, 0.33 mmol), acetato de paladio (II) (3.7 mg, 0.016 mmol), trifenilfosfina (3.6 mg, 0.033 mmol) y trietilamina (0.11 mL, 0.82 mmol) se añadió N,N-dimetilformamida (1.6 mL) y la mezcla se agitó 100°C durante 24 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (18 mg, 0.031 mmol, 19%).

MS (ESI) m/z 573 (M+H)⁺

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (dd, J = 6.2, 6.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 1H).

Ejemplo 298: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-il)sulfonil-N-[[3-[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (298)

40 (etapa 1) Síntesis de 3-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-benzonitrilo

A alcohol 3-cianobencílico (0.050 mL, 0.45 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (0.13 mL, 0.63 mmol), trifenilfosfina (0.18 g, 0.68 mmol), 4-hidroxibenzotrifluoruro (0.088 g, 0.54 mmol) se añadió tetrahidrofurano (4.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión

reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (53 mg, 0.19 mmol, 42%).

MS (ESI) m/z 278 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (298)

El compuesto (53 mg, 0.19 mmol) obtenido en la etapa 1 se disolvió al añadir tetrahidrofurano (1.9 mL), se añadió 0.95 mol/L de borano (solución de tetrahidrofurano, 0.30 mL, 0.29 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico hasta que la mezcla alcanzó el pH 1 y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió 1 mol/L de solución de hidróxido de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido, B-1 (56 mg, 0.19 mmol), trietilamina (0.040 mL, 0.29 mmol), hidrocloreto de WSC (55 mg, 0.29 mmol) y 1-hidroxi-azabenzotriazol (13 mg, 0.095 mmol) se añadió diclorometano (1.9 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (34 mg, 0.060 mmol, 32%).

MS (ESI) m/z 559 (M+H)⁺

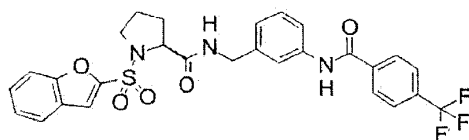
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.7, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.37 (dd, J = 15.4, 6.1 Hz, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 3H), 1.69-1.55 (m, 1H).

El Ejemplo 299 descrito en la Tabla 30 se sintetizó usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 298.

[Tabla 30]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
298		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
299		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil]fenil]metil]-pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo 300: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[4-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (300)



A 3-aminobenzonitrilo (0.050 g, 0.42 mmol) y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo (0.075 g, 0.51 mmol) y trietilamina (0.083 mL, 0.64 mmol) se añadió diclorometano (4.2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió al añadir ácido acético (2.1 mL) y metanol (2.1 mL), se añadió paladio al 10%/carbono (25 mg), y la mezcla se agitó a presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido (0.34 g) y B-1 (76 mg, 0.26 mmol), trietilamina (0.054 mL, 0.39 mmol), hidrocloreto de WSC (74 mg, 0.39 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (18 mg, 0.13 mmol) se añadió N,N-dimetilformamida (2.6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 1.1%) para dar el compuesto del título

(0.13 g, 0.23 mmol, 55%).

MS (ESI) m/z 5-2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (ddd, J = 8.0, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.72 (m, 1H), 7.71 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).

Los Ejemplos 301 a 306 descritos en la Tabla 31 se sintetizaron usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 37.

[Tabla 31]

Ejemplo n°	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
301		(2S)-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonilamino)-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]propanamida
302		(2S)-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonilamino)-N-[[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]propanamida
303		(2S)-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonilamino)-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]propanamida
304		(2S)-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonilamino)-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]propanamida
305		(2S)-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonilamino)-N-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]propanamida
306		(2S)-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonil-N-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo 307: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-fluoro-3-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (307)

(etapa 1) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-bromo-4-fluoro-fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

A B-1 (0.30 g, 1.0 mmol), 3-bromo-4-fluorobencilamina (0.24 g, 1.0 mmol), hidrocloreto de WSC (0.38 g, 2.0 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0.27 g, 2.0 mmol) se añadieron diclorometano (10 mL) y trietilamina (0.54 mL, 3.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió al añadir diclorometano y carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título como un producto crudamente purificado (0.54 g).

MS (ESI) m/z 481 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-fluoro-3-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (307)

Al producto crudamente purificado (48 mg) obtenido en la etapa 1, ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (19 mg, 0.10

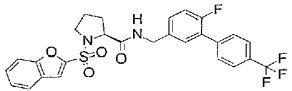
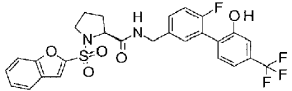
mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaldio (II) (7.3 mg, 0.010 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (0.7 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (0.7 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido trifluoroacético, y se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (21 mg, 0.039 mmol, 39%).

MS (ESI) m/z 547 (M+H)⁺

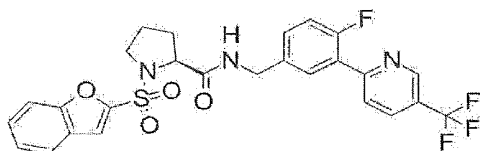
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 3H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 4.41 (dd, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 1.93 - 1.82, (m, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H).

El Ejemplo 303 descrito en la Tabla 32 se sintetizó usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 307.

[Tabla 32]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
307		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-fluoro-3-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
308		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-fluoro-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

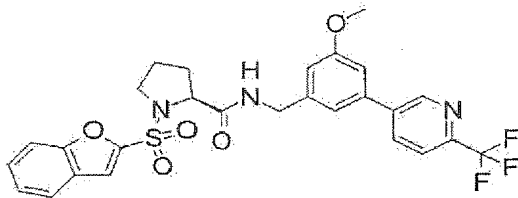
Ejemplo 309: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (309)



Utilizando el compuesto obtenido en la etapa Ejemplo 307, etapa 1, en lugar de C-5, y por una operación similar a la del Ejemplo 178, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 3%).

MS (ESI) m/z 548 (M+H)⁺

Ejemplo 310: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-metoxi-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (310)



(etapa 1) Síntesis de 3-metoxi-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]benzonitrilo

A 3-bromo-5-metoxibenzonitrilo (0.11 g, 0.50 mmol), ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (95 mg, 0.50 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaldio (II) (37 mg, 0.050 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (5 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (5 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido

trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (84 mg, 0.030 mmol, 61%).

MS (ESI) m/z 279 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de [3-metoxi-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metilamina

- 5 A una solución del compuesto (0.28 g, 1.0 mmol) obtenido en la etapa 1 en ácido acético (5 mL) se añadió paladio al 10%/carbono (240 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (0.10 g, 0.26 mmol, 26%).

MS (ESI) m/z 283 (M+H)⁺

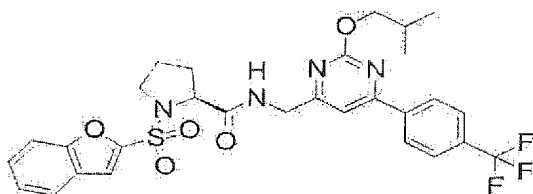
- 10 (etapa 3) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-metoxi-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (310)

Utilizando el compuesto obtenido en la etapa 2 en lugar de D-1, y por una operación similar a la del Ejemplo 37, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 16%).

MS (ESI) m/z 560 (M+H)⁺

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 6.3, 5.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.5, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 1.7, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.2, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.2, 1.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 15.7, 6.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 1H).

- 20 Ejemplo 311: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-isobutoxi-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida (311)



(etapa 1) Síntesis de N-[[2-bencilsulfanil-6-[4-(trifluoro-metil)fenil]pirimidin-4-il]metil]carbamato de terc-butilo

- 25 A una solución de N-prop-2-inil carbamato de terc-butilo (5.0 g, 32 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadieron cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo (4.3 mL, 29 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.25 g, 0.36 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.25 g, 1.3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió trietilamina (5.5 mL, 39 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Utilizando una cantidad pequeña de gel de sílice, el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (300 mL), y se añadieron hidrocloreto de S-bencilisotiourea (7.5 g, 37 mmol) y carbonato de potasio (6.0 g, 43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche, se añadió diclorometano y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4.0 g, 3.4 mmol, 26%).

MS (ESI) m/z 476 (M+H)⁺

- 35 (etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-bencilsulfanil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida

- 40 Al compuesto (0.43 g, 1.0 mmol) obtenido en la etapa 1 se añadió 4 mol/L de ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano, 5 mL, 20 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron B-1 (0.30 g, 1.0 mmol), hidrocloreto de WSC (0.29 g, 1.5 mmol) y 1-hidrox-7-azabenzotriazol (0.14 g, 1.0 mmol), diclorometano (5 mL) y trietilamina (0.20 mL, 1.4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (0.13 g, 0.20 mmol, 20%).

MS (ESI) m/z 653 (M+H)⁺

(etapa 3) (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-bencil-sulfonil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-pirrolidin-2-carboxamida

A una solución del compuesto (0.16 g, 0.25 mmol) obtenido en la etapa 2 en diclorometano (2 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (3.42 g, 2.5 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/L de solución de hidróxido de sodio acuoso, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.15 g, 0.23 mmol, 92%).

MS (ESI) m/z 685 (M+H)⁺

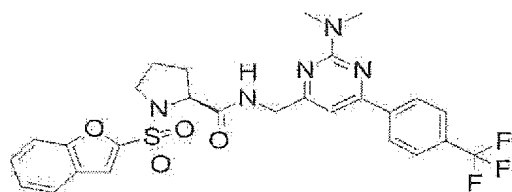
(etapa 4) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-isobutoxi-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (311)

A 2-metil-1-propanol (0.20 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 4.8 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Una solución del compuesto (50 mg, 0.073 mmol) obtenido en la etapa 3 en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió, y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (4.8 mg, 0.008 0 mmol, 11%).

MS (ESI) m/z 603 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (dd, J = 6.2, 5.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (ddd, J = 7.7, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 25 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.7, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 17.3, 6.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 2.5 - 1.88 (m, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

Ejemplo 312: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida (312)

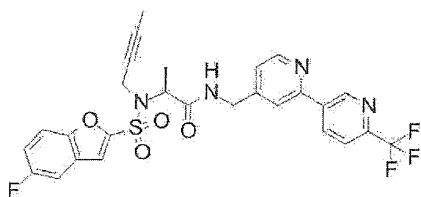


A una solución del compuesto (68 mg, 0.10 mmol) obtenido en el Ejemplo 311, etapa 3 en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió 2 mol/L de dimetilamina (solución de tetrahidrofurano, 0.30 mL, 0.60 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (10 mg, 0.015 mmol, 15%).

MS (ESI) m/z 574 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (dd, J = 6.1, 5.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 - 7.81 (m, 3H), 7.78 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, H), 7.57 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.42 - 4.31, 2H), 4.25 (dd, J = 17.1, 5.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.23 (s, 6H), 2.03 - 1.85 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).

Ejemplo 313: Síntesis de (2S)-2-[[5-fluorobenzofuran-2-il]sulfonil-amino]-N-[[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]propanamida (313)



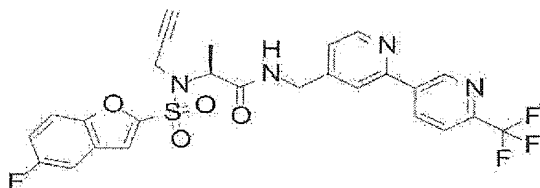
A una solución de (2S)-2-[[5-fluorobenzofuran-2-il]sulfonil-amino]-N-[[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]propanamida (236) (30 mg, 0.058 mmol, carbonato de potasio (24 mg, 0.17 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.6 mL

se añadió 1-bromo-2-butino (7.6 μ L, 0.086 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Utilizando acetonitrilo, el material insoluble se filtró y se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (33 mg, 0.048 mmol, 83%).

5 MS (ESI) m/z 575 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.71 - 8.65 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48 - 1.40 (m, 3H).

10 Ejemplo 314: Síntesis de (2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il(sulfonil-prop-2-inil-amino)-N-[[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]propanamida (314)

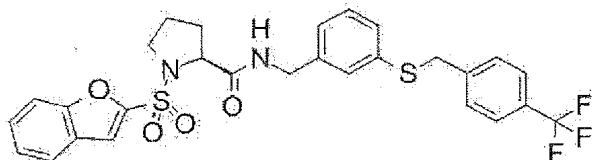


Utilizando bromuro de propargilo en lugar de 1-bromo-2-butino, y por una operación similar a la del Ejemplo 313, se obtuvo trifluoroacetato del compuesto del título (rendimiento de 50%)

15 MS (ESI) m/z 561 (M+H)⁺

¹H MMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 [dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H], 7.65 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 1.53 (d, H = 7.2 Hz, 3H).

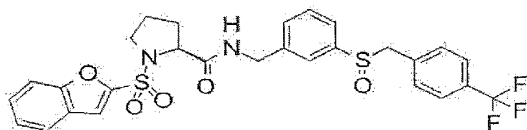
20 Ejemplo 315: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[4-trifluorometil]fenil]metilsulfanil]fenil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (315)



A 3-fluorobenzonitrilo (73 mg, 0.19 mmol) y [4- (trifluorometil)fenil]metanotiol (0.15 g, 0.79 mmol) y terc-butoxido de potasio (0.21 g, 1.8 mmol) se añadió N,N- dimetilformamida (1.6 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió al añadir tetrahidrofurano (3.0 mL), se añadió 0.95 mol/L de solución de borano-tetrahidrofurano (3.2 mL, 3.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 h. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico hasta pH 1 y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió 1 mol/L de solución de hidróxido de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido, B-1 (59 mg, 0.20 mmol), trietilamina (0.17 mL, 1.2 mmol), hidrocloreto de WSC (58 mg, 0.30 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (14 mg, 0.10 mmol) se añadió acetonitrilo (2.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 3.1%) para dar el compuesto del título (48 mg, 0.083 mmol, 14%).

MS (ESI) m/z 575 (M+H)⁺

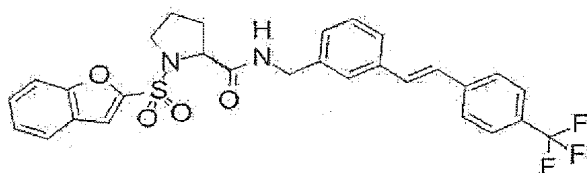
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (dd, J = 6.0, 5.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H) 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.34 (3, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 15.5, 5.9 Hz, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H).

Ejemplo 316: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(trifluorometil)fenil]metilsulfonil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (316)

5 A (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[4-(tri-fluorometil) fenil]metilsulfanil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (315) (43 mg, 0.075 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (30 mg, 0.11 mmol) se añadió diclorometano (1.5 mL) y la mezcla se agitó 0°C durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadieron carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (2.3 mg, 0.0040 mmol, 5%).

MS (ESI) m/z 591 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.35 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.44-4.33 (m, 3H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 12.7, 3.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 1H).

Ejemplo 317: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[(S)-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil]fenil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (317)

(etapa 1) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[(3-yodofenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

20 A B-1 (0.30 g, 1.0 mmol), hidrocloreuro de 3-yodobencilamina (0.33 mg, 1.2 mmol), trietilamina (0.43 mL, 3.1 mmol), hidrocloreuro de WSC (0.29 g, 1.5 mmol) y 1-hidroxi-7- azabenzotriazol (69 mg, 0.51 mmol) se añadió diclorometano (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (0.29 g, 0.56 mmol, 55%).

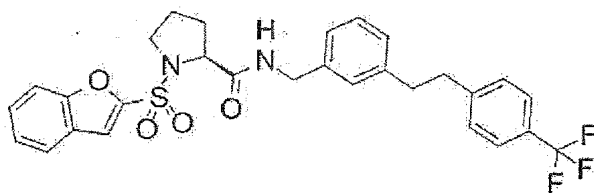
MS (ESI) m/z 511 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[E-2-[4-trifluorometil]fenil]vinil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (317)

30 Al compuesto (96 mg, 0.19 mmol) obtenido en la etapa 1, 4-(trifluorometil)estireno (65 mg, 0.38 mmol), acetato de paladio (II) (4.2 mg, 0.019 mmol), trifetilfosfina (9.9 mg, 0.038 mmol) y trietilamina (0.13 mL, 0.94 mmol) se añadió N,N- dimetilformamida (1.9 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 22 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (30 mg, 0.055 mmol, 29%).

MS (ESI) m/z 555 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.72 (dd, J = 6.1, 6.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 4H), 7.61 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 15.5, 6.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H).

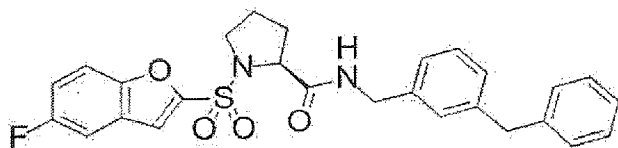
Ejemplo 318: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (318)

(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (317) (25 mg, 0.050 mmol) se disolvió al añadir metanol (1.0 mL), se añadió paladio al 10%/carbono (15 mg), y la mezcla se agitó a presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (20 mg, 0.036 mmol, 72%).

MS (ESI) m/z 557 (M+H)⁺

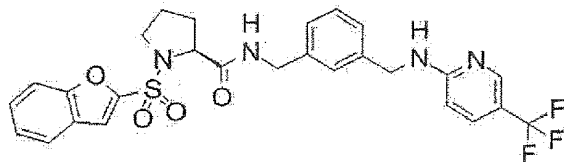
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (dd, J = 6.0, 5.9 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.0, 1.0, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.4, 1.0, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.0 Kz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.10

(dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.1 - 2.93 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 3H), 1.69 - 1.54 (m, 1H).

Ejemplo 319: Síntesis de (2S)-N-[(3-bencilfenil)metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidin-2-carboxamida (319)

A C-10 (37 mg, 0.071 mmol) y 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.22 mL, 0.099 mmol), tetraquil(trifenilfosfina)paladio (O) (8.2 mg, 0.0071 mmol), trifenilfosfina (8.0 mg, 0.0304 mmol), óxido de plata (I) (26 mg, 0.11 mmol) y carbonato de potasio (15 mg, 0.11 mmol) se añadió 1,2-dimetoxietano (1.0 mL) y la mezcla se agitó 80°C durante 22 h. El catalizador se filtró y la mezcla se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (8.8 mg, 0.018 mmol, 25%).

MS (ESI) m/z 493 (M+H)⁺

Ejemplo 320: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]metil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (320)

(etapa 1) Síntesis de 3-[[[5-(trifluorometil)-2-piridil]-amino]metil]benzonitrilo

A alcohol 3-cianobencílico (0.13 g, 0.95 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.088 mL, 1.1 mmol), piridina (0.12 mL, 1.4 mmol) se añadió diclorometano (4.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido, 2-amino-5-(trifluorometil)piridina (0.18 g, 1.1 mmol), yoduro de tetra-n-butilamonio (0.21 g, 0.56 mmol) y carbonato de potasio (0.23 g, 1.7 mmol) se añadió acetonitrilo (5.5 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 21 h. El material insoluble se filtró, se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice gel

(hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (38 mg, 0.014 mmol, 15%).

MS (ESI) m/z 278 (M+H)⁺

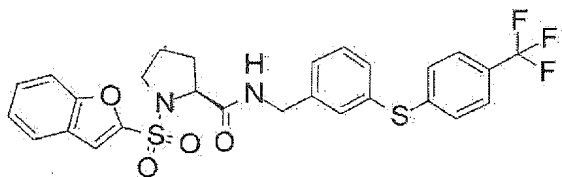
(etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[[[5-trifluorometil]-2-piridil]amino]metil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (320)

- 5 Al hidruro de litio-aluminio (12 mg, 0.28 mmol) se añadieron tetrahidrofurano (1.4 mL) y el compuesto (38 mg, 0.14 mmol) obtenido en la etapa 1, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. A la mezcla de reacción se añadió 1.0 mol/L de solución de hidróxido de sodio acuosa, y el material insoluble se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido, B-1 (41 mg, 0.14 mmol), trietilamina (0.058 mL, 0.41 mmol), hidrocloreto de WSC (40 mg, 0.21 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (9.4 mg, 0.069 mmol) se añadió diclorometano (1.4 mL), y la
- 10 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (12 mg, 0.021 mmol, 15%).

MS (ESI) m/z 559 (M+H)⁺

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 8.28 - 3.26 (m, 1H), 7.87 - 7.30 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.37 - 4.20 (m, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 1H).

- 20 Ejemplo 321: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[4-(trifluorometil)fenil]sulfanilfenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (321)

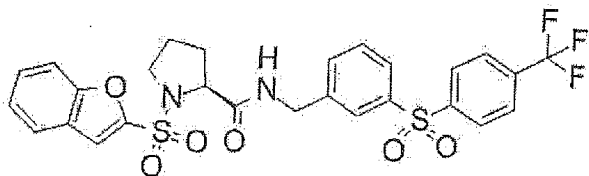


- 25 Al compuesto (0.19 g, 0.37 mmol) obtenido en el Ejemplo 317, etapa 1, 4-(trifluorometil)tiofenol (0.054 mL, 0.41 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (8.5 mg, 0.0093 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (11 mg, 0.019 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.13 mL, 0.74 mmol) se añadió 1,4-dioxano (3.7 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a 80°C durante 12 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (0.13 g, 0.24 mmol, 64%).

MS (ESI) m/z 561 (M+H)⁺

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (dd, J = 6.2, 6.1 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.8, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 4.37 (dd, J = 15.6, 6.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 15.6, 6.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.53 (m, 1H).

- 35 Ejemplo 322: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonilfenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (322)



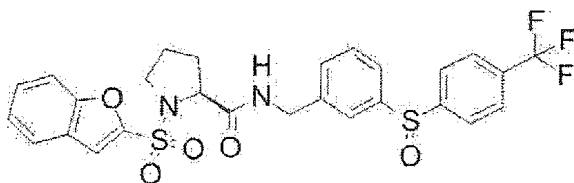
- 40 A (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[4-(tri-fluorometilfenil]sulfanilfenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (321) (0.13 g, 0.24 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (94 mg, 0.35 mmol) se añadió diclorometano (2.4 mL) y la mezcla se agitó 0°C durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadieron carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para

dar el compuesto del título (70 mg, 0.12 mmol, 50%).

MS (ESI) m/z 593 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.83 (ddd, J = 8.0, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.27 (dd, J = 8.4, 3.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.70 - 1.56 (m, 1H).

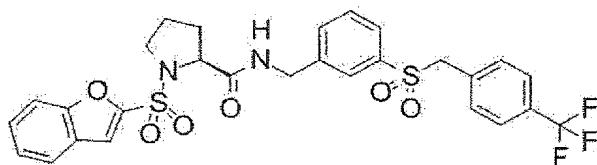
Ejemplo 323: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[4-(trifluorometil)fenil]sulfanilfenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (323)



A (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[4-(trifluorometil)fenil]sulfanilfenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (321) (0.13 g, 0.24 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (94 mg, 0.35 mmol) se añadió diclorometano (2.4 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadieron carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se agitó con diclorometano. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (1.7 mg, 0.0030 mmol, 1%).

MS (ESI) m/z 577 (M+H)⁺

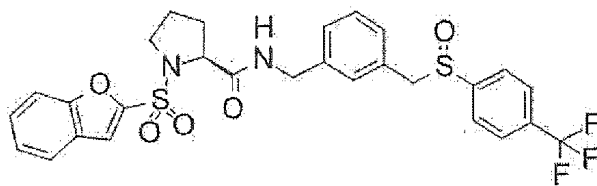
Ejemplo 324: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[4-(trifluorometil)fenil]metilsulfonil]fenil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (324)



A ((2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[4-(trifluorometil)fenil]metilsulfanil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (315) (43 mg, 0.075 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (30 mg, 0.11 mmol) se añadió diclorometano (1.5 mL) y la mezcla se agitó 0°C durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadieron carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (24 mg, 0.040 mmol, 53%).

MS ISI m/z 607 (M+H)⁺

Ejemplo 325: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (325)



A (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[3-[4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (299) (0.10 g, 0.18 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (46 mg, 0.27 mmol) se añadió diclorometano (1.3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadieron carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido

trifluoroacético al 0.1%) para dar el compuesto del título (17 mg, 0.028 mmol, 16%).

MS (ESI) m/z 591 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 4H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (ddt, *J* = 6.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 4.38 – 4.17 (m, 4H), 4.09 (dd, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 1H).

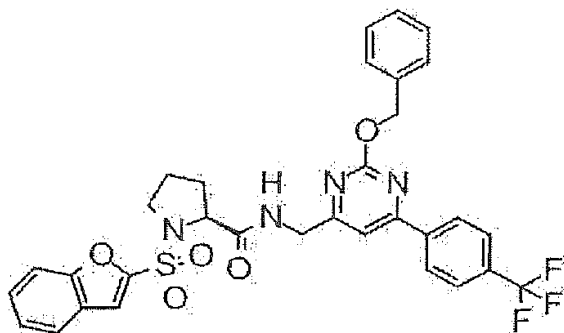
El Ejemplo 326, y los Ejemplos 328 a 330 descritos en la Tabla 33 se sintetizaron al utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 311, etapa 3 y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 312.

10

[Tabla 33]

Ejemplo n°	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
326		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
328		(2S)-N-[[2-(azetidin-1-il)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida
329		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-pirrolidin-1-il-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
330		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-morfolino-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

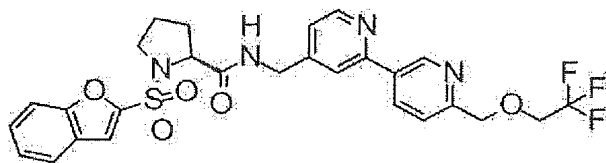
Ejemplo 327: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N- [[2-benciloxi-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (327)



Utilizando alcohol bencilico en lugar de 2-metil-1-propanol, y por una operación similar a la del Ejemplo 311, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (9.9 mg, 0.016 mmol, rendimiento de 16%).

MS (ESI) m/z 637 (M-H)⁺

Ejemplo 331: Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[6-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (331)



(etapa 1) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[6-(hidroximetil)-3-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

A C-4 (82 mg, 0.20 mmol), ácido [6-(hidroximetil)-3-piridil]borónico (30.6 mg, 0.20 mmol) y 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (14 mg, 0.019 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (0.7 mL) y 1 mol/L de solución de carbonato de sodio acuoso (0.7 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento usando un reactor de microondas a 100°C durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido trifluoroacético, y se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%). Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título 42 mg, 0.085 mmol, 43%).

MS (ESI) m/z 493 (M+H)⁺

(etapa 2) Síntesis de (2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[6-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-pirrolidin-2-carboxamida (331)

Al compuesto (38 mg, 0.077 mmol) obtenido en la etapa 1 en solución de tetrahidrofurano (13.3 mL) se añadieron hidruro de sodio (55% aceitoso, 4.0 mg, 0.092 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (13 µL, 0.092 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante unas pocas horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y ácido trifluoroacético, y se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (2.4 mg, 0.0034 mmol, 4.5%).

MS (ESI) m/z 575 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (ddd, J = 7.9, 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 16.6, 6.1 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 16.6, 6.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 1H).

Los Ejemplos 332 a 333 descritos en la Tabla 34 se sintetizaron usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 112.

[Tabla 34]

Ejemplo n°	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
332		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[4-(difluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
333		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-[4-(difluorometil)fenil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Los Ejemplos 334 a 411 descritos en la Tabla 35 se sintetizaron usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del

Ejemplo 37.

[Tabla 35-1]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
334		(2S,4R)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-4-(dimetilamino)-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
335		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]butanamida
336		4-[[[(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)pirrolidina-2-carbonil]amino]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-benzoato de terc-butilo
337		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[4-(dimetilcarbamoil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
338		3-[[[(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)pirrolidina-2-carbonil]amino]metil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-benzoato de terc-butilo
339		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-metil-amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]acetamida
340		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-metil-amino]-2-metil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]propanamida

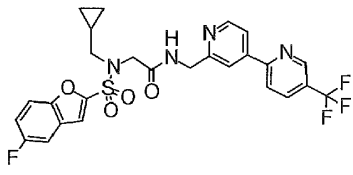
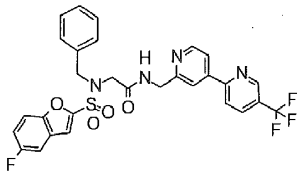
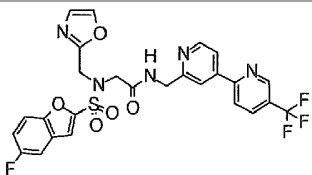
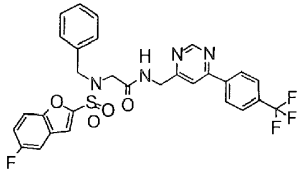
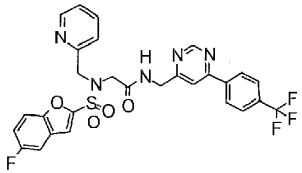
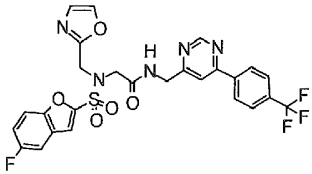
[Tabla 35-2]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
------------	---------------------	----------------------

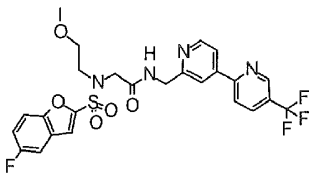
Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
341		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-2-metil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
342		(2R)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-metil-amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]propanamida
343		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]acetamida
344		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-metil-amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-4-il]metil]acetamida
345		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]acetamida
346		(2S)-1-furo[2,3-c]piridin-2-il-sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
347		(2S)-1-furo[2,3-c]piridin-2-il-sulfonyl-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 35-3]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
348		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-isopropil-amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]acetamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
349		2-[ciclopropilmetil-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]acetamida
350		2-[bencil-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]acetamida
351		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-(oxazol-2-ilmetil)amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]acetamida
352		2-[bencil-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]acetamida
353		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-(2-piridilmetil)-amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-4-il]metil]acetamida
354		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-(oxazol-2-ilmetil)amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]acetamida

[Tabla 35-4]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
355		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-(2-metoxietil)amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]acetamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
356		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-(2-isopropoxietil)amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]acetamida
357		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-(2-metoxietil)-amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-4-il]metil]acetamida
358		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-(2-isopropoxietil)amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-4-il]metil]acetamida
359		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-isopropil-amino]-N-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]acetamida
360		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-isopropil-amino]-N-[[6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metil]acetamida
361		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-(pirazin-2-ilmetil)amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]acetamida

[Tabla 35-5]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
362		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-metil-amino]-N-[[6-[4-(trifluorometoxi)-fenil]pirimidin-4-il]metil]acetamida
363		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]-N-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-pirimidin-4-il]metil]acetamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
364		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-isopropil-amino]-N-[[6-[4-(trifluorometoxi)-fenil]pirimidin-4-il]metil]acetamida
365		(2S)-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
366		(2S)-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonylamino)-N-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]propanamida
367		(2S)-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonylamino)-N-[[3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-fenil]metil]propanamida
368		2-[furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonyl(isopropil)amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-4-il]metil]acetamida

[Tabla 35-6]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
369		(2S)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-4-il]metil]-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonylamino)propanamida
370		(2S)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-4-il]metil]-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]propanamida
371		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
372		(2S)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonylamino]propanamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
373		(2S)-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonilamino)-N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-fenil]metil]propanamida
374		2-[furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonil(isopropil)amino]-N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-fenil]metil]acetamida
375		(2S)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]-1-furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonil-pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 35-7]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
376		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
377		(2S)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]propanamida
378		(2S)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida
379		(2S)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-azetidina-2-carboxamida
380		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonil)-N-[[4-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
381		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonilamino]-N-[[4-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenil]metil]propanamida
382		(2S)-N-[[2-amino-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 35-8]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
383		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]azetidina-2-carboxamida
384		(2S)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-azetidina-2-carboxamida
385		(2S)-1-(benzofuran-2-il)sulfonil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]azetidina-2-carboxamida
386		(2S)-1-(benzofuran-2-il)sulfonil-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida
387		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida
388		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida
389		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-N-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]azetidina-2-carboxamida

[Tabla 35-9]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
390		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]azetidina-2-carboxamida
391		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]piridazin-3-il]metil]azetidina-2-carboxamida
392		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]azetidina-2-carboxamida
393		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2-piridil]metil]azetidina-2-carboxamida
394		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-piridil]metil]azetidina-2-carboxamida
395		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida
396		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]piridazin-3-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

[Tabla 35-10]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
397		(2S)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
398		(2S)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil]-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-azetidina-2-carboxamida
399		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
400		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida
401		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida
402		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
403		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]azetidina-2-carboxamida

[Tabla 35-11]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
404		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]azetidina-2-carboxamida
405		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
406		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
407		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida
408		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida
409		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida
410		(2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[2-(dimetilamino)-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida
411		2S)-1-(benzofuran-2-ilsulfonyl)-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]azetidina-2-carboxamida

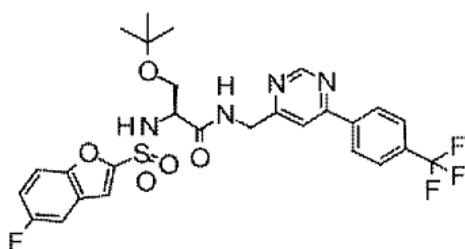
Los Ejemplos 412 a 414 descritos en la Tabla 36 se sintetizaron usando los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 288.

5

[Tabla 36]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
412		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-N-[[6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida
413		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-isopropil-amino]-N-[[6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]acetamida
414		(2S)-2-(furo[3,2-c]piridin-2-ilsulfonilamino)-N-[[6-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]propanamida

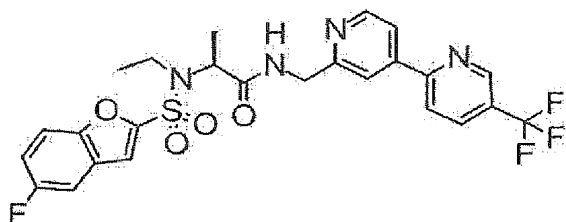
Ejemplo 415: Síntesis de (2S)-3-terc-butoxi-2-[(5-fluorobenzo-furan-2-il)sulfonilamino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-yl]methyl]propanamida (415)



Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, etapa 1 y D-16 en lugar de B-1, y D-1 y por una operación similar a la del Ejemplo 37, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento 31%).

MS (ESI) m/z 595 (M+H)⁺

Ejemplo 416: Síntesis de (2S)-2-[etil-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]propanamida (416)



A una solución de (2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]propanamida (240) (52 mg, 0.10 mmol), carbonato de potasio (28 mg, 0.20 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL) se añadió yoduro de etilo (16 μ l, 0.20 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. Utilizando acetonitrilo, el material insoluble se filtró y se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (4.5 mg, 0.0068 mmol, 6.8%).

MS (ESI) m/z 551 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 - 9.10 (m, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 2H), 8.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 9.2, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 1.38 d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

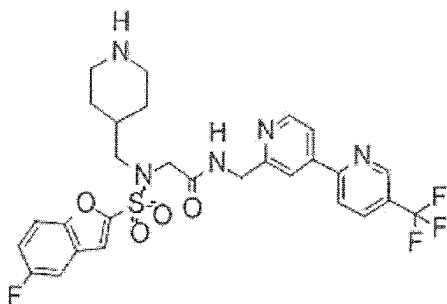
Los Ejemplos 417 a 422 descritos en la Tabla 37 se sintetizaron al utilizar los compuestos correspondientes del Ejemplo 240, Ejemplo 345 y Ejemplo 109 y los reactivos comercialmente disponibles correspondientes y por una operación similar a la del Ejemplo 416.

[Tabla 37]

Ejemplo n°	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
417		(2S)-2-[alil-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]propanamida
418		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-prop-2-ynil-amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]propanamida
419		2-[etil-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]acetamida
420		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonil-isopropil-amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil] acetamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
421		(2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-metil-amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]propanamida
422		(2S)-2-[etil-(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]propanamida

Ejemplo 423: Síntesis de 2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-(4-piperidilmetil)amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]acetamida (423)



- 5 (etapa 1) Síntesis de 4-[[[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-[2-oxo-2-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]-metilamino]-etil]amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Utilizando B-47 en lugar de B-1, y D-31 en lugar de D-1, y por una operación similar a la del Ejemplo 37, se obtuvo el compuesto del título (0.043 mmol, rendimiento de 20%).

MS (SSI) m/z 706 (M+H)⁺

- 10 (etapa 2) Síntesis de 2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-(4-piperidilmetil)amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]acetamida (423)

A una solución (1 mL) del compuesto obtenido en la etapa 1 en diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (200 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó para dar ditrifluoroacetato del compuesto del título (34.3 mg, 0.041 mmol, 95%).

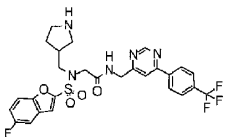
- 15 MS (ESI) m/z 606 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.55 - 8.45 (m, 1H), 8.42 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 1H), 3.05 - 7.99 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 9.2, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 4H), 2.86 - 2.71 (m, 2H), 2.02 - 1.82 (m, 3H), 1.36 - 1.20 (m, 2H).

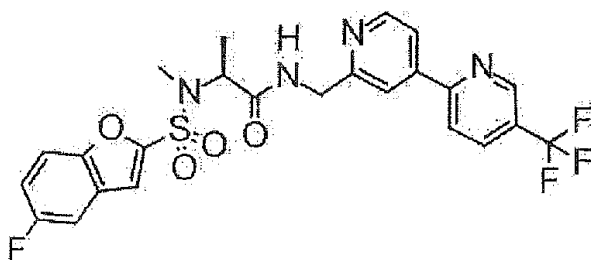
- 20 Los Ejemplos 424 a 425 descritos en la Tabla 38 se sintetizaron al utilizar los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia y por una operación similar a la del Ejemplo 423.

[Tabla 38]

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
424		2-[(5-fluorobenzofuran-2-il)sulfonyl-(4-piperidilmetil)amino]-N-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]acetamida

Ejemplo nº	Fórmula estructural	Nombre del compuesto
425		2-[(5-fluorobenzofuran-2-yl)sulfonyl-(pyrrolidin-3-ylmethyl)amino]-N-[[4-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]-2-pyridyl]methyl]acetamida

Ejemplo 426: Síntesis de (2S)-2-[(5-fluorobenzofuran-2-yl)-sulfonil-metil-amino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]propanamida (426)

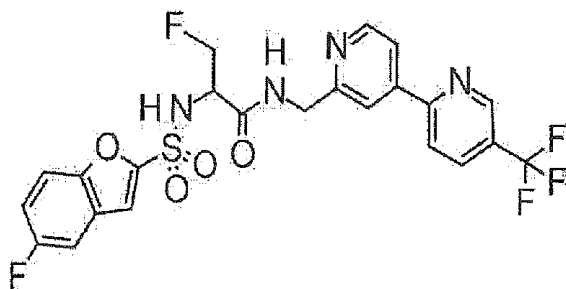


- 5 A N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil-L-alanina (20.3 mg, 0.10 mmol), D-31 (28.9 mg, 0.10 mmol), hidrocloreto de WSC (33 mg, 0.20 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (27 mg, 0.20 mmol) se añadieron diclorometano (1 mL) y trietilamina (54 µL, 0.40 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se filtró, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió 4 mol/L de solución de ácido clorhídrico/1,4-dioxano (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), se añadieron 2 mol/L de solución de hidróxido de sodio acuoso (20 mL), A-3 (23.4 mg, 0.10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el desecante se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (3.61 mg, 0.0055 mmol, 5.5%).

MS (ESI) m/z 537 (M+H)⁺

- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.77 dd, J = 5.9, 5.8 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 16.3, 5.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 16.3, 5.9 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 427: Síntesis de 3-fluoro-2-[(5-fluorobenzofuran-2-yl)sulfonilamino]-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]propanamida (427)



- 25 Al ácido 3-amino-2-fluoropropanoico (21 mg, 0.20 mmol) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (42 mg, 0.20 mmol), trietilamina (40 µL), acetonitrilo (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadieron D-31 (56 mg, 0.20 mmol), hidrocloreto de WSC (76 mg, 0.40 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (54 mg, 0.40 mmol), diclorometano (2 mL) y trietilamina (110 µL, 0.80 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el desecante se filtró, y el

disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadieron 4 mol/L de solución de ácido clorhídrico/1,4-dioxano (2 mL) y 1,4-dioxano (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el compuesto obtenido (37 mg, 0.10 mmol) se disolvió en diclorometano (1 mL), trietilamina (20 μ L, 0.15 mmol), A-3 (23 mg, 0.10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y ácido trifluoroacético, y se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (agua-acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar trifluoroacetato del compuesto del título (3.96 mg, 0.0061 mmol, 6.1%).

MS (ESI) m/z 541 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.92 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 9.2, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 4H).

Los datos de las propiedades (MS, NMR) de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la Tabla 39.

[Tabla 39-1]

Ejemplo No	Sal	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
1	-	516	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 3H), 7.75 (dt, J = 8.5, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 8.2, 1.4, 1.3 Hz, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.37 - 4.20 (m, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 1H).
2	-	516	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (dd, J = 6.3, 5.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 3H), 7.75 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.38 - 4.21 (m, 3H), 3.59 (ddd, J = 9.3, 6.6, 4.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 1H).
3	TFA	492	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.8, 1.3, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.39 - 4.22 (m, 3H), 3.59 (ddd, J = 9.7, 6.0, 6.0 Hz, 1H), 3.38 (ddd, J = 9.7, 6.7, 6.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 1H).
4	-	481	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (dd, J = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.9, 1.4, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H).
5	-	497	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 7.9, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.37 - 4.22 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 1H).
6	-	497	-

ES 2 759 310 T3

[Tabla 39-2]

7	-	560	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.66 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (Br-s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (Br-s, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.39 - 4.21 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.39 (dt, <i>J</i> = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.67 - 1.58 (m, 1H).
8	-	560	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.66 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.83 (dq, <i>J</i> = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.39 - 4.22 (m, 3H), 3.59 (ddd, <i>J</i> = 9.7, 6.8, 5.3 Hz, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 1H).
9	-	560	-
10	-	526	-
11	-	534	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.42 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.38 - 4.20 (m, 3H), 3.60 (ddd, <i>J</i> = 9.5, 6.7, 4.7 Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 1H).
12	TFA	552	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.22 (q, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 6.95 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 3H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.38 - 4.20 (m, 3H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.39 (dt, <i>J</i> = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 2.91 (s, 6H), 1.99 - 1.81 (m, 3H), 1.73 - 1.60 (m, 1H).
13	TFA	510	-
14	TFA	510	-
15	TFA	510	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.39 - 4.20 (m, 3H), 3.59 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 6.6, 4.7 Hz, 1H), 3.39 (dt, <i>J</i> = 10.0, 6.9 Hz, 1H), 2.53 - 1.78 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H).

[Tabla 39-3]

16	-	578	-
17	TFA	553	-
18	TFA	595	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.39 - 4.23 (m, 3H), 3.73 - 3.68 (m, 4H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 4H), 3.39 (dt, <i>J</i> = 10.0, 6.9 Hz, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).
19	TFA	524	-
20	-	578	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.38 - 4.22 (m, 3H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).
21	TFA	553	-
22	TFA	595	-
23	TFA	553	-
24	TFA	581	-

ES 2 759 310 T3

25	-	578	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.14 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.39 - 4.20 (m, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.39 (dt, <i>J</i> = 10.0, 6.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 1H).
26	TFA	553	-
27	TFA	608	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.00 (br-s, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (Br-s, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 4H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 5H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.65 - 3.51 (m, 3H), 3.38 (dt, <i>J</i> = 10.0, 6.9 Hz, 1H), 3.31 - 3.03 (m, 4H), 1.99 - 1.79 (m, 3H), 1.73 - 1.57 (m, 1H).
28	TFA	638	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.03 (Br-s, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.41 - 4.21 (m, 5H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.66 - 3.52 (m, 3H), 3.53 - 3.35 (m, 3H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 2.03 - 1.79 (m, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H).

[Tabla 39-4]

29	-	567	-
30	-	517	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 3H), 4.36 - 4.20 (m, 3H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.43 - 3.26 (m, 3H), 2.06 - 1.80 (m, 4H), 1.71 - 1.60 (m, 3H), 1.36 - 1.22 (m, 2H).
31	-	517	-
32	-	503	-
33	-	503	-
34	-	527	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.29 (m, 6H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (dt, <i>J</i> = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.39 - 4.22 (m, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.39 (dt, <i>J</i> = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.79 (m, 3H), 1.73 - 1.58 (m, 1 H).
35	TFA	528	-
36	-	552	-
37	-	491	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.83 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.28 (m, 6H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.38 - 4.20 (m, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 1H).
38	-	559	-
39	-	577	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (dd, <i>J</i> = 6.0, 5.8 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 11.1, 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.41 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 15.5, 5.8 Hz, 1H), 3.61 (ddd, <i>J</i> = 9.8, 7.0, 4.7 Hz, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 2.04 - 1.80 (m, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H).
40	-	577	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 3H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (ddd, <i>J</i> = 9.7, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (Br-s, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.38 - 4.21 (m, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).

ES 2 759 310 T3

[Tabla 39-5]

41	-	577	-
42	-	577	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 4H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.36 - 4.22 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 1H).
43	-	509	-
44	-	557	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 4H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.94 (dq, J = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dq, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.44 - 4.21 (m, 4H).
45	-	575	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.53 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.98 (Br-s, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 15.5, 6.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 15.5, 5.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 3.67 (td, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 11.2, 8.8, 6.3 Hz, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.73 (dd, J = 13.1, 6.2 Hz, 1H).
46	-	575	-
47	-	595	-
48	-	545	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 4H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.56 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.09 - 3.91 (m, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 1H).
49	-	551	-
50	-	545	-
51	-	563	-
52	-	545	-
53	-	563	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 9.2, 4.1, 0.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 3H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 8.4, 3.5 Hz, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 1.97 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 1H).

[Tabla 39-6]

54	-	546	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 3.56 (ddd, J = 9.7, 6.7, 4.8 Hz, 2H), 3.36 (dt, J = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 1H).
55	-	546	-
56	-	564	-
57	-	507	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 6H), 7.08 (ddd, J = 7.4, 1.5, 1.5 Hz, 1 H), 4.36 - 4.20 (m, 5H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 3H), 1.68 - 1.57 (m, 1H).
58	-	491	-
59	-	403	-
60	-	419	-

ES 2 759 310 T3

61	-	453	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 4H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 15.7, 6.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 15.7, 6.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 9.8, 6.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 1H).
62	-	469	-
63	-	469	-
64	-	469	-
65	-	487	-
66	-	487	-
67	-	487	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.79 - 7.65 (m, 5H), 7.57 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 16.4, 6.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 16.4, 5.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.39 (dt, J = 9.8, 6.8 Hz, 1H), 2.04-1.81 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).
68	-	451	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.0, 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 2H), 4.38 - 4.23 (m, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 1 H), 3.44 - 3.35 (m, 1 H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.68 -1.57 (m, 1H).

[Tabla 39-7]

69	-	505	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (dd, J = 6.2, 6.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.6, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 9.3, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 8.6, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 15.9, 6.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 15.9, 6.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.60 (ddd, J = 9.9, 7.0, 5.1 Hz, 1H), 3.40 (ddd, J = 9.9, 7.0, 7.0 Hz, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 3H), 1.71 -1.60 (m, 1H).
70	-	505	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (dd, J = 6.2, 6.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.35 (ddd, J = 8.6, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 3H), 3.60 (ddd, J = 9.7, 6.9, 4.9 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1 H), 2.01 - 1.78 (m, 3H), 1.71 -1.60 (m, 1H).
71	-	505	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 9.3, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.40 (dd, J = 16.0, 6.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.60 (ddd, J = 9.6, 6.5, 4.6 Hz, 1H), 3.38 (ddd, J = 9.6, 6.7, 6.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.79 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).
72	-	461	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 7.9, 1.4, 0.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 7.9, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.04 (dq, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
73	-	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 4.20 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.02 (dq, J = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
74	-	443	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 8.2, 3.5 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H), 3.39 (dt, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H).

ES 2 759 310 T3

[Tabla 39-8]

76	-	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (dd, J = 6.2, 6.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 5H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 4.42 - 4.28 (m, 3H), 3.61 (ddd, J = 9.6, 6.8, 5.0 Hz, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).
77	-	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (dd, J = 6.2, 5.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.54 (ddd, J = 7.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 8.2, 3.4 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 9.9, 6.8, 5.2 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J = 9.9, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).
78	-	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53 (dd, J = 6.0, 5.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 9H), 7.23 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 15.4, 5.5 Hz, 1H), 3.56 (ddd, J = 11.0, 6.8, 4.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 1H).
79	-	530	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 6.3, 5.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.9, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 4H), 7.56 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 4.47 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 15.6, 5.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 8.1, 3.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 1H).
80	-	530	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J = 7.7, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.7, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.9, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 9.3, 6.7, 4.6 Hz, 1H), 3.40 (ddd, J = 9.3, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 1H).

[Tabla 39-9]

84	TFA	531	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 6.2, 5.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (ddd, J = 7.8, 1.3, 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.8, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 17.3, 6.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 17.3, 5.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.10 - 1.87 (m, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H).
86	TFA	531	-
87	TFA	531	-

[Tabla 39-10]

88	-	548	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 6.2, 5.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 4.47 (dd, J = 15.6, 6.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 15.6, 5.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 8.2, 3.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.04 - 1.83 (m, 3H), 1.71 - 1.62 (m, 1H).
89	-	548	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 6.1, 5.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.8, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J = 7.7, 1.8, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 15.4, 6.1 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 8.1, 3.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 1H).
90	TFA	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 6.2, 5.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 9.2, 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 17.3, 6.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 17.3, 5.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 1H),

ES 2 759 310 T3

			3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.12 - 1.88 (m, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H),
92		548	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.27 (ddd, <i>J</i> = 9.5, 7.8, 1.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 15.6, 6.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 15.6, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.43 (dt, <i>J</i> = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.83 (m 3H), 1.75 - 1.63 (m, 1H).
93	-	564	-
94	-	564	-
95	TFA	564	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 4H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.51 (ddd, <i>J</i> = 11.1, 8.9, 6.4 Hz, 1H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.76 (dd, <i>J</i> = 12.9, 6.2 Hz, 1H).

[Tabla 39-11]

96	TFA	523	-
97	TFA	548	-
98	TFA	546	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.00 (dq, <i>J</i> = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dq, <i>J</i> = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.32 (dq, <i>J</i> = 14.9, 2.3 Hz, 1H).
99	TFA	584	-
100	-	534	-
101	-	504	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 3H), 7.59 - 7.33 (m, 4H), 7.27 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 4.04 (dq, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
102	-	504	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.04 (dq, <i>J</i> = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.29 (ddq, <i>J</i> = 8.5, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.75 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 1.3, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.45 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.05 (dq, <i>J</i> = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
103	TFA	504	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 6.2, 6.1 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 7.92 - 7.82 (m, 3H), 7.76 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.51 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 16.4, 6.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, <i>J</i> = 16.4, 6.2 Hz, 1H), 4.06 (dq, <i>J</i> = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
104	TFA	505	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.75 (dd, <i>J</i> = 6.0, 5.9 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 1.3, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.0 Hz, 1H), 4.10 (dq, <i>J</i> = 7.8, 7.1 Hz, 1 H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
105	TFA	505	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.16 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.73 - 8.60 (m, 2H), 8.45 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.73 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 4.08 (dq, <i>J</i> = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

ES 2 759 310 T3

[Tabla 39-12]

106	-	522	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 5.8, 5.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 15.5, 5.7 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 15.5, 5.8 Hz, 1H), 4.05 (dq, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
107	-	522	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.06 (dq, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
108	TFA	522	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 6.0, 5.9 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 9.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 16.4, 6.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 16.4, 5.9 Hz, 1H), 4.08 (dq, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
109	TFA	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.99 - 7.89 (m, 3H), 7.70 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (ddd, J = 9.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 4.11 (dq, J = 7.8, 7.1 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
110	TFA	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 2H), 8.44 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 16.2, 5.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 16.2, 6.2 Hz, 1H), 4.09 (dq, J = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
111	-	544	-
112	TFA	462	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (dd, J = 5.9, 5.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (ddd, J = 8.0, 1.4, 1.4 Hz, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.60 - 7.33 (m, 6H), 4.52 (dd, J = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 16.7, 5.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.06 - 1.83 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H).

[Tabla 39-13]

113	TFA	480	-
114	TFA	480	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (dd, J = 6.1, 5.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.9, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 4.50 (dd, J = 16.6, 6.1 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 16.6, 5.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.41 (ddd, J = 9.7, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).
115	TFA	530	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 3H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 16.5, 6.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).
116	TFA	546	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 - 8.78 (m, 1H), 8.63 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.8, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (ddd, J = 7.8, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 16.5, 6.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 16.5, 6.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.2, 3.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.05 - 1.82 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).
117	TFA	487	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (dd, J = 6.2, 5.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 3H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.57 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 16.5, 6.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 16.5, 5.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 3H),

ES 2 759 310 T3

			1.73 - 1.61 (m, 1H).
118	TFA	487	-
119	TFA	505	-
120	TFA	478	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.0, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.33 (ddd, J = 7.8, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 4.54 (dd, J = 16.7, 6.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 16.7, 5.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 9.9, 6.7, 4.8 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J = 9.9, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).

[Tabla 39-14]

121	TFA	496	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (dd, J = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.84 (ddd, J = 7.8, 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.57 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 4.53 (dd, J = 16.8, 6.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 16.8, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 9.9, 6.9, 5.1 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J = 9.9, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).
122	TFA	514	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (dd, J = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 12.3, 7.3 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 16.8, 6.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 16.8, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 11.6, 6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.07 - 1.85 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).
123	TFA	546	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.67 (brs, 1H), 8.93 (dd, J = 6.3, 5.9 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 4.54 (dd, J = 16.7, 6.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 2.07 - 1.85 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).
124	TFA	531	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 4.52 (dd, J = 16.6, 6.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H).
125	2TFA	506	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (dd, J = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.57 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.05 (brs, 1H), 4.51 (dd, J = 16.7, 6.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 3.18 (s, 6H), 2.08 - 1.82 (m, 3H), 1.73 - 1.59 (m, 1H).
126	TFA	593	-
127	TFA	534	-
128	TFA	548	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 16.5, 6.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 16.5, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.42 (dt, J = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.83 (m, 3H), 1.76 - 1.61 (m, 1H).

[Tabla 39-15]

129	TFA	564	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 16.5, 6.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.42 (dt, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 2.09 - 1.85 (m, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 1H).
-----	-----	-----	--

ES 2 759 310 T3

130	TFA	546	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 7.93 (Br-s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 4.51 (dd, J = 16.6, 6.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.42 (dt, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 2.09 - 1.84 (m, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 1H).
131	TFA	510	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.01 - 8.89 (m, 1H), 8.65 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.54 (dd, J = 16.9, 6.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 16.9, 5.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (ddd, J = 9.9, 7.0, 5.4 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J = 9.9, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 2.10 - 1.83 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 1H).
132	TFA	505	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 2H), 8.02 - 7.95 (m, 3H), 7.81 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 16.5, 6.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 16.5, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.42 (dt, J = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.84 (m, 3H), 1.74 - 1.63 (m, 1H).
133	TFA	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.73 - 8.67 (m, 2H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 16.6, 6.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.42 (dt, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 2.09 - 1.84 (m, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H).
134	2TFA	522	-
135	TFA	496	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (dd, J = 6.1, 5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 4.53 (dd, J = 16.9, 6.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 16.9, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 9.8, 6.9, 5.2 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J = 9.8, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 2.09 - 1.84 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 1H).

[Tabla 39-16]

136	TFA	514	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (dd, J = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 16.6, 6.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.42 (ddd, J = 10.1, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 2.09 - 1.85 (m, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H).
137	TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (dd, J = 6.1, 5.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 12.3, 9.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 12.3, 7.3 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 16.7, 6.1 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 9.9, 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J = 9.9, 7.1, 7.1 Hz, 1H), 2.10 - 1.85 (m, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H).
138	TFA	564	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.67 (s, 1H), 8.93 (dd, J = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 4.53 (dd, J = 16.7, 6.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 2.09 - 1.84 (m, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H).
139	TFA	548	-
140	TFA	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 15.8, 6.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 9.8, 6.8, 4.9 Hz, 1H), 3.40 (dt, J = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.83 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 1H).
141	TFA	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.13 - 9.09 (m, 1H), 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4

ES 2 759 310 T3

			Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 4.30 (dd, $J = 8.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 2.06 - 1.83 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 1H).
--	--	--	---

[Tabla 39-17]

142	TFA	505	-
143	TFA	496	-
144	TFA	548	-
145	TFA	549	-
146	TFA	505	-
147	TFA	564	-
148	TFA	548	-
149	TFA	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 3H), 7.72 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 16.3, 6.2$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 16.5, 5.7$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 1H).
150	TFA	505	-
151	TFA	531	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.73 - 8.67 (m, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 5H), 7.56 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 4.58 (dd, $J = 16.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 16.5, 5.7$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 8.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).
152	TFA	488	-
153	TFA	546	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.86 - 7.72 (m, 5H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 4.59 (dd, $J = 16.4, 6.1$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 16.4, 5.7$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 8.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 1H), 3.41 (dt, $J = 9.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H).
154	TFA	534	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (dd, $J = 6.1, 5.8$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.42 (ddd, $J = 7.5, 7.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.54 (dd, $J = 16.4, 6.1$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 16.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 8.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 1H).
155	-	497	-
156	-	513	-

[Tabla 39-18]

157	-	547	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 3H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 15.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 15.5, 5.9$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 8.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.61 (ddd, $J = 9.3, 6.7, 4.9$ Hz, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 2.03 - 1.83 (m, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 1H).
158	-	563	-
159	TFA	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.25-8.17 (m, 2H), 7.79 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.48 - 7.39 (m,

ES 2 759 310 T3

			2H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 15.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 1H), 3.39 (dt, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.21 (s, 6H), 2.01 - 1.83 (m, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 1H).
160	TFA	549	-
161	TFA	565	-
162	-	537	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.81 - 8.74 (m, 2H), 8.26 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 3H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 4.46 (dd, $J = 15.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 15.5, 5.8$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 8.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.39 (dt, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.05 - 1.82 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).
163	-	505	-
164	-	551	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.43 (dd, $J = 15.5, 6.1$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 15.6, 5.9$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 8.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.39 (dt, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 1H).
165	-	529	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (dd, $J = 6.1, 6.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.84 (ddd, $J = 7.8, 1.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.56 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 4.41 (dd, $J = 15.5, 6.1$ Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H).
166	-	529	-
167	-	529	-
168	-	479	-
169	-	479	-
110	-	486	-
171	-	486	-

[Tabla 39-19]

172	TFA	523	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (dd, $J = 6.2, 5.7$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.56 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.5, 7.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 10.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.05 (br-s, 1H), 4.47 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.38 (ddd, $J = 9.7, 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.15 (s, 6H), 2.03 - 1.82 (m, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 1H).
173	TFA	521	-
174	TFA	524	-
175	-	609	-

[Tabla 39-20]

176	TFA	501	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.99 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 1H).
177	TFA	509	-

178	TFA	531	-
179	TFA	531	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 6.1, 5.9 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.6, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.7, 7.4, 0.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 16.3, 5.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 1H).
180	TFA	520	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.47 (s, 1H), 8.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 6.0, 5.9 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.9, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 16.6, 6.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 4.07 (dq, J = 7.9, 7.1 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
181	TFA	538	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 9.2, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 16.7, 6.1 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 16.7, 6.1 Hz, 1H), 4.08 (dq, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
182	-	490	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 7.9, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 7.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.11 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.02 (dq, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
183	-	473	-
184	-	508	-
185	-	491	-
186	TFA	559	-
187	-	571	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.70 - 7.57 (m, 4H), 7.50 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.74 - 5.61 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.75 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.23 - 3.98 (m, 4H), 2.47 - 2.29 (m, 2H).

[Tabla 39-21]

188	-	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (ddd, J = 6.2, 6.0, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.61 - 7.33 (m, 6H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 2H), 4.31 (ddd, J = 8.2, 3.8, 2.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 12.7, 1.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 10.1, 7.0, 5.3 Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 1H).
189	-	594	-

[Tabla 39-22]

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
190	-	539	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.94 (brs, 1H), 8.73 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.34 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
191	-	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.83 - 8.73 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

ES 2 759 310 T3

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
192	TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 2H), 8.89 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.77 (dd, <i>J</i> = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.27 (brs, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.76 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 1H).
193	-	546	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.66 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 1H).
194	-	531	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.34 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 2H), 8.79 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.39 (Br-s, 1H), 8.34 (dt, <i>J</i> = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 2H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.69 - 1.64 (m, 1H).
195		531	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (s, 2H), 8.79 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 3H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 15.6, 6.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 15.6, 5.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 3.61 (ddd, <i>J</i> = 9.8, 6.8, 4.9 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.03 - 1.83 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 1H).
196	-	531	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.81 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 15.5, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 1H).

[Tabla 39-23]

197	-	531	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 15.5, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.40 (dt, <i>J</i> = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 1H).
198	TFA	496	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 3.63 (ddd, <i>J</i> = 9.8, 6.8, 5.1 Hz, 1H), 3.41 (dt, <i>J</i> = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 1H).
199	TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 2H), 8.92 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.74 (dd, <i>J</i> = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dq, <i>J</i> = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 16.7, 5.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.08 - 1.86 (m, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H).
200	TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (s, 2H), 8.91 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (brs, <i>J</i> = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, <i>J</i> = 16.5, 6.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 16.5, 5.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 3H), 1.73 - 1.60 (m, 1H).
201	TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.52 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 9.32 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.91 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.77 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.83 (dq, <i>J</i> = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 16.4, 5.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.3 Hz, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.45 -

ES 2 759 310 T3

			3.36 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 1H).
202	TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.81 - 8.78 (m, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 2H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 2H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.7, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 4.59 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 1H).
203	TFA	547	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.96 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.43 (dt, <i>J</i> = 9.4, 6.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.87 (m, 3H), 1.75 - 1.61 (m, 1H).

[Tabla 39-24]

204	TFA	560	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.88 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 2H), 7.91 (brs, 1H), 7.84 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 4.85 (q, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 16.7, 6.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 1H).
205	TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 9.30 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.99 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 2H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dq, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, <i>J</i> = 17.3, 6.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 17.3, 5.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.63 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 6.6, 5.0 Hz, 1H), 3.42 (dt, <i>J</i> = 9.8, 6.8 Hz, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 1H).
206	TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3.29 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.14 - 9.12 (m, 1H), 8.96 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.40 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 1H).
207	-	533	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.69 (s, 2H), 9.34 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.01 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.85 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, <i>J</i> = 17.4, 6.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 17.4, 5.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 1H).
208	-	531	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 16.8, 6.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 16.7, 5.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.08 - 1.83 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).
209	-	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 9.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> = 16.8, 6.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 16.9, 5.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.10 - 1.82 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 1H).
210	-	531	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.63 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 9.00 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 3H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 4.76 (dd, <i>J</i> = 16.2, 6.1 Hz, 1H), 4.67 (dd, <i>J</i> = 16.2, 5.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).

[Tabla 39-25]

211	-	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.70 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 9.27 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 9.01 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 4.78 (dd, <i>J</i> = 16.2, 6.2 Hz, 1H),
-----	---	-----	--

ES 2 759 310 T3

			4.68 (dd, $J = 16.2, 5.7$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 8.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 1H).
212	-	532	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.19 - 9.17 (m, 1H), 9.01 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 4.81 - 4.66 (m, 2H), 4.36 (dd, $J = 7.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 1H).
213	-	547	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (brs, 1H), 9.40 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 8.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.39 (dt, $J = 10.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).
214	-	547	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (Br-s, 1H), 9.50 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 9.21 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.65 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 1H).
215	TFA	547	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (Br-s, 1H), 9.14- 9.11 (m, 1H), 8.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.56 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.45 (dd, $J = 15.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 1H).
216	-	590	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.56 (ddd, $J = 8.8, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.39 (ddd, $J = 9.9, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.06 - 1.77 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 2H).
217	-	556	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.90 - 7.69 (m, 6H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 5.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.27 (m, 1H), 2.10 - 1.83 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.53 - 1.23 (m, 4H).

[Tabla 39-26]

218	TFA	557	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.91 - 7.67 (m, 4H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.65 - 3.35 (m, 2H), 2.11 - 1.81 (m, 3H), 1.72 - 1.45 (m, 3H), 1.45 - 1.23 (m, 2H).
219	TFA	548	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 3H), 7.66 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 11.1, 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 16.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 16.5, 5.9$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 1H).
220	TFA	548	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.98 (Br-s, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 3H), 7.78 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 4.50 (dd, $J = 16.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 16.5, 5.9$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 8.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.40 (dt, $J = 9.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 1H).
221	TFA	549	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 - 9.05 (m, 1H), 8.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J = 8.1, 3.5$ Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 1H).
222	TFA	564	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 5.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.82 - 7.77 (m, 3H), 7.72 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (td, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 16.4, 6.1$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 16.4, 5.7$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.73 -

ES 2 759 310 T3

			1.62 (m, 1H).
223	TFA	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 - 9.10 (m, 1H), 8.89 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 1H).
224	TFA	550	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 9.30 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.00 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.78 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> = 17.3, 6.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 17.3, 5.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.43 (dt, <i>J</i> = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 1H).

[Tabla 39-27]

225	TFA	547	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.16 - 9.12 (m, 1H), 9.01 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.74 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (brs, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 6.00 (dq, <i>J</i> = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (dq, <i>J</i> = 6.5, 2.2 Hz, 1H), 5.15 (dq, <i>J</i> = 4.8, 2.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H).
226	TFA	547	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.05 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 5.22 (Br-s, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> = 17.3, 6.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 17.3, 5.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.71 (td, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H).
227	TFA	547	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 - 9.10 (m, 1H), 8.96 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.73 - 8.69 (m, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.54 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 5.17 (Br-s, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.78 (dd, <i>J</i> = 13.1, 6.2 Hz, 1H).
228	TFA	565	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.12 (m, 1H), 8.98 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (td, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.9 Hz, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 2.12 = 1.99 (m, 1H), 1.79 (dd, <i>J</i> = 12.9, 6.3 Hz, 1H).
229	TFA	585	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.11 (m, 1H), 9.09 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.74 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 8.44 - 8.39 (m, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.63 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 2H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 2.89 - 2.74 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H).
230	-	535	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 - 9.10 (m, 1H), 8.90 (dd, <i>J</i> = 6.4, 5.8 Hz, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, <i>J</i> = 9.1, 7.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H).
231	TFA	521	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.17 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.74 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

ES 2 759 310 T3

[Tabla 39-28]

232	-	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.35 - 9.33 (m, 2H), 8.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.62 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 8.31 - 8.29 (m, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.06 (dq, <i>J</i> = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
233	-	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.35 (s, 2H), 8.86 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.58 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
234	-	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.42 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 9.22 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.61 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
235	-	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 4.28 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
236	TFA	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.72 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.36 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
237	TFA	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 - 9.04 (m, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.73 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
238	TFA	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.62 (s, 2H), 8.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.72 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (brs, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

[Tabla 39-29]

239	TFA	538	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.49 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
240	TFA	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.05 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.34 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (Br-s, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
241	TFA	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (s, 2H), 8.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.66 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
242	TFA	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 - 9.43 (m, 2H), 8.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 2H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (Br-s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.30 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.13 (dq, <i>J</i> = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
243	TFA	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.51 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 9.32 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.75 - 8.70 (m, 2H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.99 (m, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.32 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.44

ES 2 759 310 T3

			- 4.30 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
244	TFA	524	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.75 (dd, $J = 5.2, 0.6$ Hz, 1H), 8.72 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 5.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.32 (ddd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
245	TFA	523	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.67 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 8.12 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 9.1, 4.1$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[Tabla 39-30]

246	TFA	523	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.10 - 9.09 (m, 1H), 8.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.40 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.34 (ddd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
247	TFA	524	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 9.12 - 9.10 (m, 1H), 8.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.82 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 1H), 8.23 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
248	-	525	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 2H), 9.30 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.78 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 9.1, 4.3$ Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.34 (td, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
249	-	523	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
250	-	523	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).
251	-	524	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.18 - 9.16 (m, 1H), 8.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.85 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
252	-	538	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 - 9.04 (m, 1H), 8.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[Tabla 39-31]

253	-	533	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 9.39 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 8.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.51 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.33 (td, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
254	-	539	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 9.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.2, 4.1$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 1.20 (d, $J =$

ES 2 759 310 T3

			7.1 Hz, 3H).
255	TFA	539	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (Br-s, 1H), 9.13 - 9.11 (m, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.31 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
256	TFA	565	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 - 9.10 (m, 1H), 8.96 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 16.4, 6.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 16.4, 5.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 4.24 (brs, 1H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H).
257	-	561	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.09 (m, 1H), 8.79 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.52 (m, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 1H), 0.70 - 0.63 (m, 1H).
258	TFA	561	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 - 9.11 (m, 1H), 8.85 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 8.73 (dd, <i>J</i> = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.36 (dd, <i>J</i> = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 0.54 - 0.47 (m, 1H), -0.16 - -0.20 (m, 1H).
259	TFA	561	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.17 - 9.10 (m, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 2H), 8.44 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 16.1, 6.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 16.1, 5.8 Hz, 1H), 3.67 (ddd, <i>J</i> = 6.8, 6.7, 2.5 Hz, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 0.92 - 0.84 (m, 1H), 0.82 - 0.74 (m, 1H).

[Tabla 39-32]

260	TFA	625	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.91 - 8.85 (m, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 5H), 4.59 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 9.1, 7.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.32 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H).
261	TFA	563	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.10 (m, 1H), 8.78 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.70 - 4.66 (m, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.90 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 3H), 1.41 - 1.21 (m, 2H).
262	TFA	575	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.11 (m, 1H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.7 Hz, 1H), 8.73 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 8.40 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 16.2, 6.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 16.2, 5.7 Hz, 1H), 4.23 (brs, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.15 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.52 - 1.29 (m, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 1H).
263	TFA	561	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 - 9.14 (m, 1H), 8.75 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 5.73 - 5.68 (m, 2H), 4.84 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 16.2, 5.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 16.2, 5.8 Hz, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 2.57 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H).

ES 2 759 310 T3

264	TFA	597	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (dd, <i>J</i> = 6.2, 5.7 Hz, 1H), 9.11 (dd, <i>J</i> = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (ddd, <i>J</i> = 7.4, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, <i>J</i> = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.7 Hz, 1H).
265	TFA	566	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 - 9.09 (m, 1H), 8.92 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 8.73 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.7 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 2H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 16.2, 5.9 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 16.2, 5.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 2.14 - 1.89 (m, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 1H).
266	TFA	488	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.7 Hz, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 3H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.7 Hz, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 1H).

[Tabla 39-33]

267	TFA	492	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.8 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 5H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 15.5, 5.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H).
268	TFA	546	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, <i>J</i> = 8.7, 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.39 - 4.23 (m, 3H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 2.00 (ddd, <i>J</i> = 10.9, 9.9, 5.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H).
269	TFA	546	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.72 (m, 2H), 7.94 (ddd, <i>J</i> = 6.1, 1.0, 0.9 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.9, 7.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 4.39 - 4.24 (m, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.39 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 7.1, 7.1 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 1H).
270	TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.26 (s, 1H), 9.25 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.99 (dd, <i>J</i> = 6.2, 5.7 Hz, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 1H).
271	TFA	547	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 6.2, 6.0 Hz, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 16.7, 6.2 Hz, 2H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 16.7, 6.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H).
272	2TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 9.15 - 9.09 (m, 1H), 8.89 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.9 Hz, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 16.2, 6.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 16.2, 5.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 1H).
273	TFA	547	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 9.07-9.04 (m, 2H), 8.71 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 3H), 3.81 - 3.52 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 3H), 1.77 - 1.64 (m, 1H).

ES 2 759 310 T3

[Tabla 39-34]

274	TFA	561	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.68 (dd <i>J</i> = 6.0, 5.9 Hz, 1H), 7.96 (ddd, <i>J</i> = 6.1, 1.0, 0.9 Hz, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 15.5, 5.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.42 (ddd, <i>J</i> = 9.8, 7.0, 7.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.79 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 1H).
275	TFA	576	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
276	TFA	577	-
277	TFA	502	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.9 Hz, 1H), 8.48 (dd, <i>J</i> = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.77 - 7.74 (m, 3H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H).
278	TFA	508	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (dd, <i>J</i> = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 2H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 16.7, 6.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.41 (ddd, <i>J</i> = 9.8, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H).
279	TFA	564	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 2.2, 1.9 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 15.7, 6.1 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 15.7, 5.9 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.05 - 1.82 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).
280	TFA	564	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.86 (dd, <i>J</i> = 6.0, 5.8 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 5H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.59 - 4.39 (m, 2H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 1H).

[Tabla 39-35]

281	TFA	487	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 1H), 7.94 (s, 4H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 4H), 7.50 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 16.5, 6.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 16.4, 5.7 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 1.99 - 1.78 (m, 3H), 1.67 - 1.54 (m, 1H).
282	TFA	452	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (dd, <i>J</i> = 6.2, 5.7 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 3H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 15.8, 9.6 Hz, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 16.8, 6.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 16.8, 5.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.41 (ddd, <i>J</i> = 9.7, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 3H), 1.79 - 1.58 (m, 2H), 0.99 - 0.89 (m, 2H), 0.67 - 0.59 (m, 2H).
283	-	466	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 3H), 7.68 (Br-s, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 4.60 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.0 Hz, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 16.6, 5.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.60 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 6.9, 5.1 Hz, 1H), 3.39 (dt, <i>J</i> = 10.0, 6.9 Hz, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.04 - 1.82 (m, 3H), 1.77 - 1.56 (m, 5H).
284	TFA	476	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.67-8.63 (m, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 7H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.58 (dd, <i>J</i> = 16.4, 6.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 16.6, 5.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.03 - 1.85 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H).
285	TFA	518	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 3H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.43 (ddd, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 4.58 (dd, <i>J</i> = 16.4, 6.1 Hz, 1H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 16.4, 5.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.8

ES 2 759 310 T3

			Hz, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.27 (s, 3H).
286	TFA	502	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.88 (dd, <i>J</i> = 6.2, 6.0 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 3H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 16.4, 6.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 16.4, 6.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 1H).
287	TFA	544	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.10 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.4, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 1.8, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.69 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 5.04 (dq, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 1.98 - 1.76 (m, 3H), 1.67 - 1.58 (m, 1 H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

[Tabla 39-36]

288	-	547	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.90 (s, 1H), 9.24 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.96 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.84 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 17.3, 6.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 17.3, 5.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 1H).
289	-	565	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.88 (s, 1H), 9.24 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.96 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1 H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.1 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 1H).
290	-	539	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (s, 1H), 9.20 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.77 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 4.33 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.11 (dq, <i>J</i> = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
291	-	560	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (Br-s, 1 H), 8.65 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 3H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.37 - 4.22 (m, 3H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H).
292	2TFA	491	-
293	TFA	503	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.75 (dd, <i>J</i> = 6.5, 5.9 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.03 - 7.94 (m, 3H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 16.0, 6.5 Hz, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 1.93 - 1.51 (m, 4H).
294	TFA	520	-

[Tabla 39-37]

295	-	617	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (dd, <i>J</i> = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.52 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.27 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.4, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 6.95 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 15.7, 6.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.57 (ddd, <i>J</i> = 9.5, 6.8, 4.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 1H).
296	-	562	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.65 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> =

ES 2 759 310 T3

			7.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.19 (m, 3H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 1H).
297	-	573	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (dd, <i>J</i> = 6.2, 6.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 3H), 7.74 - 7.70 (m, 3H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 3H), 1.74 - 1.60 (m, 1H).
298	-	559	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.83 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 15.4, 6.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 1H).
299	-	575	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.83 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.26 Hz, 2H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.26 Hz, 2H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 4.40 - 4.20 (m, 5H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 1H).
300	-	572	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.72 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).
301	TFA	506	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.19 - 9.15 (m, 2H), 8.79 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 6.1, 1.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.16 (dq, <i>J</i> = 7.1, 6.1 Hz, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

[Tabla 39-38]

302	2TFA	506	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 9.29 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 9.22 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 2H), 8.69 - 8.65 (m, 2H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.14 (dq, <i>J</i> = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
303	2TFA	521	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.16 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.78 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.12 (dq, <i>J</i> = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
304	2TFA	506	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 9.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.80 - 8.74 (m, 2H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 8.00 (brs, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
305	TFA	522	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 - 9.15 (m, 3H), 8.78 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.8 Hz, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 6.2, 1.0 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 17.1, 5.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 17.1, 5.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
306	TFA	548	-
307	-	547	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 3H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H).
308	-	563	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.71 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 4.40 - 4.26 (m, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 1H).

ES 2 759 310 T3

[Tabla 39-39]

309	-	548	-
310	-	560	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 1.7, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 2.2, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 2.2, 1.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 15.7, 6.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 1H).
311	-	603	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (dd, <i>J</i> = 6.2, 5.7 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 17.3, 6.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.21 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).
312	TFA	574	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.7 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.90 - 7.81 (m, 3H), 7.78 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 17.1, 5.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.23 (s, 6H), 2.03 - 1.85 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H).
313	TFA	575	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.76 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.71 - 8.65 (m, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.74 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.48 - 1.40 (m, 3H).
314	TFA	561	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.78 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.75 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
315	-	575	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (dd, <i>J</i> = 6.0, 5.9 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 15.5, 5.9 Hz, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H).

[Tabla 39-40]

316	-	591	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.35 (dt, <i>J</i> = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.44 - 4.33 (m, 3H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.13 (dd, <i>J</i> = 12.7, 3.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 1H).
317	-	555	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 4H), 7.61 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 4H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H).
318	-	557	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (dd, <i>J</i> = 6.0, 5.9 Hz, 1H), 7.83 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 1.0, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 1.0, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 3H), 1.69 - 1.54 (m, 1H).
319	-	493	-
320	-	559	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 4.37 - 4.20 (m, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 1H).

ES 2 759 310 T3

321	-	561	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (dd, <i>J</i> = 6.2, 6.1 Hz, 1H), 7.82 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 15.6, 6.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 15.6, 6.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.53 (m, 1H).
322	-	593	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.83 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.70 - 1.56 (m, 1H).

[Tabla 39-41]

323	-	577	-
324	-	607	-
325	-	591	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 4H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (ddt, <i>J</i> = 6.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.17 (m, 4H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 1H).

[Tabla 39-42]

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
326	TFA	560	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 3H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.26 (brs, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 16.9, 5.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 1H).
327	-	637	-
328	-	586	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 3H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.7 Hz, 1H), 4.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 4H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H).
329	-	600	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 3H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 7.3, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 17.1, 5.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 5H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 7H), 1.73 - 1.63 (m, 1H).
330	-	616	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 3H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.26 (dd, <i>J</i> = 17.1, 5.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 4H), 3.74 - 3.67 (m, 4H), 3.65 - 3.63 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).

ES 2 759 310 T3

[Tabla 39-43]

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
331	TFA	575	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (ddd, J = 7.9, 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 16.6, 6.1 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 16.6, 6.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 1H).
332	TFA	512	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 16.6, 6.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 16.6, 6.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H).
333	TFA	512	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 6H), 7.56 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 16.4, 6.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 16.4, 6.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).
334	2TFA	589	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.83 (brs, 1H), 9.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.28 - 8.15 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 4.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 4.06 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.16 (m, 1H), 2.90 - 2.68 (m, 6H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 1H).
335	TFA	537	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.09 (m, 1H), 8.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 0.80 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 3H).
336	-	629	-
337	-	600	-
338	-	629	-

[Tabla 39-44]

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
339	TFA	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 - 9.12 (m, 1H), 8.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.73 - 8.70 (m, 1H), 8.42 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.00 (s, 3H).
340	TFA	551	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 - 9.07 (m, 1H), 8.72 - 8.69 (m, 1H), 8.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.48 (s, 6H).

ES 2 759 310 T3

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
341	TFA	563	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 - 9.10 (m, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.61 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.39 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.58 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.9 Hz, 1H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 3H), 1.59 (s, 3H).
342	TFA	537	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.10 (m, 1H), 8.76 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 5.7, 0.5 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.70 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
343	TFA	509	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 - 9.12 (m, 1H), 8.84 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.7 Hz, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (brs, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).
344	-	523	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.81 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.01 (s, 3H).

[Tabla 39-45]

345	-	509	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.90 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.73 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.36 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).
346	2TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 9.15 - 9.12 (m, 1H), 8.94 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.77 - 8.74 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 2H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 1H).
347	TFA	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 - 9.22 (m, 2H), 9.01 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.0 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 1H).
348	TFA	551	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.10 (m, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.16 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).
349	TFA	563	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 - 9.11 (m, 1H), 8.76 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.73 - 8.70 (m, 1H), 8.43 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.27 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.03 - 0.93 (m, 1H), 0.45 - 0.37 (m, 2H), 0.20 - 0.14 (m, 2H).
350	TFA	599	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.09 (m, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.45 - 8.40 (m, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (brs, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.39 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H).

ES 2 759 310 T3

[Tabla 39-46]

351	TFA	590	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 - 9.10 (m, 1H), 8.86 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.72 - 8.69 (m, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H).
352	-	599	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.69 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (td, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H).
353	TFA	600	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.16 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H).
354	-	590	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.92 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.44 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H).
355	TFA	567	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 2H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.11 (s, 3H).
356	TFA	595	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 - 9.10 (m, 1H), 8.75 - 8.67 (m, 2H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H).

[Tabla 39-47]

357	-	567	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.73 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.61 - 3.48 (m, 4H), 3.13 (s, 3H).
358	-	595	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.75 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (td, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.56 - 3.53 (m, 4H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H).
359	-	552	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 9.29 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.80 - 8.74 (m, 2H), 8.15 - 8.09 (m, 2H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).
360	-	553	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.69 (s, 2H), 9.33 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.78 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.40 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.17 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).
361	-	601	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.93 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 3H), 8.01 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.44 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H).
362	-	539	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.80 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.38 (dt, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.01 (s, 3H).
363	-	525	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.17 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.70 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 4H), 7.36 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H).

ES 2 759 310 T3

[Tabla 39-48]

364	-	567	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.72 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.40 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
365	2TFA	533	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (s, 2H), 9.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.41 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 2.12 - 1.89 (m, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 1H),
366	2TFA	505	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 2H), 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 3H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
367	TFA	505	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.09 - 9.01 (m, 2H), 8.70 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
368	TFA	534	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
369	TFA	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.08 (m, 2H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.91 - 7.85 (m, 3H), 7.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 3H), 3.20 (s, 6H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
370	-	566	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.17 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.21 (s, 6H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[Tabla 39-49]

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
371	-	575	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 17.1, 5.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.24 (s, 6H), 2.05 - 1.86 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).
372	-	567	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (td, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.19 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.21 (s, 6H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
373	TFA	521	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.08 - 9.02 (m, 2H), 8.71 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 3H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
374	TFA	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.06 - 9.04 (m, 1H), 8.74 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.21 (s, 6H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

ES 2 759 310 T3

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
			= 5.8 Hz, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
375	TFA	575	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 3H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.23 (s, 6H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 1H).
376	-	590	-
377	-	582	-
378	-	592	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 17.0, 5.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.23 (s, 6H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 1H).

[Tabla 39-50]

379	-	578	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 4H), 7.69 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.69 (dd, J = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 17.1, 6.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 17.1, 5.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 2.41 - 2.23 (m, 2H).
380	-	547	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (brs, 1H), 8.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 1H).
381	-	539	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.08 (brs, 1H), 8.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
382	TFA	564	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 - 6.66 (m, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 16.9, 5.7 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 1H), 2.09 - 1.85 (m, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 1H).
383	-	550	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 16.7, 5.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 2H).
384	-	579	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.87 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.69 (dd, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 17.2, 6.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 17.2, 5.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.24 (s, 6H), 2.42 - 2.25 (m, 2H).

[Tabla 39-51]

385	-	517	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 - 9.11 (m, 1H), 8.90 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 16.1, 6.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 16.2, 5.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 2H).
-----	---	-----	---

ES 2 759 310 T3

386	-	517	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.04 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 4H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 4.69 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.7 Hz, 1H), 4.61 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H).
387	-	537	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.70 (s, 2H), 9.35 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.07 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.6 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, <i>J</i> = 17.3, 6.3 Hz, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 17.3, 5.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 2H).
388	-	536	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 9.30 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.06 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.6 Hz, 1H), 8.79 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.7 Hz, 1H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 17.3, 6.3 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 17.3, 5.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 2H).
389	-	536	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (s, 2H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 6.2, 5.6 Hz, 1H), 8.73 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 4H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.7 Hz, 1H), 4.61 (dd, <i>J</i> = 16.4, 6.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 16.4, 5.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 2.41 - 2.24 (m, 2H).
390	-	551	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.50 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 9.25 - 9.17 (m, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 14.9, 6.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 14.9, 5.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 2.38 - 2.15 (m, 2H).

[Tabla 39-52]

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
391	TFA	536	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.88 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 9.21 - 9.18 (m, 1H), 9.07 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.81 (dd, <i>J</i> = 16.0, 6.1 Hz, 1H), 4.74 (dd, <i>J</i> = 16.1, 5.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 2.43 - 2.22 (m, 2H).
392	-	535	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.86 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (td, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, <i>J</i> = 9.3, 7.3 Hz, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 2.41 - 2.20 (m, 2H).
393	TFA	536	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.53 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.95 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.78 (dd, <i>J</i> = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.69 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 2.42 - 2.23 (m, 2H).
394	TFA	536	¹ H MMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 - 9.43 (m, 2H), 8.89 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.77 (dd, <i>J</i> = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 2.42 - 2.20 (m, 2H).
395	-	551	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 9.02 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (td, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.58 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.3 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 2H).

ES 2 759 310 T3

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
396	TFA	550	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.87 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 9.20 - 9.16 (m, 1H), 9.01 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 1H).

[Tabla 39-53]

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
397	-	608	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.38 (brs, 1H), 8.83 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.20 (s, 6H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.73 - 1.64 (m, 1H).
398	-	594	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.36 (s, 1H), 8.88 (dd, <i>J</i> = 6.2, 5.7 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 4.69 (dd, <i>J</i> = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.41 - 2.25 (m, 2H).
399	-	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 15.5, 5.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 1H).
400	-	550	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.29 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.14 - 9.11 (m, 1H), 8.96 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 1H).
401	-	536	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.17 - 9.11 (m, 1H), 8.98 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, <i>J</i> = 9.3, 7.3 Hz, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H).
402	TFA	550	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 2H), 8.92 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.9 Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 16.7, 6.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 1H).

ES 2 759 310 T3

[Tabla 39-54]

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
403	TFA	536	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 2H), 9.01 (dd, <i>J</i> = 6.4, 5.9 Hz, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 4.66 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 2.42 - 2.23 (m, 2H).
404	-	550	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.74 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 6.0, 5.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 15.0, 5.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H).
405	-	550	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.51 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 9.32 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.90 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.9 Hz, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 3H), 1.78 - 1.62 (m, 1H).
406	-	565	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.96 (dd, <i>J</i> = 6.2, 5.7 Hz, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 2.10 - 1.87 (m, 3H), 1.74 - 1.63 (m, 1H).
407	-	550	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (q, <i>J</i> = 0.8 Hz, 2H), 8.88 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.76 (dd, <i>J</i> = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 6.6, 4.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 1H).
408	-	518	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 9.30 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.06 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.6 Hz, 1H), 8.79 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 4.69 (dd, <i>J</i> = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, <i>J</i> = 17.3, 6.3 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 17.3, 5.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 2H).

[Tabla 39-55]

409	-	519	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.70 (s, 2H), 9.35 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.07 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.7 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 4.69 (dd, <i>J</i> = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, <i>J</i> = 17.4, 6.3 Hz, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 17.4, 5.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 2H).
410	-	561	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.42 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.87 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.6 Hz, 1H), 8.73 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.67 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.1 Hz, 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 3.24 (s, 6H), 2.42 - 2.23 (m, 2H).
411	-	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.65 (s, 1H), 9.01 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.8 Hz, 1H), 8.64 (dd, <i>J</i> = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 4.65 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 16.6, 5.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 2.41 -

ES 2 759 310 T3

			2.22 (m, 2H).
412	-	551	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, 1H), 9.25 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 9.02 (dd, <i>J</i> = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 4.69 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 17.2, 5.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 2.44 - 2.24 (m, 2H).
413	-	567	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.99 (s, 1H), 9.24 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.74 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).
414	TFA	522	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.63 (s, 1H), 9.19 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.16 - 9.09 (m, 2H), 8.81 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 6.1, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 4.31 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

[Tabla 39-55]

415	-	595	-
416	TFA	551	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.10 (m, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 2H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.32 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.67 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
417	TFA	563	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 - 9.10 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 2H), 8.43 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.32 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 5.93 - 5.82 (m, 1H), 5.23 (ddd, <i>J</i> = 17.1, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 5.06 (ddd, <i>J</i> = 10.3, 1.3, 1.3 Hz, 1H), 4.72 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
418	TFA	561	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 - 9.10 (m, 1H), 8.79 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (brs, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.77 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 4H), 3.15 - 3.12 (m, 1H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
419	-	537	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.79 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.44 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
420	-	551	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.74 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).
421	-	537	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.78 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.72 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

[Tabla 39-56]

Ejemplo n°	Sal	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
422	-	551	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.69 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 3.63 - 3.39 (m, 2H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
423	2TFA	606	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.75 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.55 - 8.45 (m, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 4H), 2.86 - 2.71 (m, 2H), 2.02 - 1.82 (m, 3H), 1.36 - 1.20 (m, 2H).
424	TFA	606	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.82 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.60 - 8.49 (m, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 8.31 - 8.17 (m, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 4H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 2H).
425	TFA	592	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.85 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.20 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 1H).
426	TFA	537	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.77 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.8 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.70 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.9 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
427	TFA	541	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 9.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.92 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.31 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 4H).

Ejemplo Experimental 1-1: Medición de la actividad antagonista de TRPA1 (1) plásmido de expresión de TRPA1 humano

- 5 Como cDNA que codifica TRPA1 humano (n° de acceso GenBank. NM_0078332), se compró un producto comercialmente disponible (fabricado por Kazusa DNA Research Institute, clon n°: pFN21AB7348, artículo n°: FHC07217). Utilizando esto como molde, se amplificó el gen de TRPA1 humano de longitud completa utilizando las secuencias cebadoras mostradas a continuación, por reacción utilizando ADN polimerasa (fabricada por Stratagene, nombre comercial: PfuUltra High-Fidelity DNA Polymerase).

10 cebador 1: 5'-AACTTTAGTAAGCTTCGATCGCCATGAAG-3' (SEQ ID NO: 1)

cebador 2: 5'-GTACCGATCTAGAATTCGTTTACTAAGGCTCAAG-3' (SEQ ID NO: 2)

Se añadió un sitio de reconocimiento (subrayado) de enzima de restricción HindIII al lado 5', y se añadió el sitio XbaI (subrayado) al lado 3', y GTT de la secuencia del molde se cambió al codón de terminación TAG (negritas). El ADN de doble hebra obtenido se digirió enzimáticamente con HindIII y XbaI, y se introdujo en el sitio de multiclonación del

plásmido de expresión pcDNA3.1/zeo(+) (fabricado por Invitrogen) para construir un plásmido de expresión de TRPA1 humano.

Preparación de células

- 5 Se cultivaron células 293T obtenidas a partir de riñón embrionario humano en Medio Eagle Modificado de Dulbecco que contiene suero bovino fetal al 10%, 10 unidades de penicilina, y 10 µg de estreptomycin, se distribuyeron en una placa petri de 10 cm de diámetro a razón de 3×10^6 células, y se cultivaron durante 24 h en una incubadora CO₂. Se mezclaron un medio de suero reducido (fabricado por Invitrogen, nombre comercial: OPTI-MEM, 600 µL, un reactivo de transferencia génica (fabricado por Mirus Bio, nombre comercial: Mirus TransIT-293, 18 µL), y plásmido de expresión de TRPA1 humano (6 µg), la cantidad total de la mezcla se añadió a las células situadas en la placa Petri para permitir la transferencia génica. Las células se recuperaron aproximadamente 8 h después, se distribuyeron en una placa de fondo negro/claro de 384 pocillos recubierta con poli-D-lisina a razón de 12,000 células/cavidad, y se cultivaron durante la noche.

Medición del incremento de calcio intracelular

- 15 La placa de 384 pocillos se recuperó, y el medio se separó. Se añadió un indicador fluorescente enlazado a calcio (fabricado por Molecular Device, nombre comercial: Calcium4 Assay Kit, 38 µL) disuelto en tampón de ensayo (1xHBSS, HSPES 20 mM, pH 7.2), y las células se tiñeron en una incubadora CO₂ durante 1 h. Las células se recogieron a temperatura ambiente, se dejaron estar durante no menos de 15 min, se añadió una sustancia de ensayo (10 µL) con un lector de placa FDSS7000 (Hamamatsu Photonics K.K.) equipado con un dispensador 384ch. Después de 10 min, se añadió adicionalmente isotiocianato de alilo (12 µL) a una concentración final de 20 µM, y el cambio en la intensidad de fluorescencia relativa se midió durante 5 min desde antes de la adición de la sustancia de ensayo hasta 5 min después de la adición de isotiocianato de alilo.

Preparación de la sustancia de ensayo

- 25 La sustancia de ensayo se disolvió en sulfóxido de dimetilo y se diluyó en serie con un tampón de ensayo que contiene albúmina de suero bovino al 0.1% (1xHBSS, HEPES 20 mM, pH 7.2) a una concentración de 4.8 veces la concentración de evaluación. Isotiocianato de alilo, que es un activador de TRPA1 conocido, se disolvió en sulfóxido de dimetilo a 100 mM, y se diluyó además a 5 veces (100 µM) la concentración final, similar a la sustancia de ensayo.

Cálculo de la actividad antagonista

- 30 En condiciones exentas de sustancia de ensayo, el intervalo de variación máxima de la intensidad de fluorescencia antes y después de la estimulación con isotiocianato de alilo se definió como 100% de tasa de actividad, y el intervalo de variación antes y después de la estimulación con tampón se definió como 0% de tasa de actividad. Se determinó la tasa de actividad al añadir la sustancia de ensayo, y el valor numérico obtenido restando de 100 la tasa de actividad se definió como una tasa de inhibición. La IC₅₀, que es la concentración de la sustancia de ensayo necesaria para alcanzar el 50% de tasa de inhibición, se calculó a partir de la curva de aproximación sigmoidea por un software de hoja de cálculo Excel-Fit.

Los resultados se muestran en la Tabla 40. Como se muestra, el compuesto de la presente invención exhibió una actividad antagonista de TRPA1 superior.

[Tabla 40-1]

Ejemplo No.	hTRPA1 IC ₅₀ (uM)	Ejemplo No.	hTRPA1 IC ₅₀ (uM)	Ejemplo No.	hTRPA1 IC ₅₀ (uM)
1	0.0030	26	0.023	51	0.019
2	0.0079	27	0.0082	52	0.032
3	0.072	28	0.056	53	0.0027
4	0.023	29	0.34	54	0.0090
5	0.012	30	0.0083	55	0.088
6	0.0075	31	0.0043	56	0.021
7	0.0054	32	0.031	57	0.016
8	0.0062	33	0.16	58	0.43
9	0.0076	34	0.0016	59	0.54
10	0.010	35	0.0080	60	0.20
11	0.0010	36	0.0015	61	0.055
12	0.0081	37	0.014	62	0.060
13	0.019	38	0.0091	63	0.060
14	0.020	39	0.19	64	0.10
15	0.10	40	0.096	65	0.015
16	0.0028	41	0.0013	66	0.021
17	0.015	42	0.0071	67	0.0097
18	0.012	43	0.0016	68	0.39
19	0.014	44	0.0017	69	0.012
20	0.0014	45	0.035	70	0.011
21	0.034	46	0.13	71	0.0032
22	0.11	47	0.024	72	0.35
23	0.11	48	0.0069	73	0.16
24	0.41	49	0.018	74	0.11
25	0.011	50	0.16		

[Tabla 40-2]

Ejemplo nº	hTRPA1 IC ₅₀ (µM)	Ejemplo nº	hTRPA1 IC ₅₀ (µM)	Ejemplo nº	hTRPA1 IC ₅₀ (µM)
76	0.047	105	0.068	129	0.00061
77	0.015	106	0.010	130	0.0020
78	0.13	107	0.0069	131	0.032
79	0.0016	108	0.013	132	0.0076
80	0.0012	109	0.0047	133	0.00083
84	0.0012	110	0.017	134	0.042
86	0.020	111	0.13	135	0.030
87	0.026	112	0.27	136	0.013
88	0.00041	113	0.12	137	0.029
89	0.00038	114	0.032	138	0.00097
90	0.00084	115	0.0024	139	0.0030
92	0.0022	116	0.0029	140	0.0022
93	0.023	117	0.014	141	0.0033
94	0.011	118	0.26	142	0.024
95	0.0054	119	0.012	143	0.26
96	0.25	120	0.18	144	0.047
97	0.0040	121	0.032	145	0.029
98	0.00076	122	0.17	146	0.31
99	0.013	123	0.0026	147	0.18
100	0.0016	124	0.0034	148	0.0022
101	0.027	125	0.24	149	0.0015
102	0.028	126	0.078	150	0.013
103	0.056	127	0.025		
104	0.014	128	0.00061		

[Tabla 40-3]

Ejemplo n°	hTRPA1 IC ₅₀ (uM)	Ejemplo n°	hTRPA1 IC ₅₀ (uM)
151	0.0019	176	0.32
152	0.16	177	0.30
153	0.0056	178	0.046
154	0.042	179	0.0013
155	0.0040	180	0.069
156	0.0021	181	0.021
157	0.00048	182	0.094
158	0.00083	183	0.57
159	0.0062	184	0.041
160	0.019	185	0.25
161	0.027	186	0.086
162	0.051	187	0.071
163	0.031	188	0.89
164	0.0071	189	0.84
165	0.19		
166	0.26		
167	0.14		
168	0.18		
169	0.15		
170	0.23		
171	0.51		
172	0.011		
173	0.017		
174	0.029		
175	0.013		

[Tabla 40-4]

Ejemplo No.	hTRPA1 IC50 (uM)	Ejemplo No.	hTRPA1 IC50 (uM)
190	0.0052	220	0.054
191	0.012	221	0.0066
192	0.022	222	0.0024
193	0.0022	223	0.00088
194	0.010	224	0.00066
195	0.0025	225	0.0013
196	0.0029	226	0.025
197	0.0030	227	0.042
198	0.013	228	0.032
199	0.0050	229	0.012
200	0.016	230	0.0044
201	0.0086	231	0.014
202	0.0043	232	0.077
203	0.0032	233	0.010
204	0.035	234	0.034
205	0.0040	235	0.020
206	0.012	236	0.031
207	0.0040	237	0.27
208	0.034	238	0.042
209	0.11	239	0.017
210	0.019	240	0.014
211	0.072	241	0.075
212	0.027	242	0.16
213	0.047	243	0.055
214	0.013	244	0.044
215	0.0021	245	0.12
216	0.013	246	0.11
217	0.064	247	0.064
218	0.096	248	0.020
219	0.39	249	0.17

[Tabla 40-5]

Ejemplo n°	hTRPA1 IC50 (uM)	Ejemplo n°	hTRPA1 IC50 (uM)
250	0.072	280	0.52
251	0.33	281	0.022
252	0.014	282	0.25
253	0.16	283	0.25
254	0.080	284	0.076
255	0.017	285	0.030
256	0.091	286	0.18
257	0.064	287	0.0079
258	0.0019	288	0.0025
259	0.0012	289	0.0014
260	0.051	290	0.0057
261	0.037	291	0.028
262	0.0023	292	0.58
263	0.021	293	0.0031
264	0.012	294	0.17
265	0.012	295	0.069
266	0.038	296	0.0079
267	0.0064	297	0.0075
268	0.029	298	0.011
269	0.0043	299	0.024
270	0.0038	300	0.31
271	0.0044	301	0.030
272	0.012	303	0.042
273	0.0016	304	0.35
274	0.0098	305	0.026
275	0.0038	306	0.0028
276	0.15	307	0.0017
277	0.089	308	0.36
278	0.016	309	0.010
279	0.0028		

[Tabla 40-6]

Ejemplo nº	hTRPA1 IC ₅₀ (μM)
310	0.0025
311	0.0037
312	0.0053
313	0.037
314	0.0046
315	0.022
316	0.23
317	0.031
318	0.014
319	0.027
320	0.92
321	0.033
322	0.31
323	0.20
324	0.49
325	0.56

[Tabla 40-7]

Ejemplo nº	hTRPA1 IC ₅₀ (μM)
326	0.029
327	0.0043
331	0.17
334	0.63
335	0.054
336	0.0058
337	0.022

Ejemplo Experimental 1-2: Medición de la actividad antagonista de TRPA1 (2)

Por un método similar al del Ejemplo Experimental 1-1 excepto que el lote de plásmido de expresión de TRAP1 humano es diferente, se midió la actividad antagonista de TRPA1 de la sustancia de ensayo.

5 Los resultados se muestran en la Tabla 41. Como se muestra en ella, el compuesto de la presente invención exhibió una actividad antagonista de TRPA1 superior.

[Tabla 41-1]

Ejemplo nº	hTRPA1 IC50 (µM)	Ejemplo nº	hTRPA1 IC50 (µM)
87	0.052	350	0.63
179	0.0041	351	0.99
191	0.035	352	0.41
328	0.016	353	0.30
329	0.014	354	0.38
330	0.015	355	0.10
332	0.016	356	0.19
333	0.021	357	0.044
338	0.012	358	0.11
339	0.011	359	0.0079
340	0.38	360	0.010
341	0.014	361	0.47
342	0.18	362	0.0070
343	0.28	363	0.92
344	0.0033	364	0.010
345	0.27	365	0.22
346	0.70	366	0.19
347	0.074	367	0.17
348	0.016	368	0.013
349	0.043	369	0.044

[Tabla 41-2]

Ejemplo n°	hTRPA1 IC50 (uM)	Ejemplo n°	hTRPA1 IC50 (uM)
370	0.073	390	0.0093
371	0.010	391	0.026
372	0.027	392	0.0046
373	0.079	393	0.0091
374	0.015	394	0.011
375	0.013	395	0.0032
376	0.021	396	0.0076
377	0.11	397	0.0068
378	0.0052	398	0.021
379	0.019	399	0.0025
380	0.0031	400	0.0052
381	0.020	401	0.012
382	0.027	402	0.0035
383	0.0097	403	0.013
384	0.013	404	0.0097
385	0.013	405	0.0035
386	0.0066	406	0.0027
387	0.0055	407	0.0070
388	0.0027	408	0.016
389	0.011	409	0.029

[Tabla 41-3]

Ejemplo nº	hTRPA1 IC50 (µM)	Ejemplo nº	hTRPA1 IC50 (µM)
410	0.038	419	0.0041
411	0.025	420	0.01
412	0.0027	421	0.0029
413	0.012	422	0.0030
414	0.034	423	0.033
415	0.41	424	0.021
416	0.0042	425	0.19
417	0.014	426	0.0077
418	0.011	427	0.17

5 Ejemplo Experimental 2: Ensayo de evaluación del comportamiento de dolor inducido por AITC

Para evaluar la eficacia de la sustancia de ensayo *in vivo*, se realizó el ensayo de evaluación del comportamiento de dolor inducido por isotiocianato de alilo (AITC) utilizando ratones.

10 AITC es un agonista selectivo del canal de TRPA1, y causa un comportamiento de dolor a través de la activación de TRPA1 cuando se administra al animal. Por lo tanto, la intensidad de la acción antagonista de TRPA1 de la sustancia de ensayo en el cuerpo vivo se puede evaluar midiendo el comportamiento de dolor después de la administración de AITC.

1. Administración de la sustancia de ensayo al animal

Como animal, se utilizan ratones ICR machos (de 6 a 8 semanas de edad). Los ratones se mantienen en ayunas en el día antes del ensayo. La sustancia de ensayo se administra intraperitonealmente u oralmente para evaluación. En

el caso de administración intraperitoneal, la sustancia se administra durante 30 min antes de la administración de AITC. En el caso de administración oral, la sustancia se administra durante 60 min antes de la administración de AITC.

2. Evaluación del comportamiento de dolor inducido por AITC

- 5 Se inyecta subcutáneamente AITC (0.1%) en la superficie plantar de la pata trasera izquierda del ratón, y se mide el tiempo en que el ratón muestra un comportamiento de lamedura plantar de la pata (tiempo de lamedura) durante 5 min inmediatamente después de la inyección AITC.

3. Cálculo de la tasa de inhibición

- 10 El tiempo de lamedura del grupo de administración de vehículo en cada ensayo se toma como 100%, y se determina la tasa de actividad tras la administración de cada sustancia de ensayo (tiempo de lamedura tras la administración de la sustancia de ensayo/tiempo de lamedura en el grupo de administración de vehículo x 100), y se calcula el valor numérico obtenido restando la tasa de actividad de 100 que es la tasa de inhibición.

Por el método arriba mencionado, se puede confirmar que el compuesto de la presente invención tiene una actividad antagonista de TRPA1 superior, una cinética *in vivo* superior, y muestra eficacia superior en el modelo animal.

- 15 La eficacia del compuesto de la presente invención se confirmó por el ensayo de evaluación arriba mencionado.

[Texto Libre de Listado de Secuencia]

SEQ ID NO: 1: cebador

SEQ ID NO: 2: cebador

[Campo de Aplicación Industrial]

- 20 El compuesto de la presente invención tiene una actividad antagonista de TRPA1 superior, y por lo tanto, es útil para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que involucran TRPA1 (por ejemplo, enfermedades asociadas al dolor, enfermedades del tracto digestivo, enfermedades del pulmón, enfermedades de la vejiga, enfermedades inflamatorias, enfermedades dermatológicas y enfermedades neurológicas).

- 25 En vista de este objetivo, el compuesto de la presente invención muestra alta concentración en sangre mediante administración o biodisponibilidad oral, es superior en sustentabilidad de la concentración en sangre, y es útil como preparación oral.

Además, el compuesto de la presente invención es superior en la estabilidad en soluciones ácidas o alcalinas y es útil y se puede aplicar a, por ejemplo, varias formas de dosificación.

- 30 Además, el compuesto de la presente invención específicamente inhibe TPRA1. Es decir, el compuesto de la presente invención tiene alta selectividad a un objetivo molecular, es superior en seguridad y útil puesto que no se espera interacción con otros fármacos.

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente núms. 2014-013729 (fecha de presentación: 28 de Enero del 2014) y 2014-160250 (fecha de presentación: 6 de Agosto del 2014) presentadas en Japón.

Listado de secuencias

- 35 <110> AJINOMOTO CO., INC.

<120> Derivados de sulfonamida heterocíclica y medicamentos que los comprenden

<130> 092294

<150> JP 2014-013729

<151> 2014-1-28

- 40 <150> JP 2014-160250

<151> 2014-8-6

<160> 2

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

- 45 <211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> cebador 1

<400> 1

5 aactttagta agcttcgatc gccatgaag 29

<210> 2

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial

10

<220>

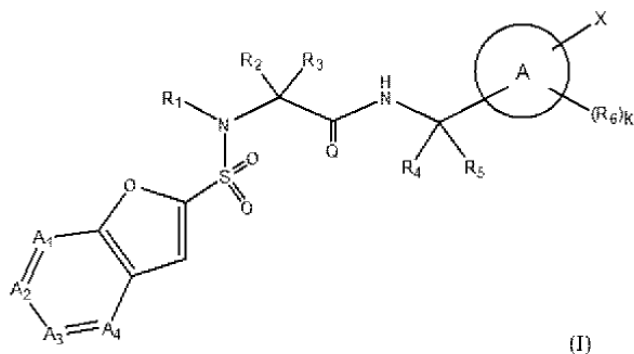
<223> cebador 2

<400> 2

gtaccgatct agaattcgtt tactaaggct caag 34

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

5 Q es =O o =S;

el anillo A es un anillo aromático o anillo heteroaromático monocíclico de 6 miembros, o un anillo aromático o anillo heteroaromático bicíclico;

A₁ es -C(Ra)= o -N=;

A₂ es -C(Rb)= o -N=;

10 A₃ es -C(Rc)= o -N=;

A₄ es -C(Rd)= o -N=;

Ra, Rb, Rc y Rd son los mismos o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₆ o un grupo halógeno-alcoxi C₁₋₆;

15 con la condición de que al menos dos de A₁ - A₄ no son -N=;

R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R₂ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R₃ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

20 R₄ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R₅ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R₁ y R₂ están opcionalmente unidos para formar un anillo que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R₄ y R₅ están opcionalmente unidos para formar cicloalcano;

25 X es hidrógeno,

-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,

-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,

30 -O-Cy,

-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,

-S(O)_n-Cy,
 -S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 -C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy,
 -N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
 -C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-N(R_{x5})-Cy,
 -O-N(R_{x5})-Cy
 -N(R_{x5})-O-Cy,

-C(O)-N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-C(O)-Cy,
 -S(O)_m-N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-S(O)_m-Cy,
 -O-S(O)_m-Cy, o

-S(O)_m-O-Cy;

n es un número entero de 0 - 2;

m es 1 o 2;

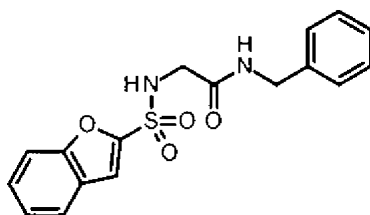
Cy es un grupo cíclico saturado o insaturado que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes (que opcionalmente contiene un heteroátomo);

R_{x1}, R_{x2}, R_{x3}, R_{x4}, R_{x5} y R_{x6} son los mismos o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R₆ es un grupo alquilo C₁₋₅ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquilo C₃₋₆ cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₆, un grupo halógeno-alcoxi C₁₋₆, un grupo amino, un grupo amino mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo ciano, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo carbamoilo, un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, o un grupo amino sustituido con un grupo acilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

cuando R₆ está presente en la pluralidad, puede ser el mismo o diferente; y

k es un número entero de 0 - 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, excluyendo el siguiente compuesto:



2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde, en la fórmula (I),

Q es =O;

R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R_4 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

R_5 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

con la condición de que R_4 y R_5 no se unen para formar cicloalcano; y X es hidrógeno,

-Cy,

5 -C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-C($R_{x3}R_{x4}$)-Cy,

-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,

-O-Cy,

-O-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

10 -C($R_{x1}R_{x2}$)-O-Cy,

-S(O)n-Cy,

-S(O)n-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-S(O)n-Cy,

-N(R_{x5})-Cy,

15 -N(R_{x5})-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-N(R_{x6})-Cy,

-O-N(R_{x5})-Cy

-N(R_{x5})-O-Cy,

20 -C(O)-N(R_{x5})-Cy,

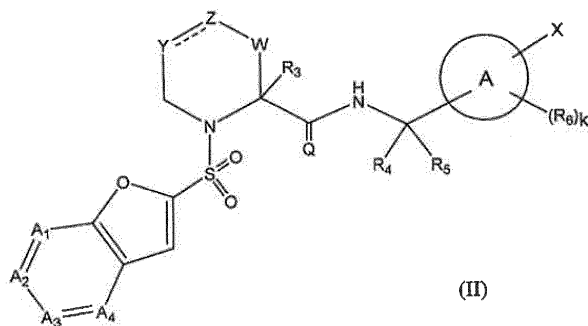
-N(R_{x5})-C(O)-Cy,

-S(O)m-N(R_{x5})-Cy, o

-N(R_{x5})-S(O)m-Cy,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 3. El compuesto según la reivindicación 1, que se representa por la siguiente fórmula (II):



en donde

----- es un enlace sencillo o enlace doble;

Y es $-CR_{y1}R_{y2}-$ o $-CR_{y3}=$;

30 Z es un enlace, $-O-$, $-CR_{z1}R_{z2}-$ o $-CR_{z3}=$;

W es un enlace o $-CR_{w1}R_{w2}-$;

R_{y1} , R_{y2} , R_{y3} , R_{z1} , R_{z2} , R_{z3} , R_{w1} y R_{w2} son los mismos o diferentes y cada uno es hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

y los demás símbolos son como se definen en la reivindicación 1,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde, en la fórmula (II),

Q es =O;

R_4 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

R_5 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

10 con la condición de que R_4 y R_5 no se unen para formar cicloalcano; y

X es hidrógeno,

-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-C($R_{x3}R_{x4}$)-Cy,

15 -C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,

-O-Cy,

-O-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-O-Cy,

-S(O)n-Cy,

20 -S(O)n-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-S(O)n-Cy,

-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-N(R_{x5})-Cy,

25 -N(R_{x5})-N(R_{x6})-Cy,

-O-N(R_{x5})-Cy

-N(R_{x5})-O-Cy,

-C(O)-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C(O)-Cy,

30 -S(O)m-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-S(O)m-Cy,

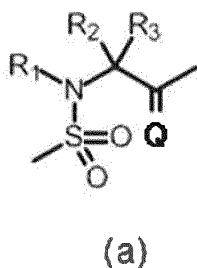
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 2, en donde R_1 es hidrógeno, R_2 es un grupo alquilo C_{1-6} , y R_3 es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

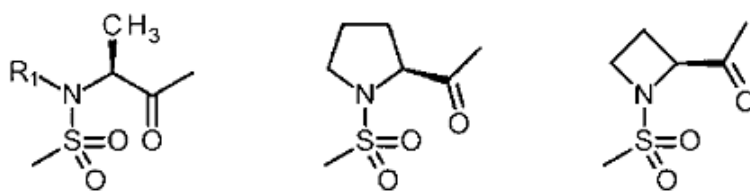
35 6. El compuesto según la reivindicación 4, en donde Y es $-\text{CH}_2-$, Z es $-\text{CH}_2-$, W es un enlace, R_3 es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto según la reivindicación 4, en donde Y es $-\text{CH}_2-$, Z es un enlace, W es un enlace, R_3 es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto según la reivindicación 2, en donde la estructura parcial (a)



es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



5 en donde R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

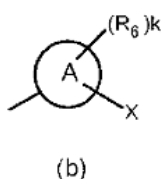
9. El compuesto según la reivindicación 8, en donde R₁ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto según la reivindicación 9, en donde R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

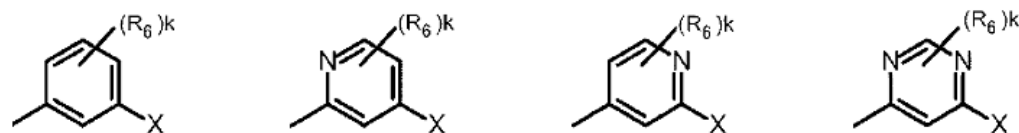
11. El compuesto según la reivindicación 9, en donde A es un anillo aromático o un anillo heteroaromático monocíclico de 6 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto según la reivindicación 9, en donde A es benceno, piridina o pirimidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 13. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 4, 8 o 9, en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

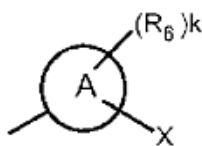


, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 14. El compuesto según la reivindicación 9, en donde k es un número entero de 0 a 2, R₆ es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₃₋₆ cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amino, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

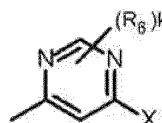
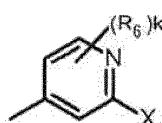
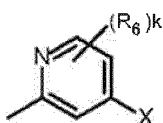
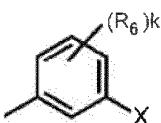
15. El compuesto según la reivindicación 9, en donde k es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto según la reivindicación 9, en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



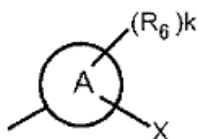
(b)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;



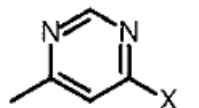
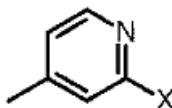
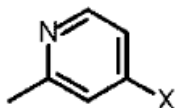
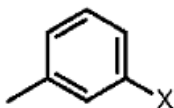
5 k es 0 o 1, R₆ es un grupo alquilo C₃₋₆ cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo halógeno, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo amino, un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto según la reivindicación 9, en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



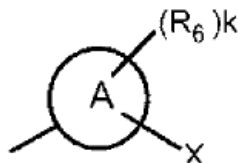
(b)

10 es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



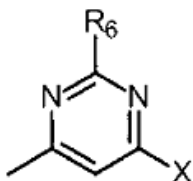
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto según la reivindicación 9, en donde la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



(b)

15 es un grupo de la siguiente fórmula,



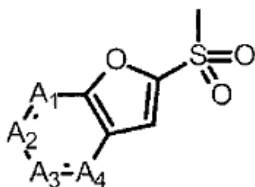
R₆ es un grupo alquilo C₃₋₆ cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amino o un grupo amino mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 19. El compuesto según la reivindicación 9, en donde A₁ es -C(Ra)=, A₂ es -C(Rb)=, A₃ es -C(Rc)=, A₄ es -C(Rd)=, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto según la reivindicación 9, en donde A₁ es -C(Ra)=, A₂ es -C(Rb)=, A₃ es -C(Rc)=, A₄ es -C(Rd)=;

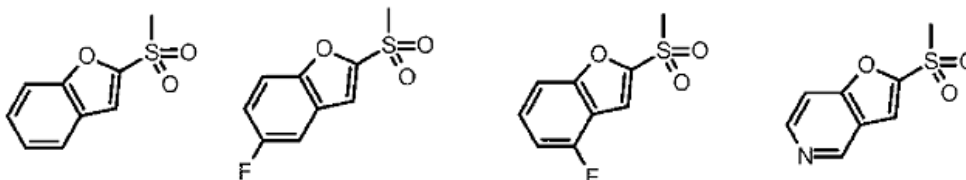
Ra, Rb, Rc y Rd todos son hidrógenos o cualquiera de estos es un grupo halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 21. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 4, 8 o 9, en donde la estructura parcial (c)



(c)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

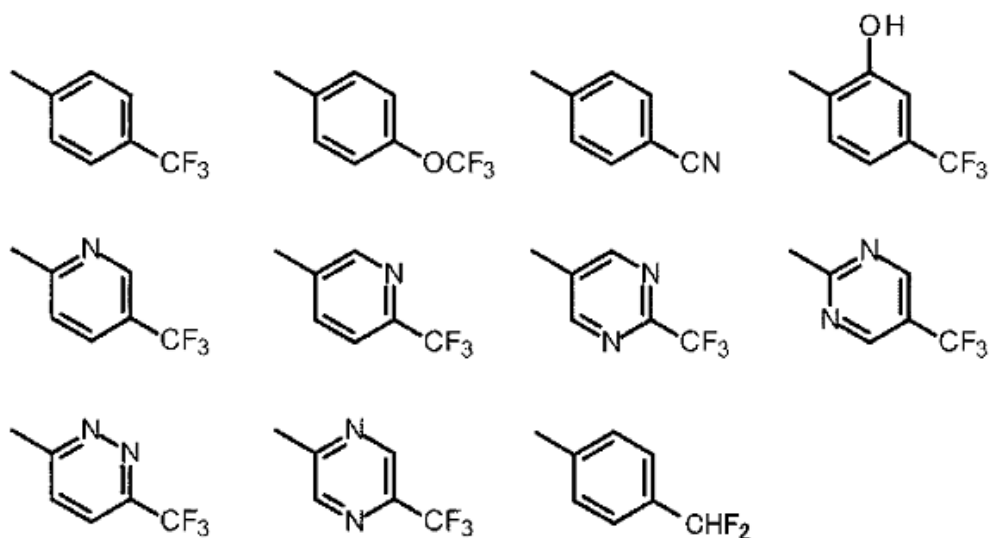


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 22. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 4, 8 o 9, en donde X es hidrógeno, -Cy, -O-Cy o -O-CH₂-Cy, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

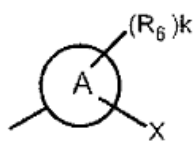
23. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 4, 8 o 9, en donde X es Cy; preferiblemente Cy es benceno que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, piridina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, pirimidina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, piridazina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, o pirazina que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes; preferiblemente Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto según la reivindicación 9, en donde R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno;
la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



(b)

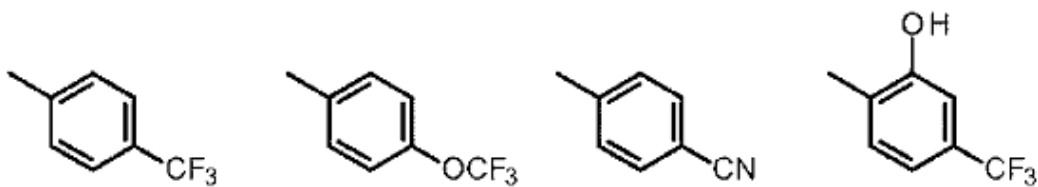
5

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

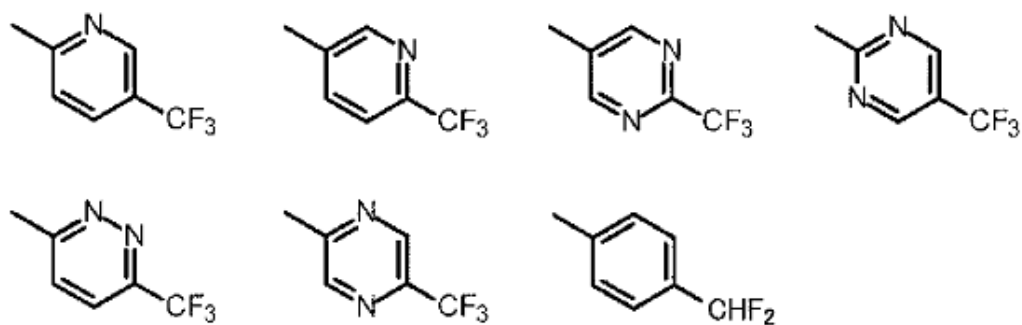


X es -Cy;

Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

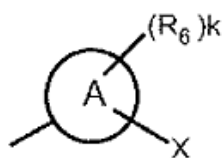


10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 4, 8 o 9, en donde R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno;
la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



(b)

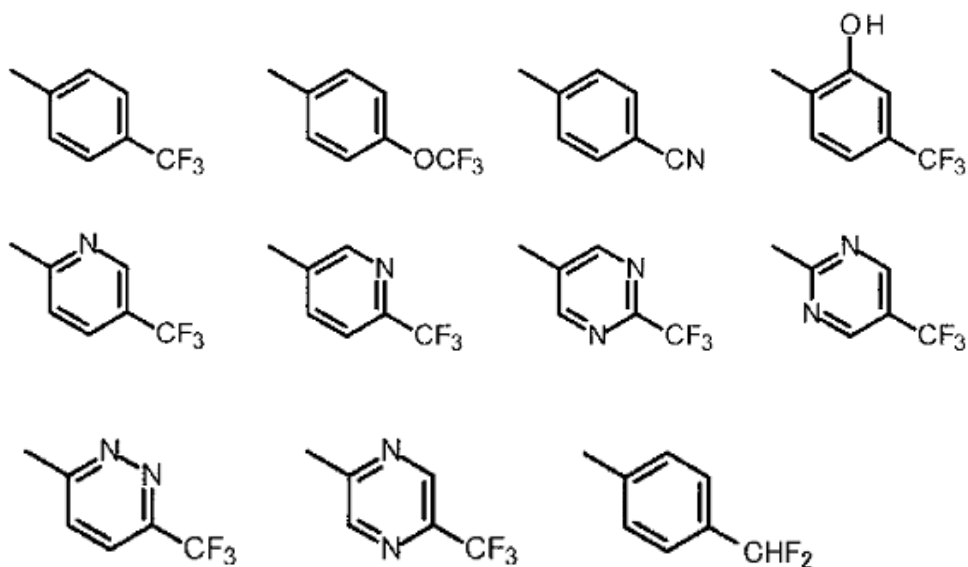
5

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;



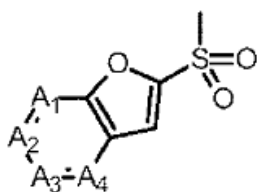
X es -Cy;

Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;



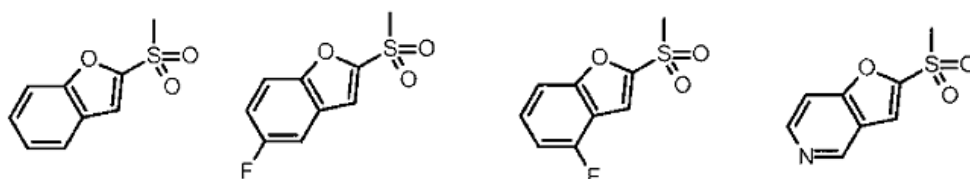
10

la estructura parcial (c)



(c)

es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas



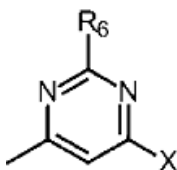
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 26. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 4, 8, o 9, en donde R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno;
la estructura parcial (b) que contiene el anillo A



(b)

es un grupo de la siguiente fórmula,



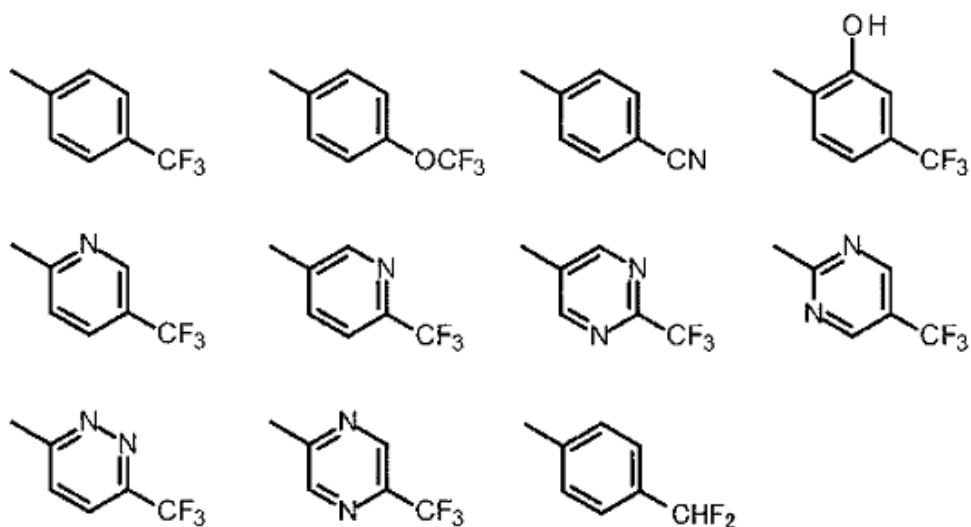
10

R_6 es un grupo alquilo C_{3-6} cíclico (que opcionalmente contiene un heteroátomo), un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, un grupo amino o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} ,

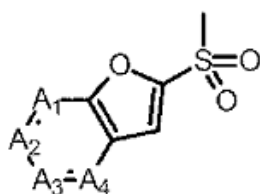
X es -Cy;

15

Cy es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas;

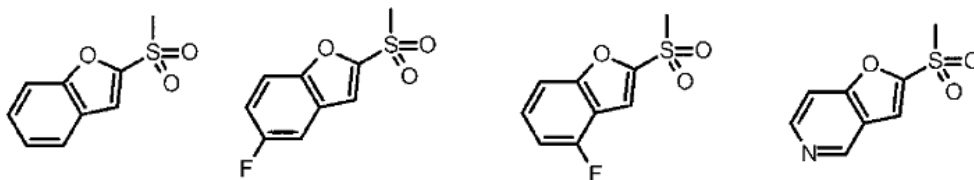


la estructura parcial (c)



(c)

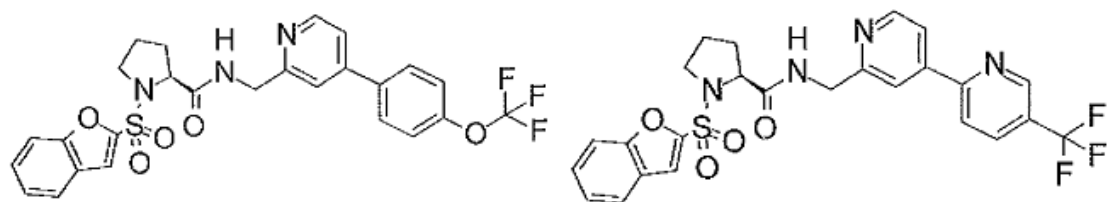
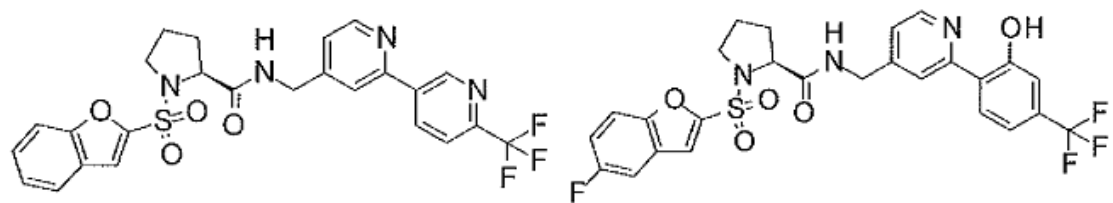
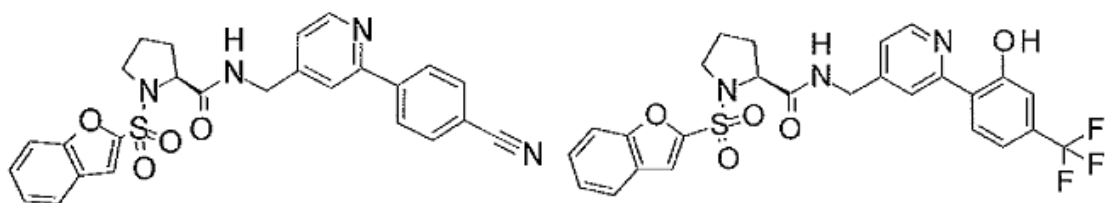
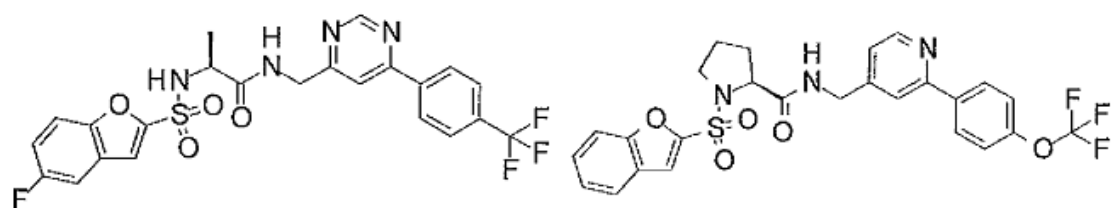
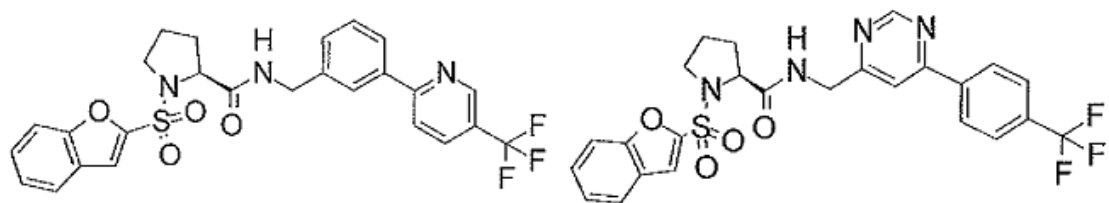
es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas

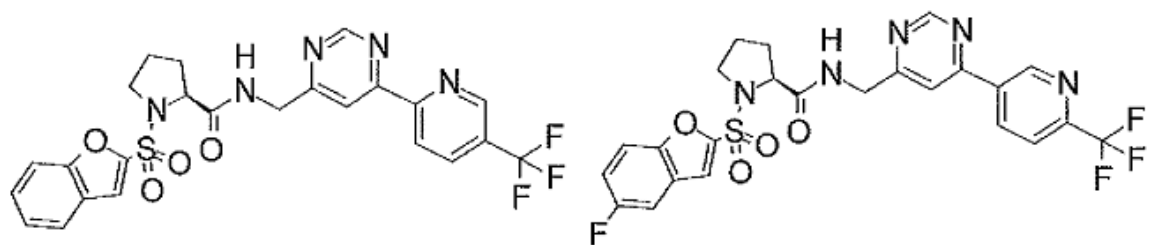
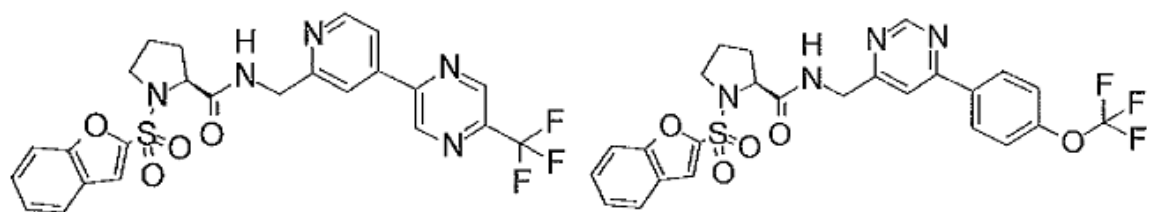
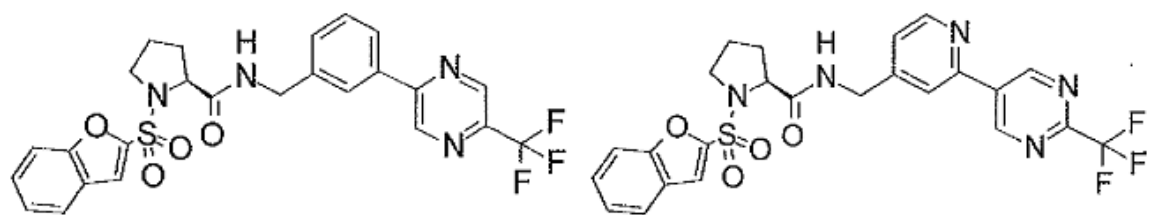
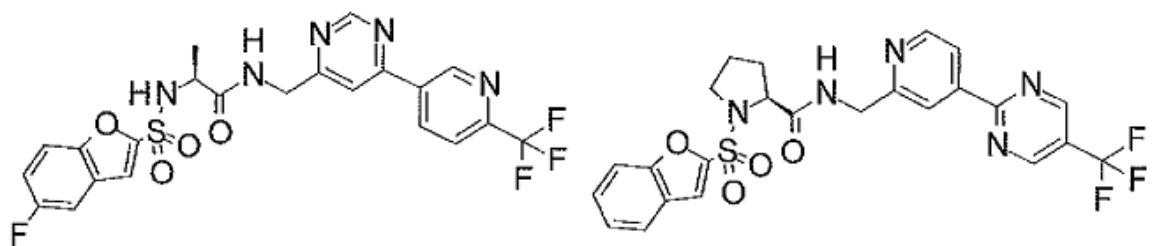
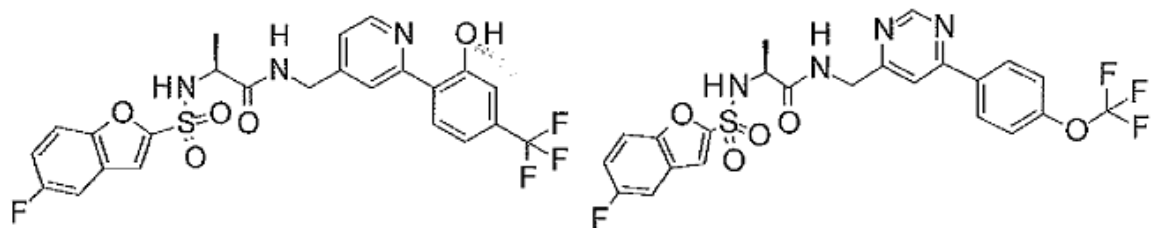


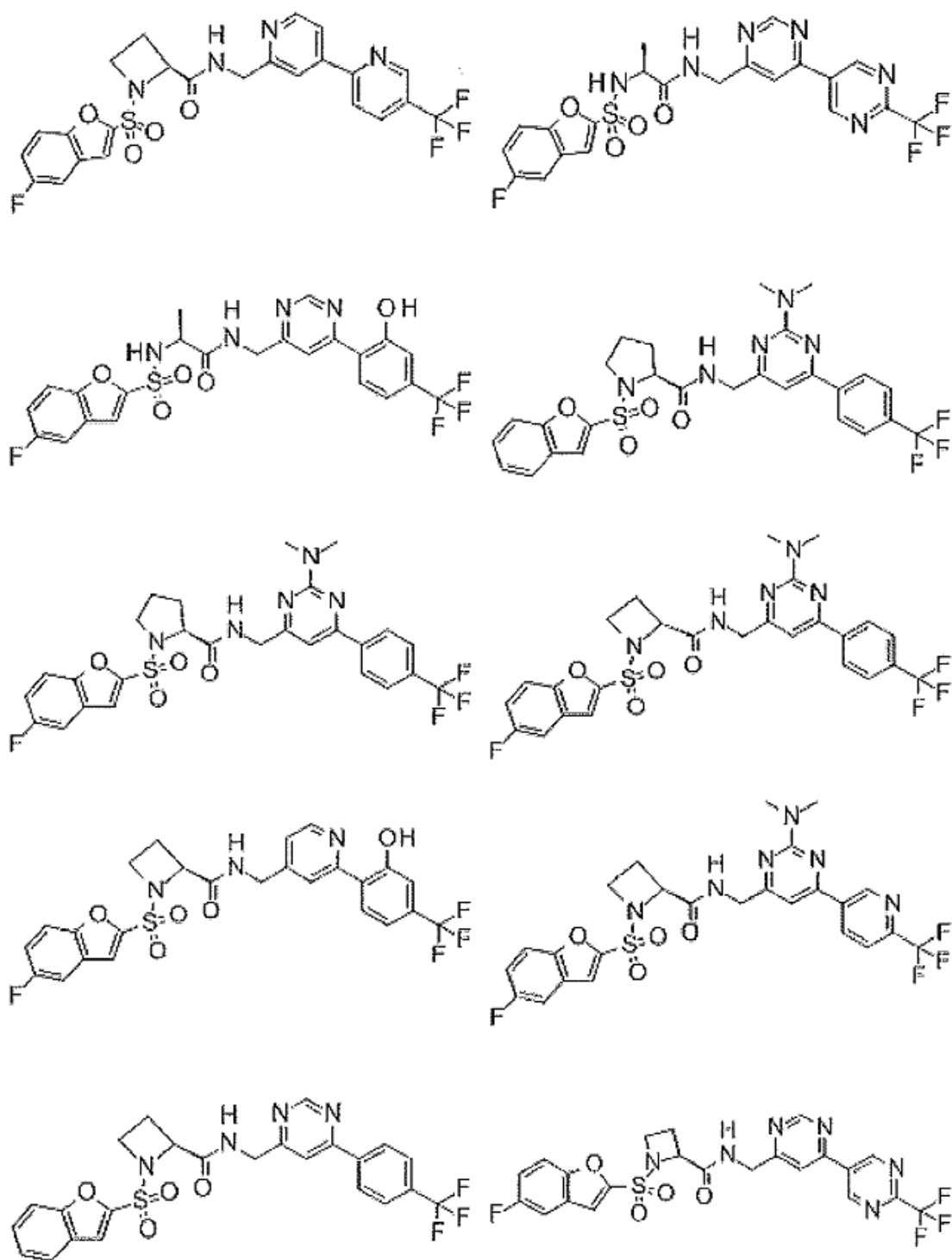
5

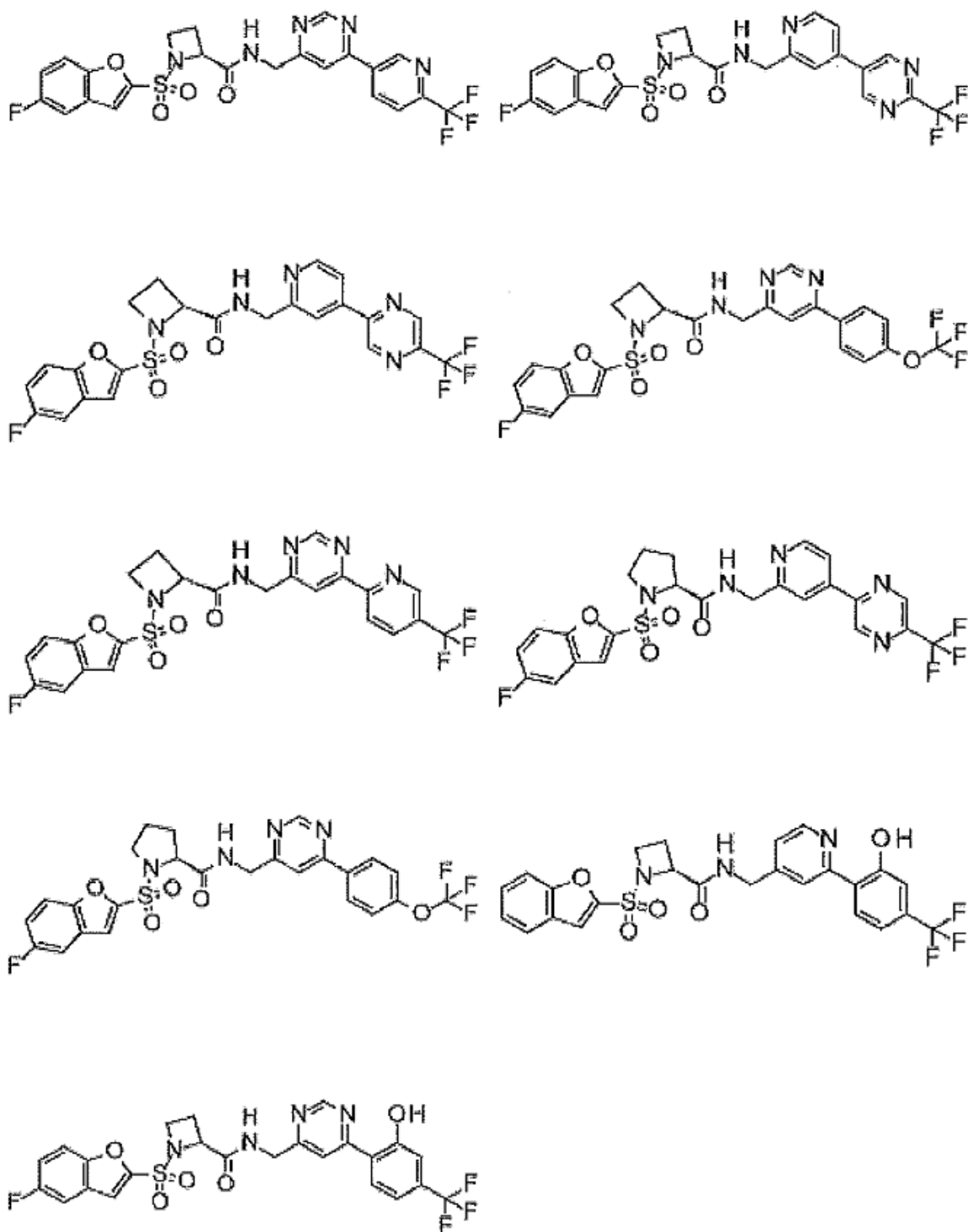
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto según la reivindicación 2, que se representa por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:









28. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad que involucra TRPA1; preferiblemente la enfermedad que involucra TRPA1 se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor agudo, neuropatía diabética, osteoartritis, asma, tos crónica, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, trastorno gastrointestinal funcional, esofagitis de reflujo, síndrome de intestino irritable, enfermedad de intestino inflamatorio, pancreatitis, neuropatía inducida por agente anticáncer, prurito y dermatitis alérgica; preferiblemente la enfermedad que involucra TRPA1 se selecciona del grupo que consiste de dolor crónico, dolor agudo, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, trastorno gastrointestinal funcional, esofagitis de reflujo, enfermedad de intestino inflamatorio, neuropatía inducida por agente anticáncer y prurito.