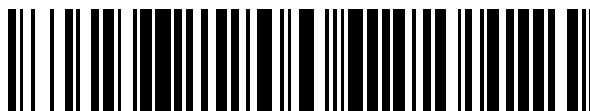


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 625**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2015** **PCT/US2015/026133**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015** **WO15161052**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2015** **E 15719115 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020** **EP 3131893**

54 Título: **Activadores de hERG policíclicos**

30 Prioridad:

17.04.2014 US 201461980932 P

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

16.10.2020

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ZABAWA, THOMAS;
ZECRI, FREDERIC;
BEBERNITZ, GREGORY RAYMOND;
CODY, EMMA;
DAY, ROBERT FRANCIS;
PATEL, TAJESH JAYPRAKASH;
QIAN, MING y
WHITEHEAD, LEWIS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 787 625 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

Activadores de hERG policíclicos

5 Antecedentes de la invención

La contractibilidad cardíaca coordinada está gobernada por cambios eléctricos que se producen en los cardiomiocitos. El potencial de acción o impulso cardíaco está determinado por una apertura y cierre sucesivos de los canales iónicos de la membrana que regulan las corrientes de despolarización (principalmente Na⁺ y Ca⁺⁺) y repolarización (principalmente K⁺) (Nerbonne y Kass, 2005). Los defectos genéticos que dan como resultado el funcionamiento defectuoso de estos canales y las corrientes iónicas asociadas pueden conllevar trastornos del ritmo cardíaco descritos generalmente como canalopatías cardíacas (Webster y Berul, 2013). Las mutaciones heredadas en canales iónicos cardíacos que dan como resultado una ganancia o pérdida de la función de los canales pueden alterar el potencial de acción atrial y ventricular y provocar varios síndromes de arritmia cardíaca, incluidos el síndrome del QT largo (LQTS, por sus siglas en inglés), síndrome del QT corto, síndrome de Brugada y fibrilación atrial familiar (Giudicessi y Ackerman, 2012). La prolongación del intervalo QT provocada por una repolarización cardíaca anómala está asociada con un incremento del riesgo de taquiarritmia potencialmente mortal. En la actualidad, se han identificado 16 genes asociados con LQTS con diferentes signos y síntomas, dependiendo del locus afectado. La mayoría de los casos tienen mutaciones en los genes KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2) y SCN5A (LQT3) (Schwartz *et al.* 2013).

La repolarización cardíaca está mediada principalmente por la corriente rectificadora tardía lenta, IKs (KCNQ1) y la corriente rectificadora tardía rápida IKr (KCNH2) que llevan a cabo los canales hERG (Sanguinetti y Tristani-Firouzi, 2006). La deficiencia o pérdida de la función de los canales de K⁺ retrasa la repolarización cardíaca, conlleva una prolongación excesiva de la duración del potencial de acción y el intervalo QT asociado en el electrocardiograma y predispone a los individuos afectados a un riesgo elevado de desarrollar arritmia de tipo taquicardia ventricular polimorfa en entorchado y muerte súbita de origen cardíaco (Ravens y Cerbai, 2008). El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (JLN) es una causa rara de LQTS caracterizada por sordera, prolongación grave del QT y arritmias mortales (Crotti *et al.* 2008). La mayoría de los pacientes mueren debido a este trastorno en la infancia antes de los 10 años de edad a pesar de una terapia agresiva que incluye modificación del comportamiento, betabloqueantes, desfibriladores y simpatectomía. Este síndrome está provocado por mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas en los genes KCNQ1 y KCNE1 que son responsables de la corriente de repolarización rectificadora tardía IKs (Crotti *et al.* 2008). A menudo se observa LQTS adquirido en el contexto de una enfermedad cardíaca estructural o funcional tal como la cardiomiopatía isquémica o diabética. El sustrato alterado en la enfermedad coronaria (isquemia o cicatriz) puede reducir el umbral para una posdespolarización. Por lo tanto, la disfunción de IKs subclínica con reducción asociada en la reserva de repolarización puede estar exacerbada en estas afecciones.

Los activadores de los canales hERG descritos en la bibliografía incluyen NS1643, NS3623, RPR260243, PD-118057, PD307243, ICA105574, A935142 y KBI30015 (Zhou *et al.*, 2011). Estos compuestos actúan alterando la activación, inactivación o desactivación de los canales (Perry *et al.* 2010). Se espera que la activación farmacológica de los canales de K⁺ hERG normalice el intervalo QT, mitigue desde un punto de vista funcional el sustrato arritmico y por consiguiente reduzca la arritmia cardíaca en pacientes con LQTS heredado o adquirido. Es probable que esta estrategia sea eficaz en LQTS resultado de mutaciones en genes que no son KCNQ1 ya que tiene como diana la alteración en QT *per se* y no defectos genéticos específicos. Los activadores de los canales hERG también pueden funcionar como antiaritmicos generales ya que supuestamente reducen la heterogeneidad eléctrica en el miocardio y, de esta manera, reducen la posibilidad de reentrada (Grunnet *et al.* 2008). Por lo tanto, la presente invención se refiere a activadores de hERG útiles como agentes farmacéuticos para el tratamiento de síndromes del QT largo genéticos o adquiridos y como una clase novedosa de agentes para el tratamiento de arritmias de otras etiologías.

1. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev.* 2005;85:1205-53.
2. Webster G, Berul CI. An update on channelopathies: from mechanisms to management. *Circulation.* 2013;127:126-40.
3. Giudicessi, J. R. & Ackerman, M. J. Potassium-channel mutations and cardiac arrhythmias—diagnosis and therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:319-32.
4. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AA. Impact of Genetics on the Clinical Management of Channelopathies. *J Am Coll Cardiol.* 15 de mayo de 2013 (publicación electrónica previa a la impresión)
5. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature.* 2006;440:463-9.
6. Ravens U, Cerbai E. Role of potassium currents in cardiac arrhythmias. *Europace.* 2008;10:1133-7.

7. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:18.

8. Zhou PZ, Babcock J, Liu LQ, Li M, Gao ZB. Activation of human ether-a-go-go related gene (hERG) potassium channels by small molecules. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32:781-8.

9. Perry M, Sanguinetti M, Mitcheson J. Revealing the structural basis of action of hERG potassium channel activators and blockers. *J Physiol.* 2010;588(Pt 17):3157-67.

10. Grunnet M, Hansen RS, Olesen SP. hERG1 channel activators: a new anti-arrhythmic principle. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008;98:347-62.

Las siguientes publicaciones describen compuestos de benzofurano como intermedios:

BE 671 060 A, en la página 6, Ejemplo II.

MOSE M CÓTERON ET AL: "Falcipain Inhibitors: Optimization Studies of the 2-Pyrimidinecarbonitrile Lead Series", *Journal of Medicinal Chemistry* vol. 53, n.º 16, 30 de julio de 2010, páginas 6129 - 6152: compuesto intermedio 279 en la página S48, ácido 5-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1-benzofuran-2-carboxílico.

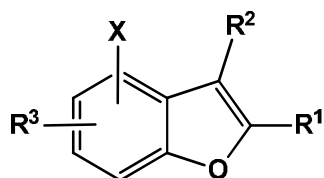
Chim. Therap., 1966, N.º 2, págs. 87-97, compuesto intermedio en el esquema de síntesis de la página 88.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Se siguen necesitando nuevos compuestos que activen hERG. La invención proporciona compuestos, sales de estos, formulaciones farmacéuticas de estos y combinaciones de estos donde los compuestos son activadores de hERG. La invención proporciona además métodos para tratar, prevenir o mejorar las afecciones relacionadas con hERG, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un modulador de hERG (por ejemplo, un compuesto de la invención).

En la presente se describen varias realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

En ciertos aspectos, los moduladores de hERG proporcionados en la presente son compuestos de Fórmula I y sales de estos:



(I)

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o subfórmulas de esta, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

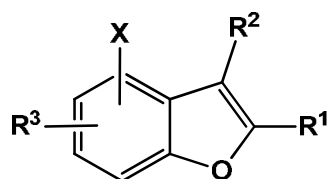
En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o subfórmulas de esta, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Una realización de la invención es proporcionar un método para tratar, prevenir o mejorar las afecciones relacionadas con hERG, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un modulador de hERG de Fórmula (I), o una composición farmacéutica que lo comprenda.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que modulan la actividad de hERG. Tales compuestos se pueden utilizar *in vivo* o *in vitro* para modular la actividad de hERG en varios contextos. En una primera realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de

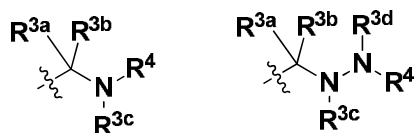
estos, que modulan la actividad de hERG. Los compuestos de Fórmula I están representados por la estructura, o sal de esta, de fórmula (I):



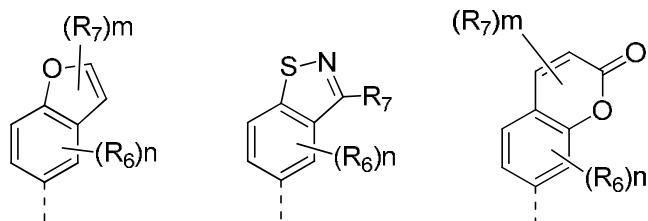
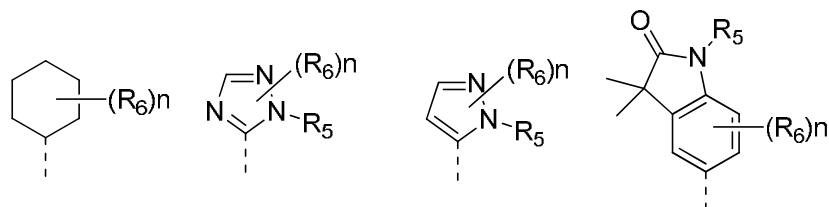
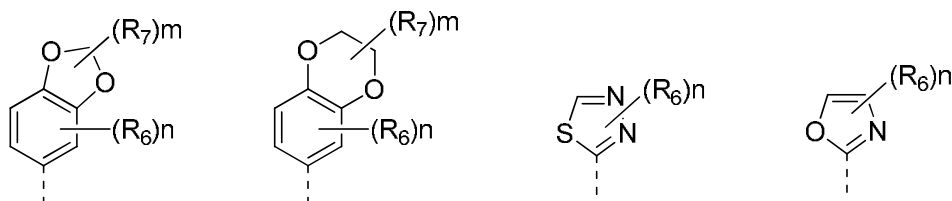
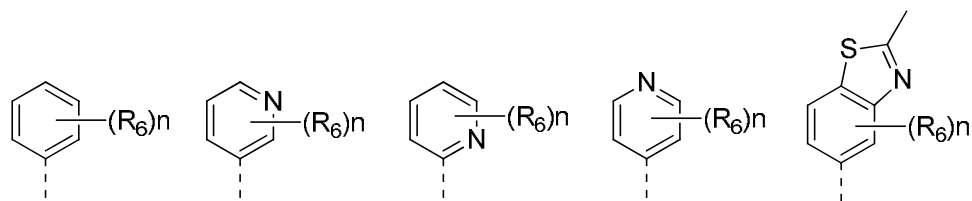
(I)

donde R¹ se selecciona entre: CO₂H o tetrazol y R² se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, o R¹ es H y R² es CO₂H o tetrazol; X se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), NR⁸R⁹, alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, N o S, dicho fenilo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con de 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxil, alquilo (C₁-C₄) sustituido con alquilamino (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con dimetilamino; R⁸ se selecciona entre: H, o alquilo (C₁-C₄); R⁹ se selecciona entre: H, o alquilo (C₁-C₄);

R³ es

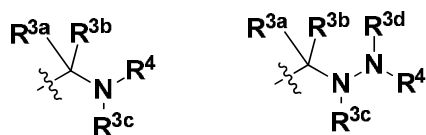


o ; donde R^{3a} se selecciona entre: H, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno; R^{3b} se selecciona entre: H, alquilo (C₁-C₄) o considerado junto con R^{3a} forma un cicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros o un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; R^{3c} se selecciona entre: H o CH₃; R^{3d} se selecciona entre: H o CH₃; R⁴ se selecciona entre:



o ;

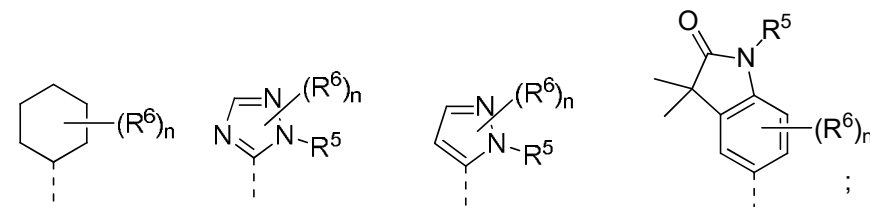
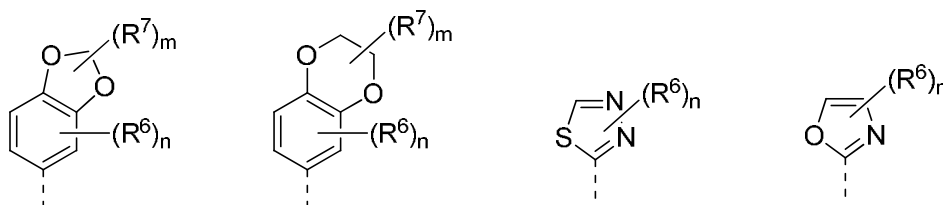
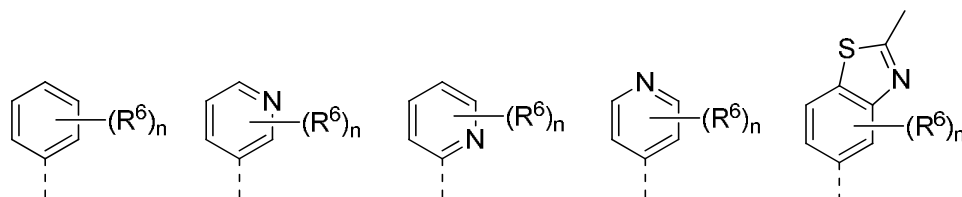
- donde la línea discontinua indica el punto de unión; R^5 se selecciona entre: H o CH_3 ; R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, nitrilo, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) sustituido con nitrilo, alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_4) sustituido con nitrilo, alqueno (C_1-C_4), *N*-acetilo, trifluoroacetilo, alquiltio (C_1-C_4), tio sustituido con halógeno, alquiltio (C_1-C_4) sustituido con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6), alquilo (C_1-C_4) sustituido con metilamino, alquilo (C_1-C_4) sustituido con dimetilamino, hidroxialquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno, un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre O, N o S, donde dicho heterociclo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con de 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre alquilo (C_1-C_4), halógeno, hidroxilo, amino o alcoxi (C_1-C_4); R^7 se selecciona entre: H o halógeno; n es 1, 2 o 3; m es 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.
- En una segunda realización, la invención es un compuesto, o una sal de este, de acuerdo con la primera realización, donde R^1 se selecciona entre: CO_2H o tetrazol; R^2 se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno; X se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), NR^8R^9 , alquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, N o S, dicho fenilo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con de 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) sustituido con hidroxilo, alquilo (C_1-C_4) sustituido con alquilamino (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con dimetilamino; R^8 se selecciona entre: H, o alquilo (C_1-C_4); R^9 se selecciona entre: H, o alquilo (C_1-C_4);
- R^3 es



o

; donde R^{3a} se selecciona entre: H, alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno; R^{3b} se selecciona entre: H, alquilo (C_1-C_4) o considerado junto con R^{3a} forma un cicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros o un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; R^{3c} se selecciona entre: H o CH_3 ; R^{3d} se selecciona entre: H o CH_3 ; R^4 se selecciona entre:

5



o

donde la línea discontinua indica el punto de unión; R^5 se selecciona entre: H o CH_3 ;

10

R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_4) sustituido con nitrilo, alquilenio (C_1-C_4), *N*-acetilo, trifluoroacetilo, alquiltio (C_1-C_4), tio sustituido con halógeno, alquiltio (C_1-C_4) sustituido con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6), alquilo (C_1-C_4) sustituido con metilamino, alquilo (C_1-C_4) sustituido con dimetilamino, hidroxialquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno, un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre O, N o S, donde dicho heterociclo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con de 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre alquilo (C_1-C_4), halógeno, hidroxilo, amino o alcoxi (C_1-C_4); R^7 se selecciona entre: H o halógeno; n es 1, 2 o 3; m es 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

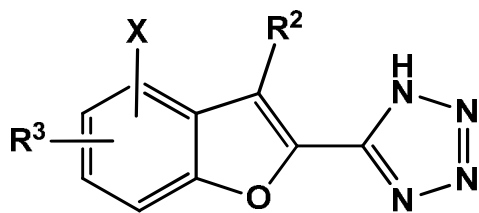
20

En una realización, la invención es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R^1 es tetrazol.

25

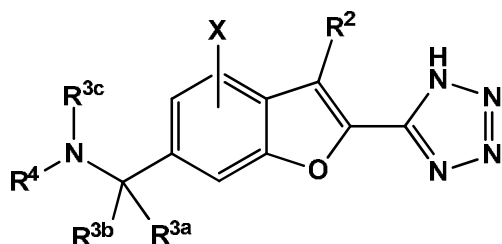
En otra realización, la invención es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R^2 es hidrógeno.

En una tercera realización, la invención es el compuesto de acuerdo con la primera o segunda realizaciones, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (II):



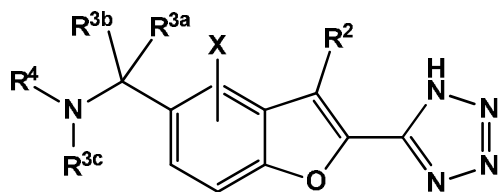
(II).

En una cuarta realización, la invención es el compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a tercera realizaciones, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (III):



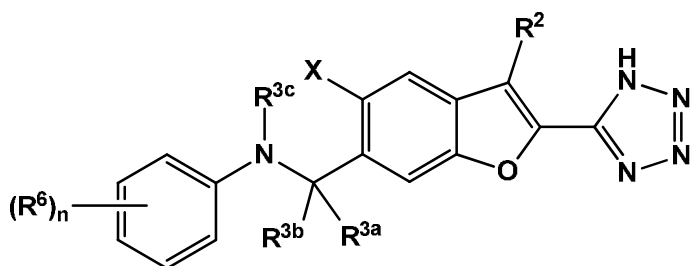
(III).

En una quinta realización, la invención es el compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a tercera realizaciones, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (IV):



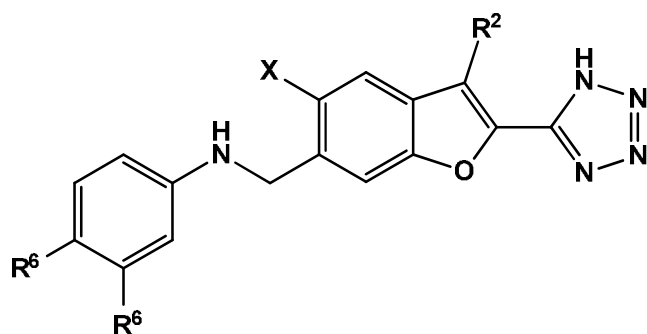
(IV).

En una sexta realización, la invención es el compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a cuarta realizaciones, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (V):



(V).

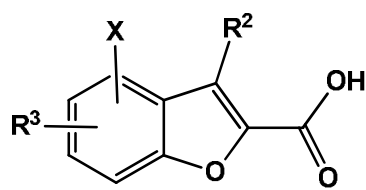
En una séptima realización, la invención es el compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a cuarta o sexta realizaciones, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (VI):



(VI);

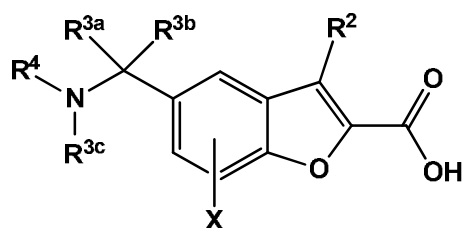
donde R² se selecciona entre: H, CH₃ o CF₃; X se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno; R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una octava realización, la invención es el compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera o segunda realizaciones, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (VII):



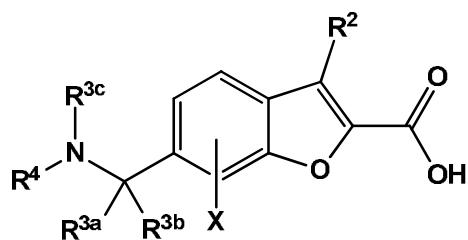
(VII).

En una novena realización, la invención es el compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera, segunda u octava realizaciones, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (VIII):



(VIII).

En una décima realización, la invención es el compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera, segunda u octava realizaciones, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (IX):



(IX).

En una undécima realización, la invención es el compuesto, o una sal de este, de acuerdo con una cualquiera de la primera a décima realizaciones, donde X se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno; R^{3b} es H; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 En una duodécima realización, la invención es el compuesto, o una sal de este, donde el compuesto se selecciona entre:

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-5-fluoro-4-metoxianilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-etoxi-5-fluoroanilina;

10 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometil)anilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,5-dibromo-4-(difluorometoxi)anilina;

15 3,5-dicloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxianilina;

N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;

N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometil)tio)anilina;

20 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina;

N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometoxi)anilina;

25 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxi-3-(trifluorometil)anilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometoxi)anilina;

3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil)anilina;

30 4-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometoxi)anilina;

N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4-bis(trifluorometil)anilina;

35 3,4,5-tricloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;

N-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(difluorometoxi)anilina;

40 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4,5-tricloroanilina;

45 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometil)tio)anilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-metil-4-(trifluorometoxi)anilina;

N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;

50 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;

3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometil)tio)anilina;

55 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(metiltio)-3-(trifluorometil)anilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;

60 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(metiltio)anilina;

2-(4-(((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)acetonitrilo;

- 1-(4-(((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)fenil)-2,2,2-trifluoroetanona;
N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
5 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-cloroanilina;
10 3-bromo-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propilanilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4,5-difluoroanilina;
3-bromo-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
15 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina;
N-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-bromo-3-(trifluorometil)anilina;
20 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4-bis(trifluorometoxi)anilina;
25 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-propilanilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina;
30 5-(6-((2-(3,4,5-triclorofenil)hidrazinil)metil)benzofuran-2-il)-2*H*-tetrazol;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina;
35 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-bromo-3-(trifluorometoxi)anilina;
N-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3,5-dicloro-4-etoxianilina;
40 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina;
N-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
45 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4-bis(trifluorometil)anilina;
3-bromo-*N*-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
N-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina;
50 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
N-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxi-3-(trifluorometil)anilina;
55 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetil)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromoanilina;
60 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
N-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometil)anilina;

- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4,5-trimetoxianilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 5 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 10 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-cloro-3-propilanilina;
- 15 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-5-metil-4-propilanilina;
- 3-cloro-*N*-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-4-propilanilina;
- 20 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3,4,5-tricloroanilina;
- 25 *N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-5-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometoxi)anilina;
- 30 *N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-etil-3-(trifluorometil)anilina;
- 35 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-fluoro-4-propilanilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-metil-4-propilanilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- 40 *N*-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina;
- 45 *N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3-cloro-4-propilanilina;
- ácido 6-(((3,4,5-tribromofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3,4,5-triclorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 50 ácido 6-(((3-cloro-4-((trifluorometil)tio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 55 ácido 6-(((2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-(trifluorometil)-4-((trifluorometil)tio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 60 ácido 6-(((4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-cloro-4-propilfenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;

- ácido 6-(((2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-(((4-(metiltio)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-(metiltio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-(((3-bromo-4-morfolinofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(pentafluorotio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-etil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-(((3,4-bis(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-(((3,4-bis(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-(((3-bromo-4,5-difluorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)-3-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-(((3-morfolinofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-cloro-4-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)-3-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-((trifluorometil)tio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-(((2-metilbenzo[*d*]tiazol-5-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-cloro-4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-(((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 50 ácido 6-(((2,6-dicloropiridin-4-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((3,4,5-triclorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 55 ácido 5-(((3-cloro-4-propilfenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 60 ácido 5-(((4-etil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((3-propil-4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;

- ácido 5-(((4-cloro-3-propilfenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 5 *N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- 3,4-dicloro-*N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)anilina;
- 10 *N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 3-bromo-*N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 4-(difluorometoxi)-*N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- 15 4-bromo-*N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;
- N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 20 *N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 3-bromo-*N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 4-bromo-*N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;
- 25 3-cloro-*N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometil)anilina;
- 3,4-dicloro-*N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)anilina;
- 3-bromo-*N*-((4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 30 4-(difluorometoxi)-*N*-((4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 35 4-bromo-*N*-((4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;
- N*-((4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 40 4-(difluorometoxi)-*N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 45 3-bromo-*N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 4-cloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- 4-bromo-*N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;
- 50 4-(difluorometoxi)-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((5-metoxi-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 55 *N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 2-(4-(((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)acetonitrilo;
- N*-((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 60 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2-difluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4-bis(trifluorometil)anilina;

- 4-bromo-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;
- 3-bromo-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropilanilina;
- 5 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoksi)anilina;
- 4-etoksi-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- 10 4-(2,2-difluoroetoksi)-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoksi-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 15 *N*-((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoksi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 4-(difluorometoksi)-*N*-((5-metoksi-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- 4-(difluorometoksi)-*N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- 20 *N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoksi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 25 *N*-((5-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoksi-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-etoxianilina;
- 30 *N*-((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoksi-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-metoxianilina;
- 35 *N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoksi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 4-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- 3-bromo-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometil)anilina;
- 40 *N*-((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoksi-3-(trifluorometil)anilina;
- 6-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-4-amina;
- 45 3-bromo-4-cloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
- 3-bromo-4-etil-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-cloroanilina;
- 50 3-bromo-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoksi)anilina;
- N*-((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoksi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 55 3,5-dibromo-4-(difluorometoksi)-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
- 3-cloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoksi)anilina;
- N*-((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 60 7-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-2-metilbenzofuran-5-amina;
- 4-bromo-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;

- 3-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propilanilina;
N-((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
5 3-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
3-bromo-*N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
10 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-7-cloro-2-metilbenzofuran-5-amina;
N-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-metil-5-(trifluorometil)anilina;
3-cloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometil)anilina;
15 2-(difluorometoxi)-5-(((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)benzonitrilo;
3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometil)anilina;
3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoxi)anilina;
20 5-(((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-2-(difluorometoxi)benzonitrilo;
3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-fluoro-5-(trifluorometil)anilina;
25 5-(((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-2-(difluorometoxi)benzonitrilo;
3-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometil)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina;
30 3-cloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina;
N-((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxi-3-(trifluorometil)anilina;
35 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropil-3-(trifluorometil)anilina;
3,4-dicloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-metilbenzo[d]isotiazol-5-amina;
40 2-(4-(((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)acetonnitrilo;
3-cloro-4-etoxi-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
45 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-5-(trifluorometoxi)anilina;
N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-metil-5-(trifluorometil)anilina;
4-cloro-3-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
50 3-cloro-4-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-isobutoxianilina;
55 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxianilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-benzo[d][1,3]dioxin-6-amina;
60 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-5-metil-4-propilanilina;
N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetil)anilina;

- N,N*-bis((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-isobutoxianilina;
- 7-(((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)-2*H*-cromen-2-ona;
- 5 ácido 5-cloro-6-(((4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-cloro-6-(((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-(((3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-(((3-cloro-4-((trifluorometil)tio)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-bromo-3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
- 20 ácido 5-fluoro-6-(((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-fluoro-6-(((3,4,5-triclorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico; y
- 25 *N*-((3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina.
- En otra realización, la invención es el compuesto de acuerdo con la primera o duodécima realizaciones, o una sal de este, donde el compuesto se selecciona entre:
- 30 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-5-fluoro-4-metoxianilina; *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-etoxi-5-fluoroanilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometil)anilina;
- 35 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,5-dibromo-4-(difluorometoxi)anilina;
- 3,5-dicloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxianilina;
- N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 40 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-fluoro-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina;
- 45 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxi-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 50 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-anilina;
- 4-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometoxi)anilina;
- 55 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4-bis(trifluorometil)anilina;
- 3,4,5-tricloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- 60 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(difluorometoxi)anilina;
- N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina;

- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4,5-tricloroanilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- 5 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-metil-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 10 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 15 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(metiltio)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(metiltio)anilina;
- 20 2-(4-(((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)acetonitrilo;
- 1-(4-(((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)fenil)-2,2,2-trifluoroetanona;
- 25 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-cloroanilina;
- 30 3-bromo-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propilanilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4,5-difluoroanilina;
- 35 3-bromo-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 40 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-bromo-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina;
- 45 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4-bis(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-propilanilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 50 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina;
- 5-(6-((2-(3,4,5-triclorofenil)hidrazinil)metil)benzofuran-2-il)-2*H*-tetrazol;
- 55 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-bromo-3-(trifluorometoxi)anilina;
- 60 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3,5-dicloro-4-etoxianilina;
- N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina;

- N*-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4-bis(trifluorometil)anilina;
- 5 3-bromo-*N*-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoksi)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometoksi)anilina;
- 10 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-etoksi-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoksi-3-(trifluorometil)anilina;
- 15 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromoanilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoksi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 20 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4,5-trimetoxianilina;
- 25 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoksi)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometoksi)anilina;
- 30 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina;
- 35 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-cloro-3-propilanilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-5-metil-4-propilanilina;
- 40 3-cloro-*N*-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-4-propilanilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometoksi)anilina;
- 45 *N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3,4,5-tricloroanilina;
- N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-5-(trifluorometoksi)anilina;
- 50 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometoksi)anilina;
- N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3-cloro-4-(trifluorometoksi)anilina;
- 55 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-etil-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-fluoro-4-propilanilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-metil-4-propilanilina;
- 60 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;

- N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina;
- N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3-cloro-4-propilanilina;
- 5 ácido 6-(((3,4,5-tribromofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3,4,5-triclorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-(((3-cloro-4-((trifluorometil)tio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-(trifluorometil)-4-((trifluorometil)tio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-(((3-cloro-4-propilfenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(metiltio)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-(metiltio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-(((3-bromo-4-morfolinofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(pentafluorotio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-(((4-etil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3,4-bis(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-(((4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3,4-bis(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-(((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-bromo-4,5-difluorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)-3-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico;
- 50 ácido 6-(((3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-morfolinofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 55 ácido 6-(((3-cloro-4-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)-3-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 60 ácido 6-(((4-((trifluorometil)tio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;

- ácido 6-(((3-cloro-4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-(((4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-(((2,6-dicloropiridin-4-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((3,4,5-triclorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((3-cloro-4-propilfenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 15 ácido 5-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 20 ácido 5-(((4-etil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((3-propil-4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico; y
- ácido 5-(((4-cloro-3-propilfenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico.
- 25 En una realización, la invención es el compuesto, o sal de este: *N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina.
- En otra realización, la invención es el compuesto, o sal de este: *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina.
- 30 En una decimotercera realización, la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
- 35 En una decimocuarta realización, la invención es una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más coagentes terapéuticamente activos.
- 40 En una decimoquinta realización, la invención es un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de una cualquiera de las realizaciones anteriores para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una afección relacionada con hERG, donde la afección relacionada con hERG se selecciona entre síndrome LQT, síndrome Na, síndrome de Jervell y síndrome de Lange-Nielsen.
- 45 En una realización, la invención es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como un medicamento.
- En otra realización, la invención es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una afección relacionada con hERG.
- 50 En otra realización más, la invención es el compuesto de acuerdo con la realización anterior, donde la afección relacionada con hERG se selecciona entre síndrome LQT, síndrome GOF, síndrome Na, síndrome de Jervell y síndrome de Lange-Nielsen.
- 55 En otra realización, la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección relacionada con hERG.
- 60 En otra realización más, la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la realización anterior, donde la afección relacionada con hERG se selecciona entre síndrome LQT, síndrome GOF, síndrome Na, síndrome de Jervell y síndrome de Lange-Nielsen.
- A efectos de interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando proceda, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

La expresión «alquilo C₁₋₄», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un resto hidrocarbonado ramificado o no ramificado totalmente saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Las expresiones «alquilo C₁₋₆» y «alquilo C₁₋₁₀» deben interpretarse de forma correspondiente. Los ejemplos representativos de alquilo C₁₋₁₀ incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.

La expresión «alquilenos C₁₋₄», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo divalente tal como se ha definido anteriormente en la presente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Las expresiones «alquilenos C₁₋₆» y «alquilenos C₁₋₁₀» deben interpretarse de forma correspondiente. Los ejemplos representativos de alquilenos C₁₋₁₀ incluyen, sin carácter limitante, metileno, etileno, *n*-propileno, isopropileno, *n*-butileno, *sec*-butileno, isobutileno, *tert*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, neopentileno, *n*-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2-dimetilpentileno, 2,3-dimetilpentileno, *n*-heptileno, *n*-octileno, *n*-nonileno y *n*-decileno.

La expresión «alquilo (C₁₋₄) sustituido con halógeno», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ tal como se define en la presente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado por un átomo de halógeno. El grupo haloalquilo C₁₋₄ puede ser monohaloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄ o polihaloalquilo C₁₋₄, que incluye perhaloalquilo C₁₋₄. Un monohaloalquilo C₁₋₄ puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo C₁₋₄ y polihaloalquilo C₁₋₄ pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Normalmente, el grupo polihaloalquilo C₁₋₄ contiene hasta 12, o 10, o 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo C₁₋₄ incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un grupo perhaloalquilo C₁₋₄ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno.

La expresión «alquiltio C₁₋₄», tal como se utiliza en la presente, se refiere a alquil C₁₋₄-S-, donde el alquilo C₁₋₄ se ha definido anteriormente en la presente. Las expresiones «alquiltio C₁₋₆» y «alquiltio C₁₋₁₀» deben interpretarse de forma correspondiente. Los ejemplos representativos de alquiltio C₁₋₄ incluyen, sin carácter limitante, metiltio, etiltio, *n*-propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, *sec*-butiltio, isobutiltio y *tert*-butiltio.

La expresión «haloalquiltio C₁₋₄», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquiltio C₁₋₄ tal como se define en la presente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado por un átomo de halógeno. El grupo haloalquiltio C₁₋₄ puede ser monohaloalquiltio C₁₋₄, dihaloalquiltio C₁₋₄ o polihaloalquiltio C₁₋₄, que incluye perhaloalquiltio C₁₋₄. Un monohaloalquiltio C₁₋₄ puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquiltio. Los grupos dihaloalquiltio C₁₋₄ y polihaloalquiltio C₁₋₄ pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquiltio. Normalmente, el grupo polihaloalquiltio C₁₋₄ contiene hasta 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de haloalquiltio C₁₋₄ incluyen fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, pentafluoroetiltio, heptafluoropropiltio, difluoroclorometiltio, heptafluoropropiltio, difluoroclorometiltio, diclorofluorometiltio, difluoroetiltio, difluoropropiltio, dicloroetiltio y dicloropropiltio. Un grupo perhaloalquiltio C₁₋₄ se refiere a un grupo alquiltio C₁₋₄ que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno.

El término «arilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción anular. Normalmente, el arilo es un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono e incluye uno o más anillos aromáticos fusionados con uno o más anillos hidrocarbonados no aromáticos. Algunos ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

La expresión «alcoxi C₁₋₄» o «alcoxilo C₁₋₄», tal como se utiliza en la presente, se refiere a alquilo C₁₋₄-O- donde el alquilo C₁₋₄ se ha definido anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxi C₁₋₄ incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi.

La expresión «alcoxi (C₁₋₄) sustituido con halógeno», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₄ tal como se define en la presente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado por un átomo de halógeno. El grupo haloalcoxi C₁₋₄ puede ser monohaloalcoxi C₁₋₄, dihaloalcoxi C₁₋₄ o polihaloalcoxi C₁₋₄, que incluye perhaloalcoxi C₁₋₄. Un monohaloalcoxi C₁₋₄ puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alcoxi. Los grupos dihaloalcoxi C₁₋₄ y polihaloalcoxi C₁₋₄ pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alcoxi. Normalmente, el grupo polihaloalcoxi C₁₋₄ contiene hasta 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de haloalcoxi C₁₋₄ incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, pentafluoroetoxi, heptafluoropropoxi, difluoroclorometoxi, diclorofluorometoxi, difluoroetoxi, difluoropropoxi, dicloroetoxi y dicloropropoxi. Un grupo perhaloalcoxi C₁₋₄ se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₄ que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno.

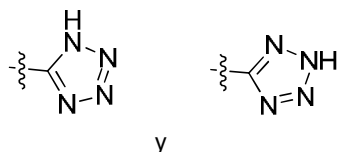
El término «heterocíclico» o «heterociclo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo o sistema anular no aromático saturado o insaturado, que es un anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, un sistema anular bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que contiene 1,

2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, o un sistema anular tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros y que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde el N y el S también pueden estar oxidados opcionalmente en varios estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede estar unido mediante un heteroátomo o un átomo de carbono. Los heterociclos pueden incluir anillos condensados o con puentes, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano y tiomorfolina.

La expresión «cicloalquilo C₃₋₆», tal como se utiliza en la presente, se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o insaturados de 3-6 átomos de carbono. La expresión «cicloalquilo C₃₋₆» se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico totalmente saturado o insaturado de 3-8 átomos de carbono. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

El término «heteroarilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, un sistema anular bicíclico condensado de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, o un sistema anular tricíclico condensado de 11, 12, 13 o 14 miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde al menos uno de los anillos de los sistemas anulares bicíclico o tricíclico es totalmente aromático. Los grupos heteroarilo habituales incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-carbazaolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- o 10-fenatrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4- o tieno[2,3-*b*]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-7H-pirazino[2,3-*c*]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6- o 7-2H-furo[3,2-*b*]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- u 8-5H-pirido[2,3-*d*]o-oxazinilo, 1-, 3- o 5-1H-pirazolo[4,3-*d*]oxazolilo, 2-, 4- o 5-4H-imidazo[4,5-*d*]tiazolilo, 3-, 5- u 8-pirazino[2,3-*d*]piridazinilo, 2-, 3-, 5- o 6-imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- o 9-furo[3,4-*c*]cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10 u 11-4H-pirido[2,3-*c*]carbazolilo, 2-, 3-, 6- o 7-imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[*b*]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-1H-pirrolol[1,2-*b*][2]benzazapinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzo[*b*]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo y tetrazol.

El término «tetrazol», tal como se utiliza en la presente, se refiere tanto a 1-tetrazol como a 2-tetrazol, es decir,



El término «halógeno» o «halo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término «isómeros», tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la disposición y configuración de los átomos, por ejemplo, 1-tetrazol y 2-tetrazol son isómeros inseparables. Asimismo, la expresión «un isómero óptico» o «un estereoisómero», tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto determinado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se sobreentiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los «enantiómeros» son un par de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no se pueden superponer entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla «racémica». El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda. Los «diastereoisómeros» son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema *R-S* de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante *R* o *S*. Los compuestos resueltos, cuya configuración absoluta es desconocida, pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que hacen girar el plano de la luz.

- polarizada en la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de su estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). Se pretende que la presente invención incluya todos los isómeros posibles de este tipo, incluidas las mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Se pueden preparar isómeros (*R*) y (*S*) con actividad óptica utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.
- Los términos «sal» o «sales», tal como se utilizan en la presente, se refieren a una sal de adición de ácido o base de un compuesto de la invención. El término «sales» incluye, en particular, «sales farmacéuticamente aceptables». La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que normalmente no son indeseadas desde un punto de vista biológico o de otra forma. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.
- Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, cloroteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.
- Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.
- Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.
- Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; algunas sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.
- Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatrina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.
- Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto precursor, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales de este tipo se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Las reacciones de este tipo normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden consultar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en «Remington's Pharmaceutical Sciences», 20.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).
- También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente represente formas no marcadas, así como formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados con isótopos tal como se definen en la presente, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos tales como ³H, ¹³C y ¹⁴C. Tales compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios metabólicos (con ¹⁴C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada de

emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de esta invención y los profármacos de estos se pueden preparar en general llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen más adelante sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos que se pueda adquirir fácilmente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede estar definida por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión «factor de enriquecimiento isotópico», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tendrá un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando unos reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como dadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en solución los compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por ende, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

La expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, ralentizará o retrasará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección o un trastorno o una enfermedad mediados por hERG; o (2) activar la actividad de hERG.

En otra realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para activar al menos parcialmente la actividad de hERG; o activar al menos parcialmente la expresión de hERG.

Las expresiones «cantidad terapéuticamente eficaz» y «cantidad eficaz» se utilizan en la presente para referirse a una cantidad suficiente para reducir al menos en aproximadamente un 15 por ciento, preferentemente en al menos un 50 por ciento, más preferentemente en al menos un 90 por ciento y de la manera más preferente prevenir, un déficit significativo desde un punto de vista clínico en la actividad, función y respuesta del hospedador. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para provocar una mejora en una afección/síntoma significativo desde un punto de vista clínico en el hospedador.

La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar a lo que constituye una «cantidad eficaz». Un experto en la técnica tendría la capacidad de estudiar los factores contenidos en la presente y hacer la determinación con respecto a la cantidad eficaz de los compuestos de la invención sin demasiada experimentación.

- El régimen de administración puede afectar a lo que constituye una cantidad eficaz. El compuesto de la invención se puede administrar al sujeto antes o después del inicio de una afección relacionada con hERG. Además, se pueden administrar varias dosis divididas, así como también dosis escalonadas, a diario o de manera secuencial, o la dosis se puede infundir de forma continuada, o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosificaciones del (de los) compuesto(s) de la invención se pueden aumentar o reducir proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.
- El término «sujeto», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal. Normalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.
- El término «inhibir», «inhibición» o «que inhibe», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, trastorno o enfermedad concretos, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.
- El término «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno, tal como se utiliza en la presente, se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos los que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, mediante la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, mediante la estabilización de un parámetro físico) o ambas. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.
- Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría, desde un punto de vista biológico, médico o en su calidad de vida, de dicho tratamiento.
- Tal como se utiliza en la presente, se debe interpretar que el término «un», «una», «el/la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente.
- Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, «tal/es como») proporcionados en la presente tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación del alcance de la invención que por lo demás se reivindica.
- Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del (de los) compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50% de exceso enantiomérico, al menos un 60% de exceso enantiomérico, al menos un 70% de exceso enantiomérico, al menos un 80% de exceso enantiomérico, al menos un 90% de exceso enantiomérico, al menos un 95% de exceso enantiomérico o al menos un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).
- Por consiguiente, tal como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como racematos, isómeros ópticos (enantiómeros), diastereómeros, isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros o mezclas de estos.
- Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.
- Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con una base o ácido con actividad óptica, y la liberación del compuesto ácido o básico con actividad óptica. En particular, se puede emplear de este modo un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido con actividad óptica, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, como una sal de estos, o como derivados de tipo profármaco de estos.

5 Cuando hay tanto un grupo básico como un grupo ácido presente en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos o pueden incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos de forma inherente o por diseño con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen 10 agua); por lo tanto, se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son aquellas utilizadas comúnmente en el campo farmacéutico, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término «hidrato» se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

15 Los compuestos de la presente invención, incluidas las sales, hidratos y solvatos de estos, pueden formar polimorfos de manera inherente o por diseño.

20 La invención incluye además cualquier variante de los procesos de la presente, en la que se utilice un producto intermedio que se pueda obtener en cualquier etapa de estos como material de partida y se lleven a cabo los pasos restantes, o en la que los materiales de partida se formen *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se utilicen en forma de sus sales o material ópticamente puro.

25 Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir los unos en los otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. La 30 composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como la administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida (que incluye, sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (que incluye, sin carácter limitante, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponantes convencionales, así como también 35 adyudantes tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Habitualmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

40 diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

45 aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

50 absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con películas o tener un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

55 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y las composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes 60 saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente atractivos y de gusto agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por

ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tubo digestivo y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para el uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se preparan ventajosamente supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0,1-75%, o contienen aproximadamente un 1-50%, del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad, y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits de vademécum adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, sin carácter limitante, envases de láminas metálicas selladas de manera hermética, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases de tipo blíster y envases de tiras.

La invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención en forma de un principio activo. Tales agentes, que se denominan en la presente «estabilizantes», incluyen, sin carácter limitante, antioxidantes tales como el ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma salina, presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como las indicadas en las pruebas *in vitro* tal como se proporciona en las siguientes secciones y, por lo tanto, están indicadas para terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de referencia.

Por tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal de este en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona entre una enfermedad que se puede tratar modulando la producción de la proteína hERG. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, por ejemplo, síndrome LQT, síndrome GOF, síndrome Na, síndrome de Jervell y síndrome de Lange-Nielsen.

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad que se trata modulando la producción de la proteína hERG que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o una sal de este a un paciente que necesite una terapia de este tipo. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, convenientemente síndrome LQT, síndrome GOF, síndrome Na, síndrome de Jervell y síndrome de Lange-Nielsen.

Por tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal de este para la elaboración de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse modulando la producción de la proteína hERG. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, convenientemente síndrome LQT, síndrome GOF, síndrome Na, síndrome de Jervell y síndrome de Lange-Nielsen.

La combinación o composición farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg del (de los) principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o de aproximadamente 1-500 mg o de aproximadamente 1-250 mg o de aproximadamente 1-150 mg o de aproximadamente 0,5-100 mg, o de aproximadamente 1-50 mg de los principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de estas depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado del individuo, el trastorno o enfermedad que se esté tratando, o su gravedad. Un facultativo, médico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* que utilizan convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparados de

estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, convenientemente por vía intravenosa, por ejemplo, en forma de una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar en función de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos diferentes o antes o después de estos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, mediante una vía de administración idéntica o diferente, o de forma conjunta en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente terapéutico diferente como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una atrofia muscular espinal. Los productos proporcionados como un preparado combinado incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, y al menos una de ellas contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para mantener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase de tipo blíster, como los utilizados habitualmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo fabricante o por fabricantes diferentes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden integrar en una terapia combinada: (i) antes de dispensar el producto combinado a los facultativos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por parte de los propios médicos (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no se deben interpretar como limitaciones de esta. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, normalmente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, bloques estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica (Houben-Weyl 4.^a Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica tal como se muestra en los siguientes ejemplos.

Preparaciones de los compuestos

Intermedios y Ejemplos

Se pretende que los siguientes Ejemplos sean únicamente ilustrativos y de ningún modo limitantes. A menos que se indique lo contrario, los siguientes Intermedios y Ejemplos se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando columnas RediSep® Rf de Teledyne Isco, Inc. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica o las siguientes:

AcOH ácido acético

	AIBN	azobisisobutironitrilo
5	AlCl ₃	cloruro de aluminio
	ac.	acuoso
	Ar	arilo
10	atm	atmósfera
	BOC	carbonato de <i>tert</i> -butilo
15	PE	punto de ebullición
	Br	bromo
	s.a., sa	singulete ancho
20	°C	Celsius
	CaCl ₂	cloruro de calcio
25	CC	cromatografía en columna
	CD ₂ Cl ₂	diclorometano deuterado
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
30	CH ₂ Cl ₂ , DCM	diclorometano
	CH ₃ CN, MeCN	acetonitrilo
35	CO	monóxido de carbono
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	CuI	yoduro de cobre (I)
40	d	doblete
	DCE	1,2-dicloroetano
45	dd	doblete de dobletes
	ddd	doblete de doblete de dobletes
	DIPEA	<i>N</i> -etil-diisopropilamina
50	DME	1,4-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
55	DMAP	dimetilaminopiridina
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DPPF	bis(difenilfosfino)ferroceno
60	dc	doblete de cuartetos
	dt	doblete de tripletes
	EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
5	FCC	cromatografía en columna ultrarrápida
	g	gramos
10	h	hora
	HCl	ácido clorhídrico
	HMPA	hexametilfosforamida
15	H ₂ O	agua
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
20	HT	de gran capacidad
	Hz	hercio
	IBX	ácido 2-yodobenzoico
25	<i>i</i> -PrOH	alcohol isopropílico
	H ₂ O	agua
30	K	kelvin
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	K ₄ Fe(CN) ₆	ferrocianuro de potasio
35	KOH	hidróxido de potasio
	LC	cromatografía líquida
40	LCMS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
	LiOH	hidróxido de litio
	M	molar
45	<i>m</i>	meta
	m	multiplete
50	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	mg	miligramo
55	MHz	megahercio
	mL	mililitro
60	mm	milímetro
	mmol	milimol
	min.	minuto

	MS	espectroscopía de masas
	MO	microondas
5	N	normal
	N ₂	nitrógeno
10	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	NaH	hidruro de sodio
	NaHMDS	hexametildisilazano de sodio
15	NaOEt	etóxido de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
20	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
25	Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
30	NEt ₃ , TEA	trietilamina
	ng	nanogramo
	NH ₃	amoníaco
35	RMN	resonancia magnética nuclear
	quint.	quintuplete
40	Pd/C	paladio sobre carbón
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
45	PPh ₃	trifenilfosfina
	PPT	precipitado
50	c	cuartete
	Fr	factor de retraso
	ta, TA	temperatura ambiente
55	Tr	Tiempo de retención
	rxn	reacción
60	s	singulete
	sat.	saturado
	MP	material de partida

	SOCI ₂	cloruro de tionilo
5	sxt	sextete
	t	tripleto
	TFA	ácido trifluoroacético
10	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	TFE	2,2,2-trifluoroetanol
15	THF	tetrahidrofurano
	Ti(OiPr) ₄	isopropóxido de titanio(IV)
	TLC	cromatografía en capa fina
20	TMS-CHN ₂	trimetilsilildiazometano
	UPLC	cromatografía líquida de ultrarresolución
25	p	peso
	µg	microgramo
	µL	microlitro

30 **Especificidad de LC:**

[0104]

35 Método 1 de LC: Los tiempos de retención (Tr) se obtuvieron en un sistema Acquity SDS de Waters con una columna Acquity BEH 1,7 µm 2,1 x 50mm. Se aplicó un gradiente de H₂O (+ 0,1% de ácido fórmico)/CH₃CN (+ 0,1% de ácido fórmico) de 98/2 a 2/98 durante 1,7 min., a continuación se mantuvo durante 0,24 min. (1,0 mL/min. como flujo de disolvente) con una temperatura del horno de 50 °C.

40 Método 2 de LC: Los tiempos de retención (Tr) se obtuvieron en un sistema Acquity SDS de Waters con una columna Acquity BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50mm. Se aplicó un gradiente de H₂O (+ 0,1% de ácido fórmico)/CH₃CN (+ 0,1% de ácido fórmico) de 98/2 a 2/98 durante 1,7 min., a continuación se mantuvo durante 0,3 min. (1,0 mL/min. como flujo de disolvente) con una temperatura del horno de 50 °C.

45 Método 3 de LC: Los tiempos de retención (Tr) se obtuvieron en un sistema 1100 de Agilent con una Columna XBridge C18, columna de 3,5 µm, 2,1 x 50 mm. Se aplicó un gradiente de H₂O (+ 0,1% de ácido fórmico)/CH₃CN (+ 0,1% de ácido fórmico) de 95/5 a 5/95 durante 1,2 min., a continuación se mantuvo durante 0,5 min. (1,0 mL/min. como flujo de disolvente) con una temperatura del horno de 50 °C.

50 Método 4 de LC: Los tiempos de retención (Tr) se obtuvieron en un sistema 1100 de Agilent con una Columna Sunfire C18, columna de 3,5 µm, 3,0 x 30 mm. Se aplicó un gradiente de H₂O (+ 0,05% de ácido trifluoroacético)/CH₃CN (+ 0,05% de ácido trifluoroacético) de 95/5 a 5/95 durante 1,7 min., a continuación se mantuvo durante 0,3 min. (2,0 mL/min. como flujo de disolvente) con una temperatura del horno de 40 °C.

55 Método 5 de LC: Los tiempos de retención (Tr) se obtuvieron en un sistema 1100 de Agilent con una Columna XBridge C18, columna de 3,5 µm, 3,0 x 30 mm. Se aplicó un gradiente de H₂O (+ 0,05% de hidróxido de amonio)/CH₃CN (+ 0,05% de hidróxido de amonio) de 98/2 a 2/98 durante 1,7 min., a continuación se mantuvo durante 0,3 min. (2,0 mL/min. como flujo de disolvente) con una temperatura del horno de 40 °C.

60 Método 6 de LC: Los tiempos de retención (Tr) se obtuvieron en un sistema Acquity SDS de Waters con una columna Acquity CSH 1,7 µm 2,1 x 50mm. Se aplicó un gradiente de H₂O (+ 2% de CH₃CN + acetato de amonio 3,75 mM)/CH₃CN (+ 5% de agua + acetato de amonio 3,75 mM) de 98/2 a 2/98 durante 1,7 min., a continuación se mantuvo durante 0,3 min. (1,0 mL/min. como flujo de disolvente) con una temperatura del horno de 50 °C.

Método 7 de LC: Los tiempos de retención (Tr) se obtuvieron en un sistema Acquity SDS de Waters con una columna Acquity CSH 1,7 μ m 2,1 x 50mm. Se aplicó un gradiente de H₂O (+ acetato de amonio 3,75 mM + 2% de CH₃CN)/CH₃CN de 98/2 a 2/98 durante 1,7 min., a continuación se mantuvo durante 0,3 min. (1,0 mL/min. como flujo de disolvente) con una temperatura del horno de 50 °C.

Método 8 de LC: Los tiempos de retención (Tr) se obtuvieron en un sistema 1100 de Agilent con una Columna XBridge C18, columna de 3,5 μ m, 3,0 x 30 mm. Se aplicó un gradiente de H₂O (formiato de amonio 5 mM, 2% de CH₃CN)/CH₃CN de 95/5 a 5/95 durante 1,7 min., a continuación se mantuvo durante 0,3

min. (2,0 mL/min. como flujo de disolvente) con una temperatura del horno de 40 °C.

Método 9 de LC: Los tiempos de retención (Tr) se obtuvieron en un sistema 1100 de Agilent con una Columna XBridge C18, columna de 3,5 μ m, 3,0 x 30 mm. Se aplicó un gradiente de H₂O (+ hidróxido de amonio 5 mM)/CH₃CN de 98/5 a 5/95 durante 1,7 min., a continuación se mantuvo durante 0,3 min. (2,0 mL/min. como flujo de disolvente) con una temperatura del horno de 40 °C.

Método 10 de LC: Los tiempos de retención (Tr) se obtuvieron en un sistema 1100 de Agilent con una Columna XBridge C18, columna de 3,5 μ m, 3,0 x 30 mm. Se aplicó un gradiente de H₂O (+ hidróxido de amonio 5 mM)/CH₃CN de 95/5 a 5/95 durante 1,7 min., a continuación se mantuvo durante 0,3 min. (2,0 mL/min. como flujo de disolvente) con una temperatura del horno de 40 °C.

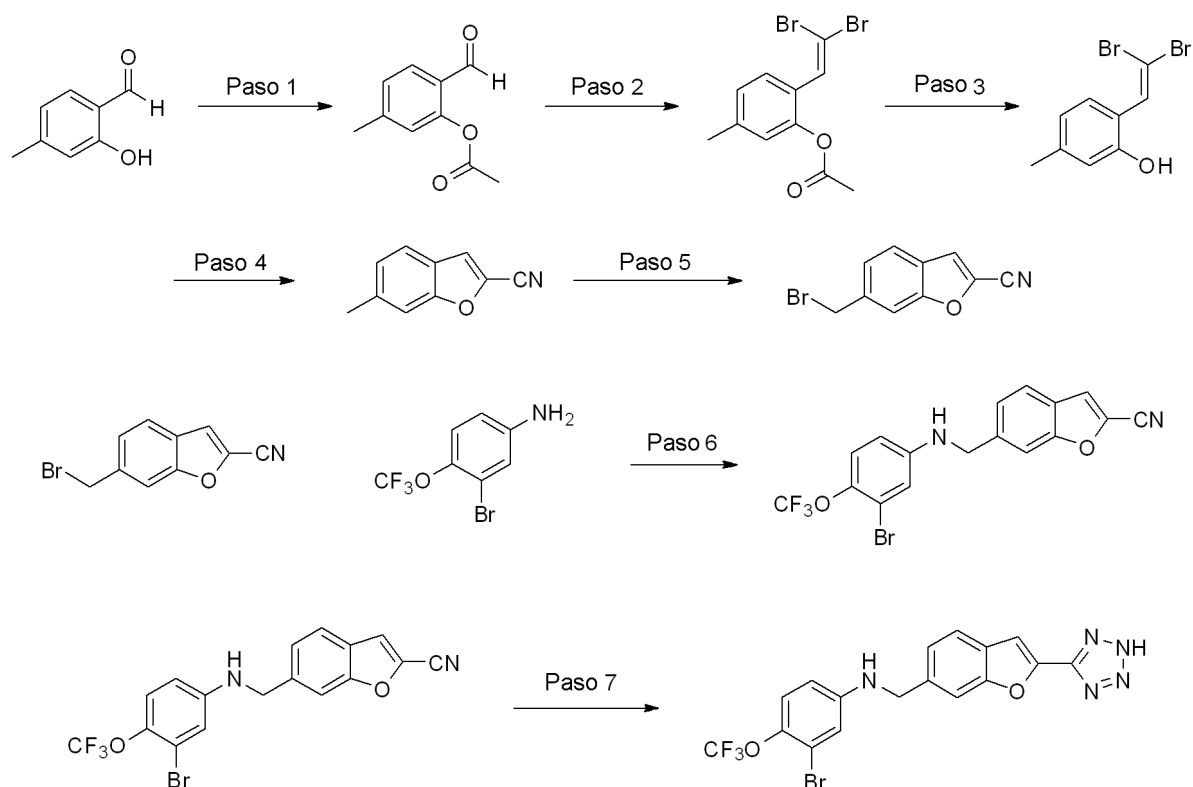
Método 11 de LC: Los tiempos de retención (Tr) se obtuvieron en un sistema 1100 de Agilent con una Columna Sunfire C18, columna de 3,5 μ m, 3,0 x 30 mm. Se aplicó un gradiente de H₂O (+ 0,05% de ácido trifluoroacético)/CH₃CN (+ 0,05% de ácido trifluoroacético) de 95/5 a 5/95 durante 1,7 min., a continuación se mantuvo durante 0,3 min. (2,0 mL/min. como flujo de disolvente) con una temperatura del horno de 40 °C.

Procesos para preparar los compuestos de la invención

La presente invención también incluye procesos para preparar los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden utilizar de conformidad con la práctica estándar, por ejemplo, remítase a T.W. Greene y P. G. M. Wuts en «Protective Groups in Organic Chemistry», John Wiley and Sons, 1991.

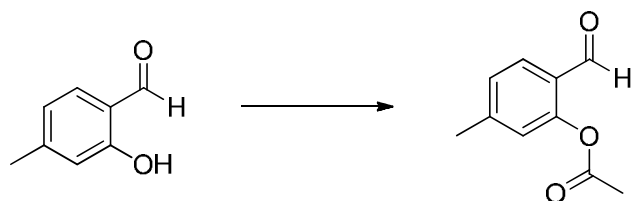
Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar procediendo de la siguiente manera:

N-((2-(2H-Tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina



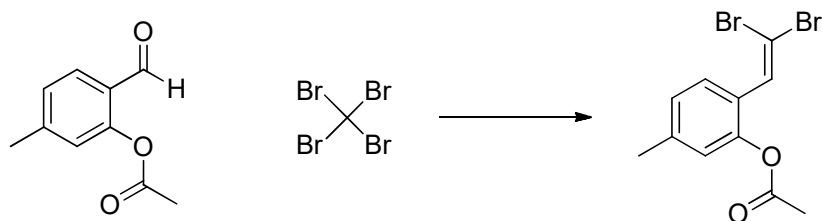
Paso 1: Síntesis de acetato de 2-formil-5-metilfenilo

5 [0108]



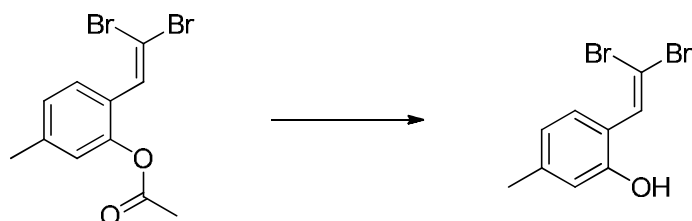
10 A una solución a 0-5 °C de 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (15 g, 110 mmol) en 250 mL de DCM se añadió TEA (30,7 ml, 220 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloruro de acetilo (8,65 g, 110 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A este residuo se añadieron 100 mL de HCl 1 N. La mezcla cruda se extrajo con EtOAc x 2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite amarillo, acetato de 2-formil-5-metilfenilo (18 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,34 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H).

Paso 2: Síntesis de acetato de 2-(2,2-dibromovinil)-5-metilfenilo



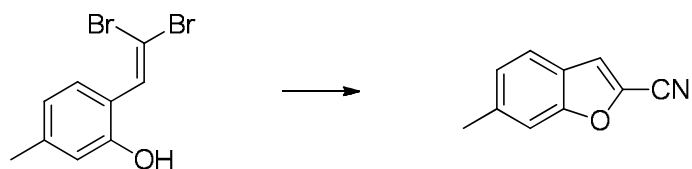
5 A una mezcla agitada de acetato de 2-formil-5-metilfenilo (12,8 g, 71,8 mmol), tetrabromuro de carbono (47,6 g, 144 mmol) y 150 mL de DCM a 0°C (solución translúcida transparente/amarilla) en nitrógeno se añadió una solución de trifenilfosfina (75 g, 287 mmol) en 140 mL de DCM gota a gota durante 15 min. Inicialmente se obtiene una solución naranja transparente. Después de 1 h se obtiene una suspensión de color similar al morado. La reacción se agitó durante 2 h a TA. Después de 2 h, se añadieron 100 mL de heptano. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener una goma marrón oscuro. Esta se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se filtró a través de un tapón de gel de sílice que se lavó con un 70% de heptano/30% de EtOAc. Los lavados combinados del tapón de sílice se concentraron a presión reducida para obtener un aceite amarillo, acetato de 2-(2,2-dibromovinil)-5-metilfenilo (16,7 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

15 Paso 3: Síntesis de 2-(2,2-dibromovinil)-5-metilfenol



20 Una solución de acetato de 2-(2,2-dibromovinil)-5-metilfenilo (16,5 g, 49,4 mmol) en 100 mL de MeOH se trató con una solución de K₂CO₃ (10,24 g, 74,1 mmol) disuelto en 5,0 mL de agua y se agitó a TA. La mezcla de reacción se volvió inmediatamente amarilla y turbia. Después de 30 min, la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. El material crudo se diluyó con agua y el pH se ajustó con cuidado a ~ 5-6 mediante la adición de HCl 2 M. La mezcla cruda se extrajo con EtOAc x 2, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un aceite naranja, 2-(2,2-dibromovinil)-5-metilfenol (13,5 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,21 (s, 3H), 6,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

25 Paso 4: Síntesis de 6-metilbenzofuran-2-carbonitrilo

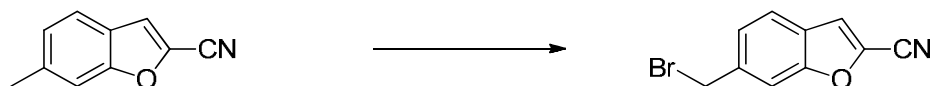


30 Se añadió a un matraz de 500 mL de 3 bocas 2-(2,2-dibromovinil)-5-metilfenol (17,7 g, 60,6 mmol), CuI (1,16 g, 6,06 mmol), Na₂CO₃ (12,85 g, 121 mmol) y DMF (120 mL). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 6 h. Después de 6 h, la reacción se enfrió hasta TA y se añadieron K₄Fe(CN)₆ anhidro (4,47 g, 12,12 mmol), Pd(OAc)₂ (2,04 g, 3,03 mmol) y PPh₃ (0,32 g, 1,21 mmol) a la reacción y la reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min. La reacción se calentó a continuación hasta 120 °C durante 18 h. Después de 18 h, la reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de sílice para eliminar los sólidos y se lavó con EtOAc. Los filtrados recogidos se diluyeron con agua y salmuera y se extrajeron con EtOAc x 2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante

FCC en gel de sílice, 100% de heptano - 20% de EtOAc/80% de heptano para obtener un sólido amarillo, 6-metilbenzofuran-2-carbonitrilo (5,1 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,47 (s, 3H), 7,27 (ddd, $J = 8,2, 1,4, 0,7$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H).

5 Paso 5: Síntesis de 6-(bromometil)benzofuran-2-carbonitrilo

[0116]



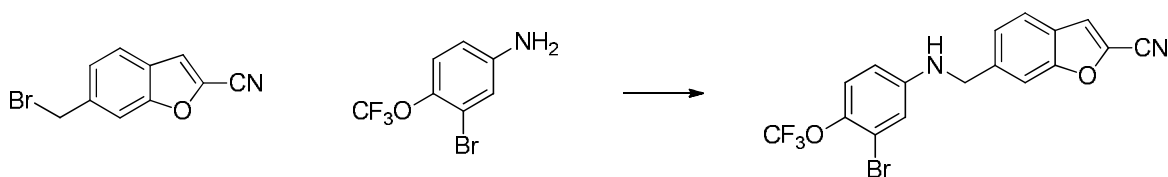
10

Se disolvieron 6-metilbenzofuran-2-carbonitrilo (12 g, 76 mmol), NBS (13,59 g, 76 mmol) y AIBN (1,25 g, 7,64 mmol) en tetracloruro de carbono (191 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de 18 h, la reacción se enfrió hasta TA y se concentró a presión reducida. El producto se hizo precipitar a continuación utilizando MeOH y la suspensión espesa se colocó en la nevera durante toda la noche. La suspensión espesa se filtró y el PPT recogido se lavó con MeOH. El PPT recogido fue 6-(bromometil)benzofuran-2-carbonitrilo puro (13,864 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,87 (s, 2H), 7,52 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H).

15

Paso 6: Síntesis de 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo

20 [0118]

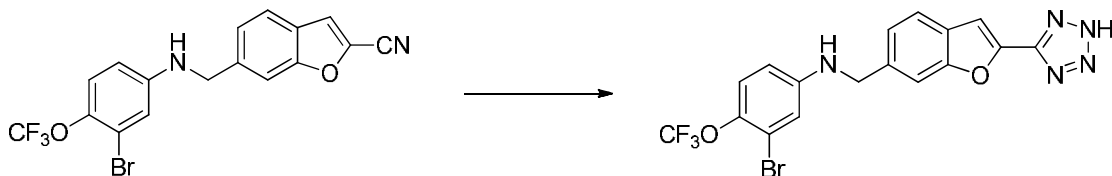


25

Se disolvió 6-(bromometil)benzofuran-2-carbonitrilo (0,5 g, 2,12 mmol) en DMF (21,2 mL). Se añadió K_2CO_3 (0,44 g, 3,18 mmol), después 3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina (314 μL , 2,12 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua x 6, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla cruda se diluyó con DCM y se añadió gel de sílice. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener material para una carga en seco para la purificación. La mezcla cruda se purificó mediante FCC en gel de sílice, 100% de heptano - 50% de EtOAc/50% de heptano para obtener 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo (651 mg). Tiempo de retención en LCMS = 1,57 minutos (LC Método 1); MS ($m+1$) = 412,1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,62 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,88 - 6,95 (m, 2H), 7,17 (dq, $J = 9,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H).

30

35 Paso 7: Síntesis de N-((2-(2H-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina

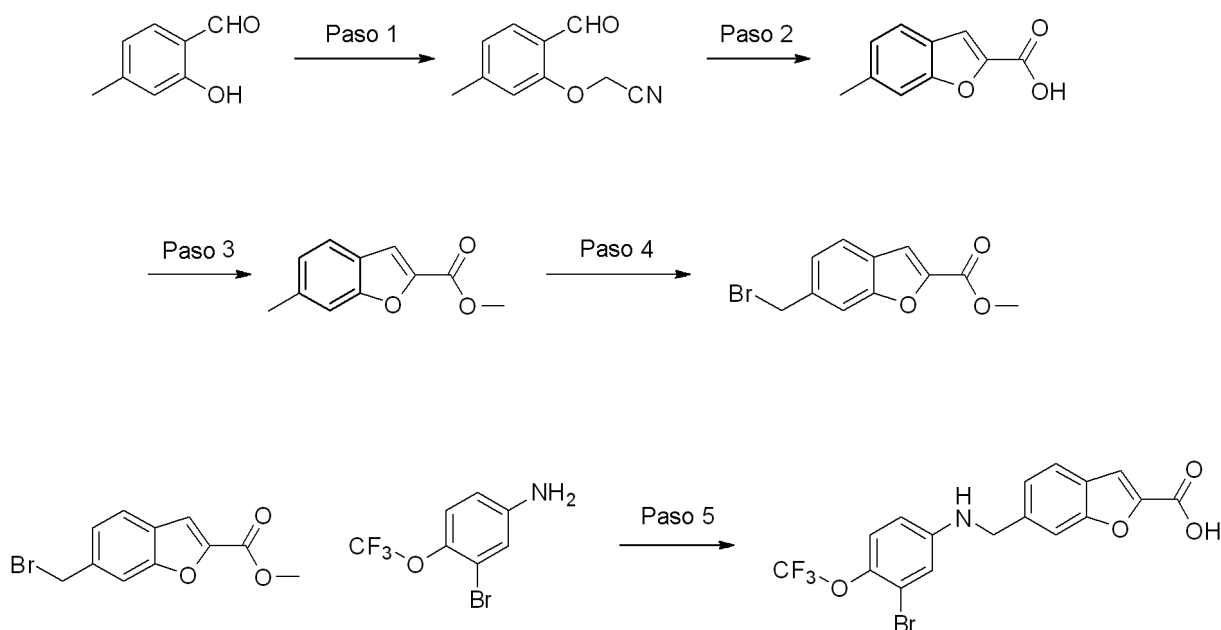


40

Se disolvieron 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo (651 mg, 1,58 mmol), azida de sodio (0,12 g, 1,90 mmol) y cloruro de amonio (0,10 g, 1,90 mmol) en DMF (15,84 mL). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. Después de 18 h, la reacción no se había completado y la reacción se calentó hasta 50 $^\circ\text{C}$ durante 2 h. La reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con agua (pH ~ 1). El material crudo se extrajo de la capa acuosa diluida con pH = 1 tres veces con una mezcla de un 10% de MeOH/90% de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 5 x con agua con pH = 1 para eliminar el DMF y la azida de sodio, se lavaron a continuación con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se

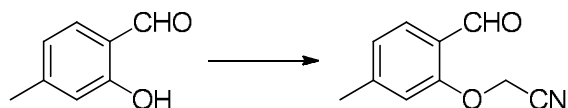
filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla cruda se purificó en HPLC básico (hidróxido de amonio como modificador) 15-40% de MeCN/agua para obtener *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina (413 mg). Tiempo de retención en LCMS = 1,35 minutos (LC Método 1); MS (*m*+1) = 454,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,39 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 6,66 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,2, 1,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 2H).

Ácido 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico



10

Paso 1: Síntesis de 2-(2-formil-5-metilfenoxi)acetonitrilo

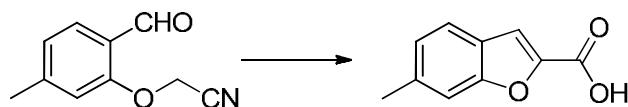


15

A una solución de 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (12 g, 88 mmol) en 432 mL de CH₃CN se añadió Cs₂CO₃ (34,5 g, 106 mmol) y después 2-bromoacetonitrilo (6,75 mL, 97 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, la mezcla se filtró a través de Celite para eliminar el sólido, se lavó con DCM y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 20% de acetato de etilo/80% de heptano) para obtener un sólido blanco, 2-(2-formil-5-metilfenoxi)acetonitrilo (14,2 g). Tiempo de retención en LCMS = 1,06 minutos (LC Método 3); MS (*m*+1) = 175,8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,41 (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 7,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 10,26 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H).

20

Paso 2: Síntesis de ácido 6-metilbenzofuran-2-carboxílico

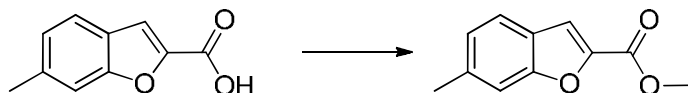


25

A una solución de 2-(2-formil-5-metilfenoxi)acetonitrilo (11,12 g, 63,5 mmol) en 244 mL de EtOH se añadió KOH (14,85 g, 265 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura

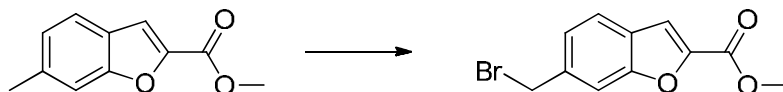
ambiente y el disolvente se evaporó hasta que se obtuvo una suspensión espesa densa, que se diluyó con 204 mL de H₂O. A la solución resultante, se añadió HCl concentrado, se formó un precipitado blanco y la mezcla se filtró, el sólido se lavó con H₂O y se secó en un horno a vacío a 50 °C para generar ácido 6-metilbenzofuran-2-carboxílico (11,2 g). Tiempo de retención en LCMS = 1,00 minutos (LC Método 3); MS (m-1) = 175,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,45 (s, 3 H), 7,13-7,18 (m, 1 H), 7,47 (s, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H).

Paso 3: Síntesis de 6-metilbenzofuran-2-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 6-metilbenzofuran-2-carboxílico (11 g, 62,4 mmol) en 468 mL de tolueno y 156 mL de MeOH se añadió gota a gota TMS-CHN₂ 2 N (46,8 mL, 94 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación, la reacción se desactivó mediante la adición gota a gota de ácido acético a 0 °C hasta que se desvaneció el color amarillo y cesó el desprendimiento de gas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 10% de acetato de etilo/90% de heptano, para obtener 6-metilbenzofuran-2-carboxilato de metilo (7,96 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,46 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,20 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H).

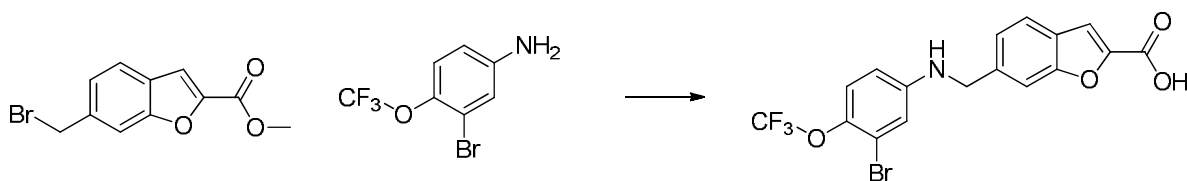
Paso 4: 6-(bromometil)benzofuran-2-carboxilato de metilo



Se preparó 6-(bromometil)benzofuran-2-carboxilato de metilo como se describe en el **procedimiento de bromación general, ejemplo 37, paso 5**, utilizando como material de partida 6-metilbenzofuran-2-carboxilato de metilo. Tiempo de retención en LCMS = 1,24 minutos (LC Método 1); MS (m+1) = 269,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,90 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H).

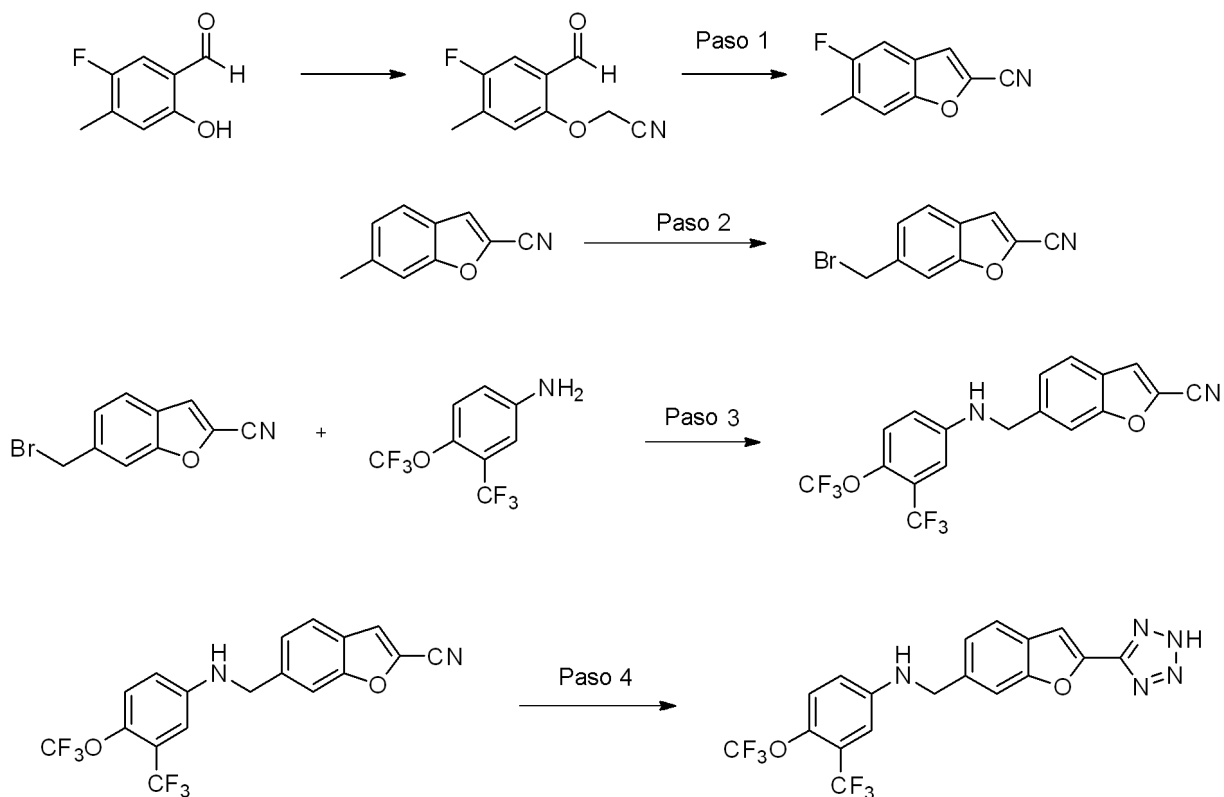
Paso 5: Ácido 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico

[0131]



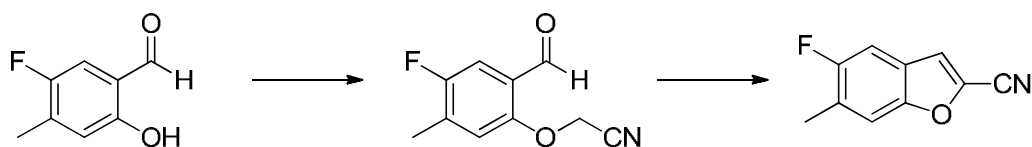
Se disolvió 6-(bromometil)benzofuran-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,56 mmol) en DMF (5,57 mL). Se añadió K₂CO₃ (116 mg, 0,84 mmol), después 3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina (143 mg, 0,56 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. En este punto se añadió LiOH·H₂O (117 mg, 2,79 mmol) a la reacción y después 4 mL de THF y 1 mL de agua y la reacción se agitó durante 18 h más a TA. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF. La mezcla cruda se diluyó con EtOAc y agua y se acidificó hasta pH = 1. La capa acuosa se extrajo x 3 con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla cruda se purificó en HPLC básico (hidróxido de amonio como modificador) 15-40% de MeCN/agua para obtener *N*-((2-(2H-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina (413 mg). Tiempo de retención en LCMS = 1,38 minutos (LC Método 1); MS (m+1) = 431,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,38 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 6,65 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

N-((5-Fluoro-2-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina



Paso 1: Síntesis de 5-fluoro-6-metilbenzofuran-2-carbonitrilo

5



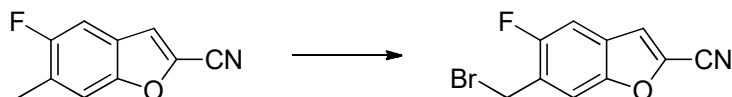
10

15

A la solución de 5-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (500 mg, 3,24 mmol) en 10,5 mL de acetonitrilo en un vial para microondas se añadió Cs_2CO_3 (1,268 g, 3,885 mmol) y después 2-bromoacetronitrilo (271 μL , 3,885 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. LC/MS mostró que todo el material de partida se había convertido en un intermedio con anillo abierto, 2-(4-fluoro-2-formil-5-metilfenoxi)acetronitrilo. Tiempo de retención en LCMS = 1,19 minutos (RXNMON-Ácido:ZQ12); MS ($m+1$) = 194,1. A continuación, el vial de reacción se selló y la mezcla se calentó hasta 150 °C en microondas durante 20 min. Esta reacción se repitió 20 veces. La mezcla de reacción combinada se filtró, se lavó con acetonitrilo y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (100% de heptano - 10% de acetato de etilo/heptano) para obtener 5-fluoro-6-metilbenzofuran-2-carbonitrilo (5,55 g). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,38 (d, J = 2,2 Hz, 3 H), 7,62 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

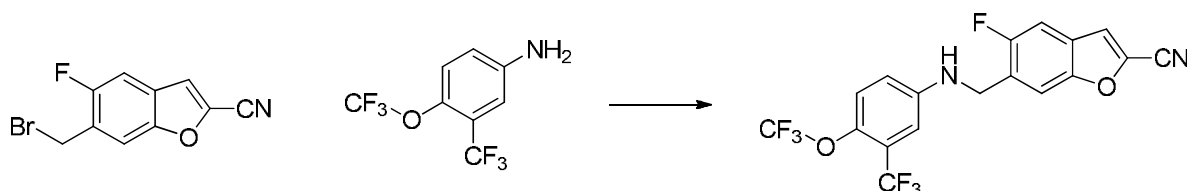
20

Paso 2: Síntesis de 6-(bromometil)-5-fluorobenzofuran-2-carbonitrilo



5 A la solución de 5-fluoro-6-metilbenzofuran-2-carbonitrilo (1,44 g, 8,22 mmol) en 82 mL de CCl₄ se añadieron NBS (1,536 g, 8,63 mmol) y AIBN (0,067 g, 0,411 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (100% de heptano - 7% de acetato de etilo/heptano) para obtener 6-(bromometil)-5-fluorobenzofuran-2-carbonitrilo (1,6 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,82 (d, *J* = 1,1 Hz, 2 H), 7,75 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 0,86 Hz, 1 H).

Paso 3: Síntesis de 5-fluoro-6-(((4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo



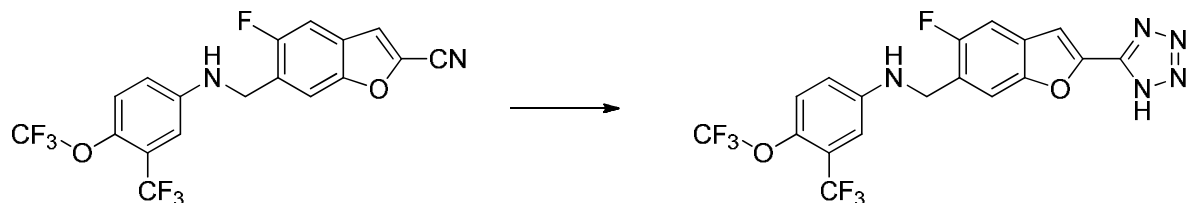
10

15

La mezcla de 4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-3-(trifluorometil)anilina (448 mg, 1,828 mmol), K₂CO₃ (49,0 mg, 0,354 mmol) y 6-(bromometil)-5-fluorobenzofuran-2-carbonitrilo (387mg, 1,523 mmol) en 2,3 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM, la capa orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo resultante se utilizó directamente en la reacción del siguiente paso sin purificación.

Paso 4: Síntesis de N-((5-fluoro-2-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina

20

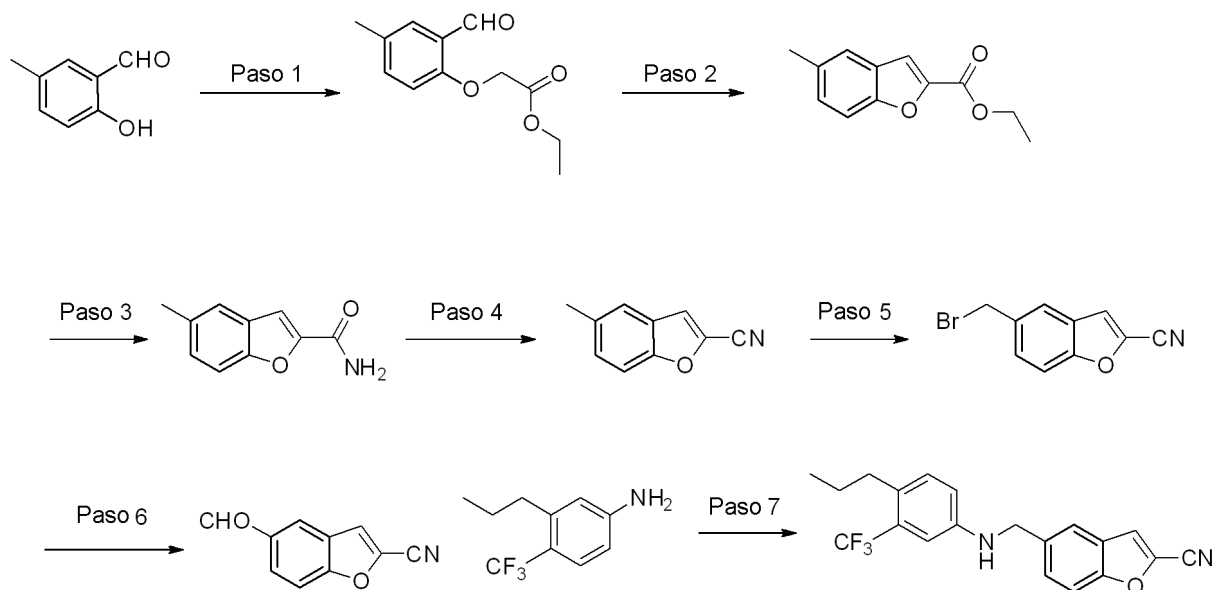


25

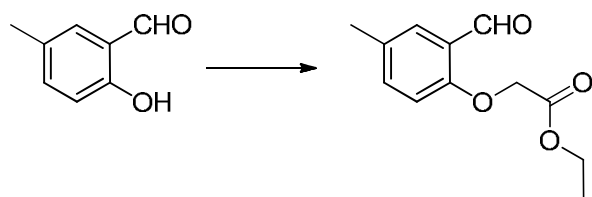
30

A la solución de 5-fluoro-6-(((4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo (637 mg, 1,523 mmol) en 15 mL de DMF se añadió NH₄Cl (326 mg, 6,09 mmol) y NaN₃ (198 mg, 3,05 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante toda la noche, el pH de la mezcla se ajustó a 1 mediante la adición de una solución de HCl acuoso 1 N. La mezcla se diluyó a continuación con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó en HPLC básico (hidróxido de amonio como modificador) 15-45% de MeCN/agua para obtener N-((5-fluoro-2-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina (194 mg). Tiempo de retención en LCMS = 1,41 minutos (LC Método 1); MS (*m*+1) = 462,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 6,93 (dd, *J* = 9,2, 3,0 Hz, 1 H), 7,00 (s a., 1 H), 7,05 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 7,75 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H).

Intermedio 1: 5-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo



Paso 1: Síntesis de 2-(2-formil-4-metilfenoxi)acetato de etilo



5

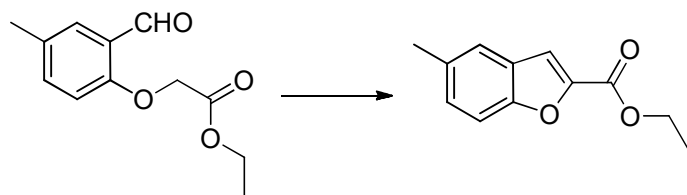
10

15

A una solución de 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (2 g, 14,69 mmol) en 22 mL de DMF se añadió K_2CO_3 (4,06 g, 29,4 mmol) en N_2 a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se agitara durante 10 min, se añadió 2-bromoacetato de etilo (1,625 mL, 14,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se filtró a través de Celite para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 20% de acetato de etilo/80% de heptano, para obtener un sólido blanco, 2-(2-formil-4-metilfenoxi)acetato de etilo (2,5 g). Tiempo de retención en LCMS = 1,19 minutos (LC Método 3); MS ($m+1$) = 222,9. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 4,17 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,45 (ddd, J = 8,6, 2,5, 0,6 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,41 (s, 1 H).

Paso 2: Síntesis de 5-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo

[0145]

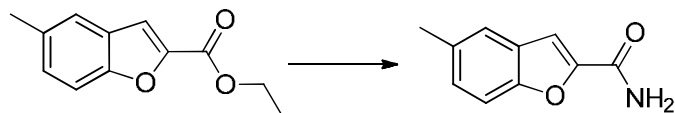


20

A una solución de 2-(2-formil-4-metilfenoxi)acetato de etilo (2,24 g, 10,08 mmol) en 15 mL de DMF se añadió K_2CO_3 (2,79 g, 20,16 mmol), y la mezcla se agitó en nitrógeno a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente,

la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con DCM. El filtrado combinado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 20% de acetato de etilo/80% de heptano, para obtener un sólido blanco, 5-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (1,2 g). Tiempo de retención en LCMS = 1,54 minutos (LC Método 3); MS (m+1) = 204,8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 4,35 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,34 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 2 H), 7,68 (d, J = 0,9 Hz, 1 H).

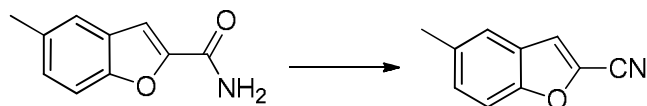
Paso 3: Síntesis de 5-metilbenzofuran-2-carboxamida



Se suspendió 5-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo, (1,19 g, 5,83 mmol) en 20 mL de NH_3 7 M en MeOH. La mezcla se agitó a 50 °C en un tubo sellado durante toda la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 5-metilbenzofuran-2-carboxamida pura como un sólido blanco (1,02 g). Tiempo de retención en LCMS = 1,00 minutos (LC Método 3); MS (m+1) = 175,8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,40 (s, 3 H), 7,45 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,63 (s a., 1 H), 8,05 (s a., 1 H).

Paso 4: Síntesis de 5-metilbenzofuran-2-carbonitrilo

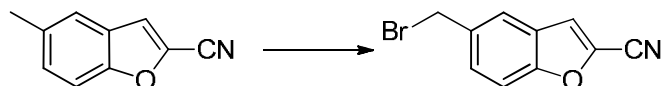
[0149]



A la suspensión de 5-metilbenzofuran-2-carboxamida (5,17 g, 29,5 mmol) en 66 mL de THF anhidro se añadió TEA (8,23 mL, 59,0 mmol). Se añadió gota a gota TFAA (6,25 mL, 44,3 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C (la temperatura interna no excedió los 15 °C). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se completó según TLC. La mezcla de reacción se vertió sobre 610 mL de H_2O y se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 sat., salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 8% de acetato de etilo/92% de heptano, para generar 5-metilbenzofuran-2-carbonitrilo (3,65 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,42 (s, 3 H), 7,42 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 8,03 (d, J = 0,9 Hz, 1 H).

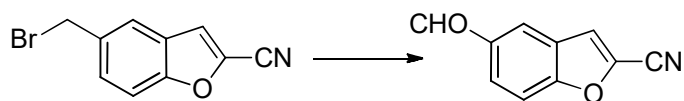
Paso 5: Síntesis de 5-(bromometil)benzofuran-2-carbonitrilo

[0151]



Se preparó 5-(bromometil)benzofuran-2-carbonitrilo como se describe en el **procedimiento de bromación general, ejemplo 37, paso 5**, utilizando como material de partida 5-metilbenzofuran-2-carbonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,86 (s, 2 H), 7,66 - 7,70 (m, 1 H), 7,73 - 7,77 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 0,7 Hz, 1 H).

Paso 6: Síntesis de 5-formilbenzofuran-2-carbonitrilo

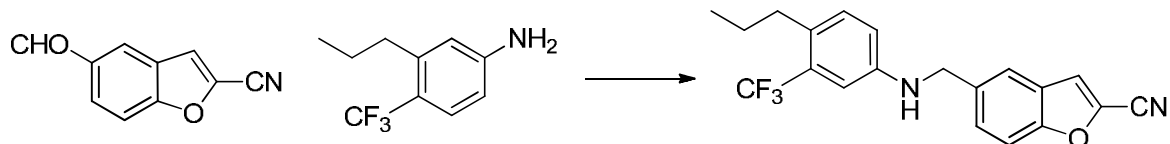


5

10

Se añadió *N*-óxido de trimetilamin (6,75 g, 90 mmol) a una solución de 5-(bromometil)benzofuran-2-carbonitrilo (4,46 g, 18,89 mmol) en 57 mL de DMSO y 6 mL de H₂O. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de que la reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 72 mL de salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 20 mL), salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 30% de acetato de etilo/70% de heptano, para obtener 5-formilbenzofuran-2-carbonitrilo (1,5 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,12 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 8,30 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 8,46 (dd, *J* = 1,6, 0,6 Hz, 1 H), 10,11 (s, 1 H).

Paso 7: Síntesis de 5-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo



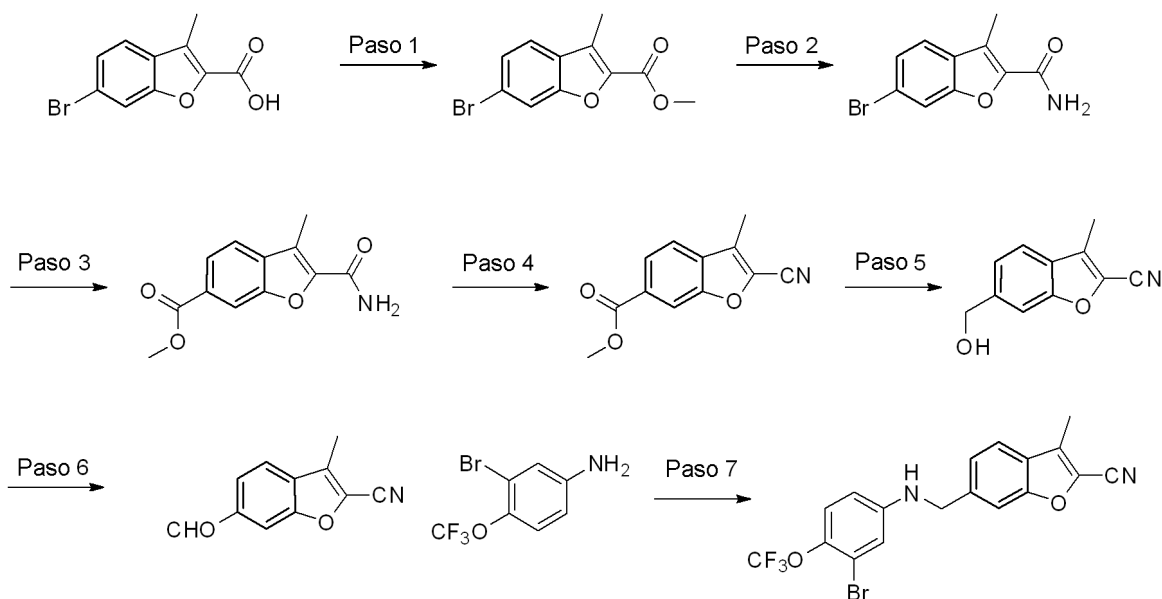
15

20

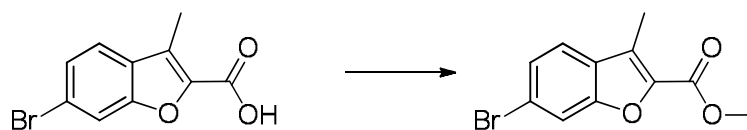
25

Se añadió 5-formilbenzofuran-2-carbonitrilo (168 mg, 0,98 mmol) a 2 mL de TFE y se agitó a 35-40 °C. Después de 5 min, la solución se volvió transparente, se añadió 4-propil-3-(trifluorometil)anilina (199 mg, 0,982 mmol) y se formó un precipitado amarillo. La mezcla se agitó vigorosamente a la misma temperatura durante 0,5 h, se añadió NaBH₄ (44,6 mg, 1,18 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante otra 0,5 h más. LCMS indicó que la reacción se había completado, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con TFE (2 mL). El disolvente se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 10% de acetato de etilo/90% de heptano, para obtener 5-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo (243 mg). Tiempo de retención en LCMS = 1,76 minutos (LC Método 3); MS (*m*+1) = 358,8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 (sxt, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,47 (s a., 2 H), 4,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 6,64 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 6,74 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H).

Intermedio 2: 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)-3-metilbenzofuran-2-carbonitrilo



Paso 1: Síntesis de 6-bromo-3-metilbenzofuran-2-carboxilato de metilo

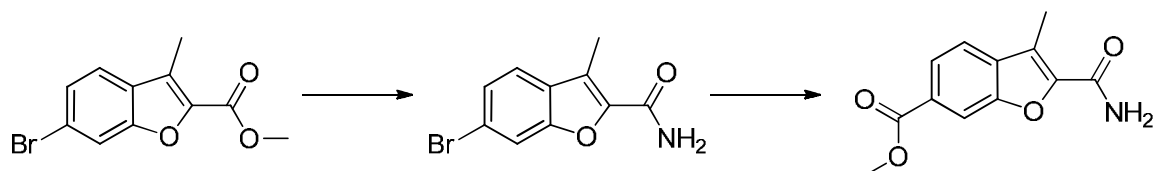


5

A una suspensión de ácido 6-bromo-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (5 g, 19,6 mmol) en 196 mL de MeOH se añadió SOCl_2 (2,9 mL, 39,2 mmol). Después de que la mezcla se calentara a reflujo durante 1 h, la solución de reacción se volvió transparente y el color cambió a verde. La mezcla se concentró para eliminar parte del disolvente y el color de la solución cambió a amarillo. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se formó un PPT blanco y la suspensión se filtró y el sólido se lavó con pequeñas cantidades de EtOAc. El sólido se secó al vacío a 50 °C para obtener 6-bromo-3-metilbenzofuran-2-carboxilato de metilo puro (3,56 g). Tiempo de retención en LCMS = 1,58 minutos (LC Método 3); MS ($m+1$) = 270,9. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ 2,59 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).

15

Paso 2 y 3: Síntesis de 2-carbamoyl-3-metilbenzofuran-6-carboxilato de metilo

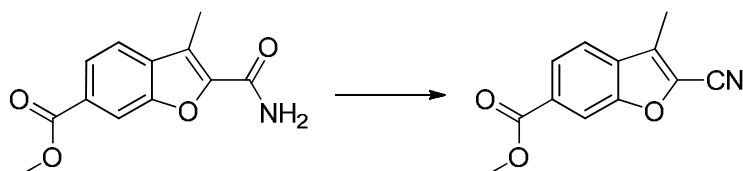


Se convirtió 6-bromo-3-metilbenzofuran-2-carboxilato de metilo (3,65 g, 13,56 mmol) en 6-bromo-3-metilbenzofuran-2-carboxamida (2,99 g) mediante el método que se describe en la preparación del **Intermedio 1**, Paso 3. Tiempo de retención en LCMS = 1,05 minutos (RXNMON-Ácido:SQ4); MS ($m+1$) = 256,2.

A una mezcla de 6-bromo-3-metilbenzofuran-2-carboxamida (2,99 g, 11,77 mmol) en 238 mL de DMSO y 119 mL de MeOH se añadió TEA (8,20 mL, 58,8 mmol) y después $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (264 mg, 1,18 mmol) y DPPF (6,52 g, 11,77 mmol). La mezcla resultante se purgó con CO gaseoso y se calentó a 85 °C en 1 atm de CO gaseoso durante 3 horas. La reacción se monitorizó por LCMS. Después de que la solución se enfriara hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con

600 mL de EtOAc y 600 mL de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 50% de acetato de etilo/50% de heptano, para obtener 2-carbamoi-3-metilbenzofuran-6-carboxilato de metilo (2,19 g).
 5 Tiempo de retención en LCMS = 1,26 minutos (LC Método 3); MS (m+1) = 234,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,54 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,75 (s a., 1 H), 7,85 - 7,90 (m, 1 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H), 8,01 (s a., 1 H), 8,06 (s, 1 H).

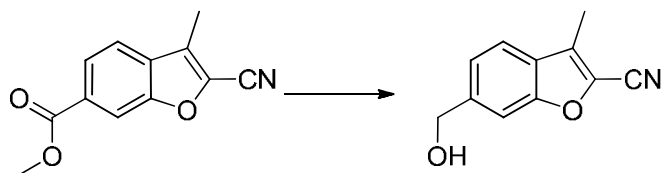
Paso 4: Síntesis de 2-ciano-3-metilbenzofuran-6-carboxilato de metilo



10

Se preparó 2-ciano-3-metilbenzofuran-6-carboxilato como se describe en el **Intermedio 1, Paso 4**, utilizando como material de partida 2-carbamoi-3-metilbenzofuran-6-carboxilato. Tiempo de retención en LCMS = 1,52 minutos (LC Método 3); MS (m+1) = 216,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,48 (s, 3 H), 3,90 - 3,92 (m, 3 H), 7,96 - 8,03 (m, 2 H),
 15 8,22 - 8,25 (m, 1 H).

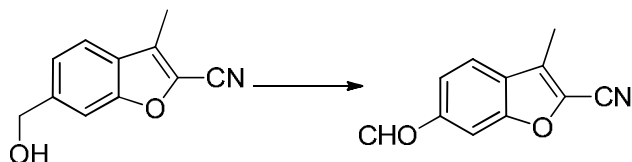
Paso 5: Síntesis de 6-(hidroximetil)-3-metilbenzofuran-2-carbonitrilo



20

Se disolvió 2-ciano-3-metilbenzofuran-6-carboxilato (540 mg, 2,51 mmol) en 17 mL de EtOH, y se añadió CaCl₂ (557 mg, 5,02 mmol) y la mezcla se agitó brevemente en el baño de ultrasonidos. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución de NaBH₄ (380 mg, 10,04 mmol) en 17 mL de THF. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h y a continuación, se añadió con cuidado HCl 1 N. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 7 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ que se separó por filtración y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de DCM - 7% de MeOH/93% de DCM, para obtener 6-(hidroximetil)-3-metilbenzofuran-2-carbonitrilo (233 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,44 (s, 3 H), 4,65 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 5,42 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).
 25 30

Paso 6: Síntesis de 6-formil-3-metilbenzofuran-2-carbonitrilo

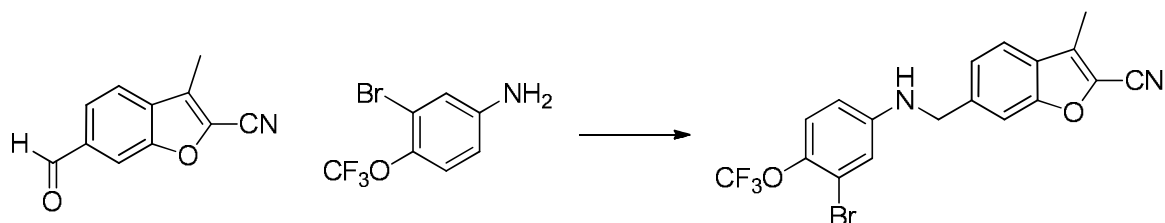


35

A una solución de 6-(hidroximetil)-3-metilbenzofuran-2-carbonitrilo (116 mg, 0,62 mmol) en 6 mL de DCM se añadió NaHCO₃ (125 mg, 1,49 mmol), y después peryodinano de Dess-Martin (315 mg, 0,74 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se desactivó mediante la adición de 2 mL de NaHCO₃ sat. y 2 mL de Na₂S₂O₃ sat. y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 50 mL), la capa orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 50% de acetato de etilo/50% de heptano, para obtener 6-
 40

formil-3-metilbenzofuran-2-carbonitrilo (96 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,51 (s a., 3 H), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,04 - 8,09 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H).

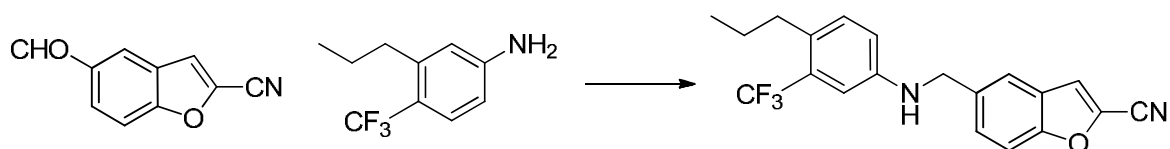
Paso 7: Síntesis de 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)-3-metilbenzofuran-2-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el **procedimiento de aminación reductora general**, utilizando como material de partida 3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina y 6-formil-3-metilbenzofuran-2-carbonitrilo, **Intermedio 4**. Tiempo de retención en LCMS = 1,64 minutos (método 3 de LC); MS ($m+1$) = 426,0.

Procedimiento de aminación reductora general

Síntesis de 5-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo

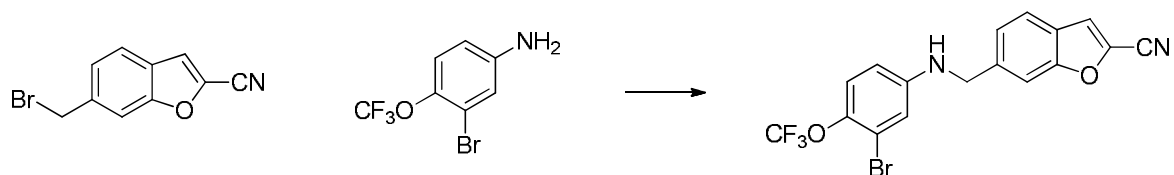


Se añadió 5-formilbenzofuran-2-carbonitrilo (168 mg, 0,98 mmol) a 2 mL de TFE y se agitó a 35-40 °C. Después de 5 min, la solución se volvió transparente, se añadió 4-propil-3-(trifluorometil)anilina (199 mg, 0,982 mmol) y se formó un precipitado amarillo. La mezcla se agitó vigorosamente a la misma temperatura durante 0,5 h, se añadió NaBH_4 (44,6 mg, 1,18 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante otra 0,5 h más. La mezcla se filtró a continuación y el residuo se lavó con TFE (2 mL). El disolvente se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 10% de acetato de etilo/90% de heptano, para obtener 5-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo (243 mg). Tiempo de retención en LCMS = 1,76 minutos (LC Método 3); MS ($m+1$) = 358,8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,47 (s a., 2 H) 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,64 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 0,9 Hz, 1 H).

Reacción de acoplamiento de bromometilbenzofurano y anilina general

Síntesis de 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo

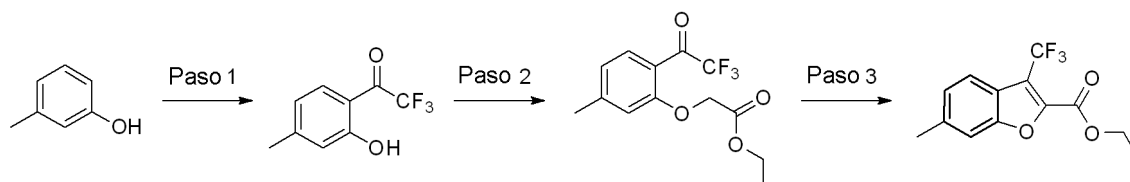
[0172]



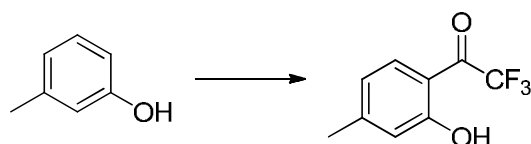
Se disolvió 6-(bromometil)benzofuran-2-carbonitrilo (0,5 g, 2,12 mmol) en DMF (21,2 mL). Se añadió K_2CO_3 (0,44 g, 3,18 mmol), después 3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina (314 μL , 2,12 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua x 6, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró

a presión reducida. La mezcla cruda se diluyó con DCM y se añadió gel de sílice. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener material para una carga en seco para la purificación. La mezcla cruda se purificó mediante FCC en gel de sílice, 100% de heptano - 50% de EtOAc/50% de heptano para obtener 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carbonitrilo (651 mg). Tiempo de retención en LCMS = 1,57 minutos (LC Método 1); MS ($m+1$) = 412,1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,95 (m, 2H), 7,17 (dq, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H).

Intermedio 3: 2-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil)fenoxi)acetato de etilo

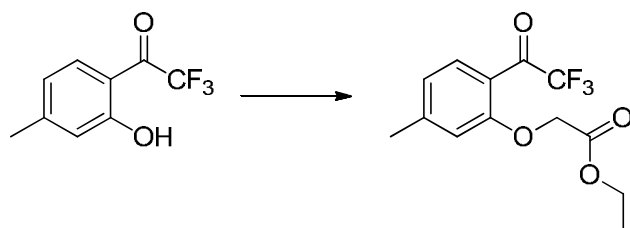


Paso 1: Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-(2-hidroxi-4-metilfenil)etanona



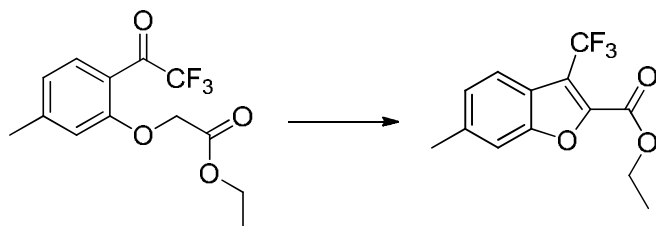
A una solución enfriada previamente ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) de *m*-cresol (5,84 mL, 83 mmol) en 333 mL de DCE se añadió TFAA (16,75 mL, 119 mmol) durante 20 min. A continuación, se añadió en porciones tricloruro de aluminio (36,2 g, 271 mmol) a lo largo de 30 min. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente a lo largo de 2 h y a continuación, se calentó hasta $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y vertió sobre hielo-agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO_3 sat. (1500 mL), después una solución de salmuera (1500 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 5% de acetato de etilo/95% de heptano, para obtener 2,2,2-trifluoro-1-(2-hidroxi-4-metilfenil)etanona (6,77 g). ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ 2,41 (s, 3 H), 6,82 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,70 (dq, J = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 11,11 (s, 1 H).

Paso 2: Síntesis de 2-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil)fenoxi)acetato de etilo



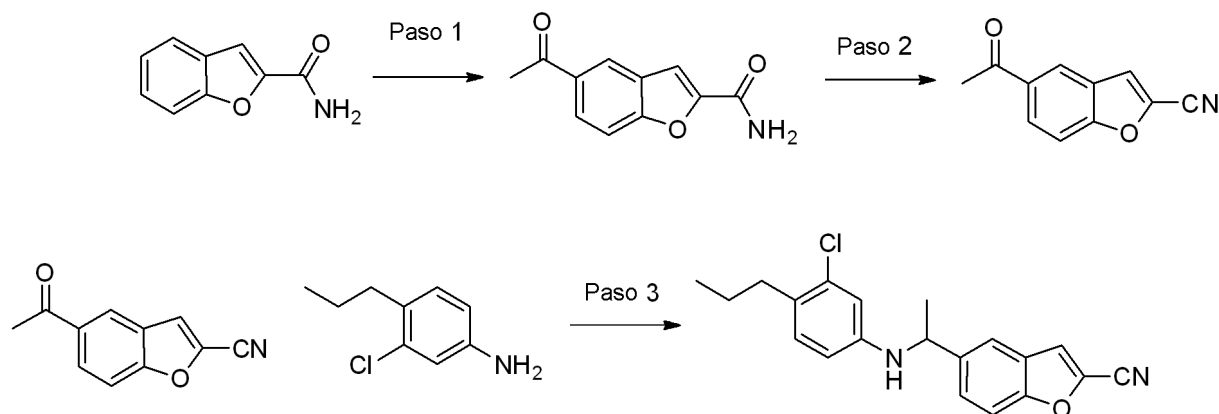
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Intermedio 1, Paso 1**, utilizando como material de partida 2,2,2-trifluoro-1-(2-hidroxi-4-metilfenil)etanona. Tiempo de retención en LCMS = 1,33 minutos (LC Método 1); MS ($m+1$) = 291,3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 4,28 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 6,93 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1 H).

Paso 3: Síntesis de 6-etil-3-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxilato de etilo



La mezcla de 2-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil)fenoxi)acetato de etilo (7,3 g, 25,2 mmol) y K_2CO_3 secado previamente en
 5 horno (5,21 g, 37,7 mmol) en 25 mL de CH_3CN en un tubo sellado se calentó y agitó a $90^\circ C$ durante dos días. Después
 de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_3CN anhidro. El filtrado combinado
 se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel
 de sílice, 100% de heptano - 2% de acetato de etilo/98% de heptano, para obtener 6-metil-3-(trifluorometil)benzofuran-2-
 10 carboxilato de etilo (2,35 g). Tiempo de retención en LCMS = 1,52 minutos (LC Método 1); MS ($m+1$) = 273,3. 1H RMN
 (400 MHz, $ClOROFORMO-d$) δ 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 4,50 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,24 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz,
 1 H), 7,43 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 1 H).

Intermedio 4: 5-(1-((3-cloro-4-propilfenil)amino)etil)benzofuran-2-carbonitrilo



15

Paso 1: Síntesis de 5-acetilbenzofuran-2-carboxamida

A una suspensión de benzofuran-2-carboxamida (4,07 g, 25,3 mmol) en 200 mL de DCM se añadió cloruro de acetilo
 (5,34 mL, 75 mmol). Se añadió en pequeñas porciones $AlCl_3$ (13,5 g, 101 mmol) a la mezcla anterior mientras se agitaba
 20 y la solución se volvió transparente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se
 añadió a 200 mL de HCl 0,1 N, a continuación se extrajo con DCM (3 x 150 mL), la capa orgánica se lavó con H_2O ,
 salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía
 ultrarrápida en gel de sílice, 50% de acetato de etilo/50% de heptano - 75% de acetato de etilo/25% de heptano, para
 25 obtener 5-acetilbenzofuran-2-carboxamida (2,69 g). Tiempo de retención en LCMS = 0,81 minutos (método 3 de LC); MS
 ($m+1$) = 203,9. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,65 (s, 3 H), 7,67 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 2 H), 8,02 - 8,07
 (m, 1 H), 8,20 (s a., 1 H), 8,46 (d, J = 1,7 Hz, 1 H).

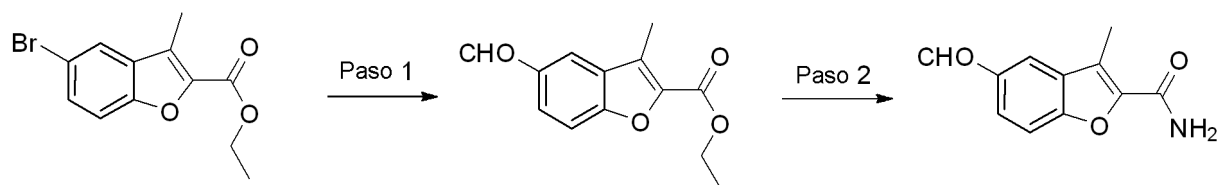
Paso 2: Síntesis de 5-acetilbenzofuran-2-carbonitrilo

Se preparó 5-acetilbenzofuran-2-carbonitrilo como se describe en el **Intermedio 1, Paso 4**, utilizando como material de
 30 partida 5-acetilbenzofuran-2-carboxamida. Tiempo de retención en LCMS = 1,05 minutos (LC Método 1); MS ($m+1$) =
 186,1. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,66 (s, 3 H), 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,24 (d, J =
 0,9 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

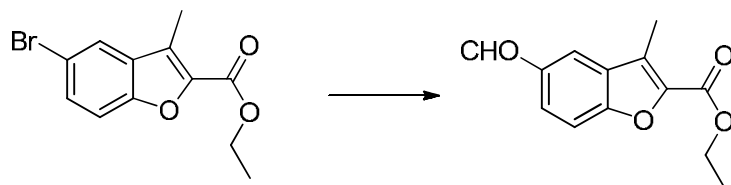
Paso 3: Síntesis de ($\pm$)-5-(1-((3-cloro-4-propilfenil)amino)etil)benzofuran-2-carbonitrilo

Una mezcla de 5-acetilbenzofuran-2-carbonitrilo (64 mg, 0,35 mmol), 3-cloro-4-propilanilina (140 mg, 0,82 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (205 μL , 0,69 mmol) se calentó hasta 50 °C durante 3 h y a continuación a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de DCM y se añadió celite a la solución (suficiente para igualar el volumen de la mezcla). La reacción se desactivó con 5 mL de NaHCO_3 sat.: H_2O = 1:1, y se filtró. La capa orgánica separada se lavó con H_2O , salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4 mL de TFE y se añadió NaBH_4 (15,69 mg, 0,415 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de DCM, la cual se lavó a continuación con H_2O , salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 30% de acetato de etilo/70% de heptano, para obtener ($\pm$)-5-(1-((3-cloro-4-propilfenil)amino)etil)benzofuran-2-carbonitrilo (113 mg). Tiempo de retención en LCMS = 1,66 minutos (LC Método 1); MS ($m+1$) = 339,3.

Intermedio 5: 5-formil-3-metilbenzofuran-2-carboxamida

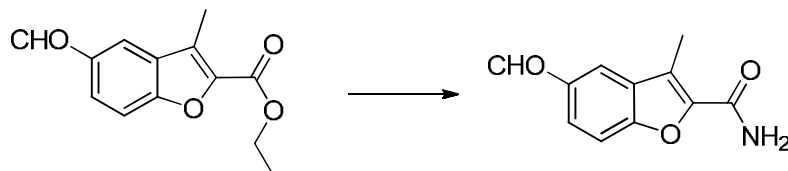


Paso 1: Síntesis de 5-formil-3-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo

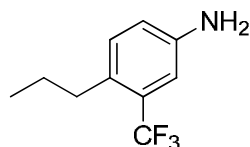
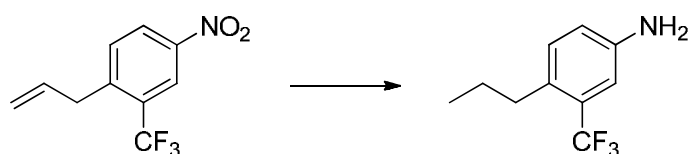


En un matraz de 10 mL, equipado con una aguja de entrada, se colocaron $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (179 mg, 0,25 mmol), 5-bromo-3-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (3,6 g, 12,72 mmol) y formiato de sodio (1,30 g, 19,07 mmol). Después de que la mezcla se hubiera desgasificado con CO gaseoso, se añadieron 13 mL de DMF mediante jeringa y se pasó una corriente lenta de CO a la suspensión. La mezcla se agitó vigorosamente a 110 °C durante 5 h. Después de que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadieron 2 mL de NaOH 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se diluyó con EtOAc . La capa orgánica separada se lavó con H_2O , salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 15% de acetato de etilo/85% de heptano, para generar 5-formil-3-metilbenzofuran-2-carboxilato (1,33 g). Tiempo de retención en LCMS = 1,15 minutos (LC Método 1); MS ($m+1$) = 233,2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,58 (s, 3 H), 7,72 (s a., 1 H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 2 H), 8,37 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 10,10 (s, 1 H).

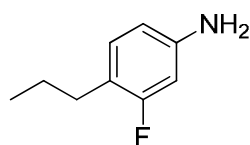
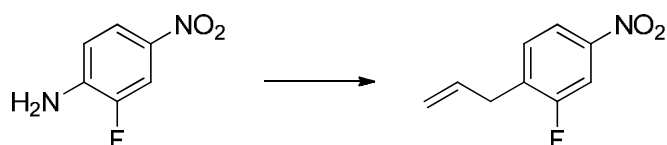
Paso 2: Síntesis de 5-formil-3-metilbenzofuran-2-carboxamida



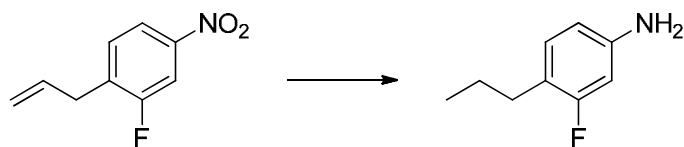
Se preparó 5-formil-3-metilbenzofuran-2-carboxamida como se describe en el Intermedio 1, Paso 3, utilizando como material de partida 5-formil-3-metilbenzofuran-2-carboxilato. Tiempo de retención en LCMS = 1,17 minutos (LC Método 1); MS ($m+1$) = 203,9. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,58 (s, 3 H), 7,72 (s a., 1 H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 2 H), 8,37 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 10,10 (s, 1 H).

Intermedio 6**4-Propil-3-(trifluorometil)anilina****Paso 1: Síntesis de 4-propil-3-(trifluorometil)anilina**

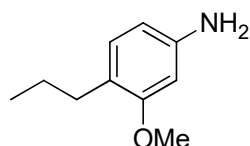
A una solución de 1-alil-4-nitro-2-(trifluorometil)benzoceno (750 mg, 3,24 mmol) en 18 mL de THF y 3,6 mL de H₂O se añadió 10% de Pd/C (250 mg, 3,24 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente en un globo de H₂ durante 24 h. Después de filtrar para eliminar el Pd/C, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 10% de acetato de etilo/90% de heptano, para obtener 4-propil-3-(trifluorometil)anilina (440 mg). Tiempo de retención en LCMS = 1,53 minutos (método 3 de LC); MS (m+1) = 203,8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H), 1,54 (sxt, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,51 - 2,56 (m, 2 H), 5,66 (s, 2 H), 6,44 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H).

Intermedio 7**3-Fluoro-4-propilanilina****Paso 1: Síntesis de 1-alil-2-fluoro-4-nitrobenzoceno**

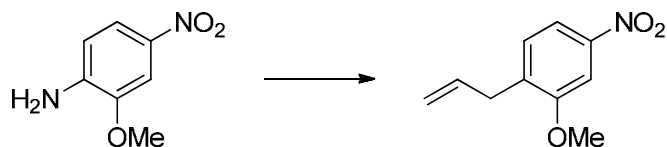
Se añadió 2-fluoro-4-nitroanilina (5 g, 32,0 mmol) a una solución de 3-bromoprop-1-eno (41,5 mL, 480 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (5,76 mL, 48,0 mmol) en 32 mL de CH₃CN anhidro desgasado a 18-19 °C en nitrógeno. Al final de la adición de la arilamina, se añadió otro medio equivalente de nitrito de *tert*-butilo (1,180 mL, 16,01 mmol); la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar el material volátil. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 5% de acetato de etilo/95% de heptano, para obtener 1-alil-2-fluoro-4-nitrobenzoceno (2,98 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,51 (dd, *J* = 6,4, 1,1 Hz, 2 H), 5,05 - 5,16 (m, 2 H), 5,96 (ddt, *J* = 16,8, 10,2, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 8,03 - 8,11 (m, 2 H).

Paso 2: Síntesis de 3-fluoro-4-propilanilina

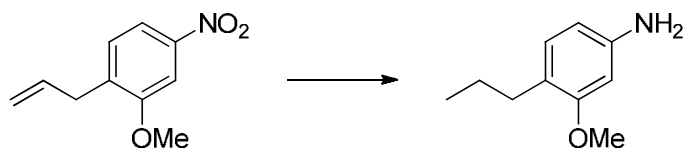
5 Se preparó 3-fluoro-4-propilanilina como se describe en el **Intermedio 6, paso 1**, utilizando como material de partida 1-allyl-2-fluoro-4-nitrobenzene. Tiempo de retención en LCMS = 1,21 minutos (LC Método 1); MS (m+1) = 154,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,47 (sxt, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 6,24 - 6,32 (m, 2 H), 6,81 - 6,88 (m, 1 H).

Intermedio 8**3-Metoxi-4-propilanilina**

15

Paso 1: Síntesis de 1-allyl-2-metoxi-4-nitrobenzene

20 Se preparó 1-allyl-2-metoxi-4-nitrobenzene como se describe en el **Intermedio 7, paso 1**, utilizando como material de partida 2-metoxi-4-nitroanilina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 5,04 - 5,07 (m, 1 H), 5,08 - 5,11 (m, 1 H), 5,89 - 6,00 (m, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1 H).

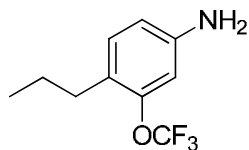
Paso 2: Síntesis de 3-metoxi-4-propilanilina

30 Se preparó 3-metoxi-4-propilanilina como se describe en el **Intermedio 6, paso 1**, utilizando como material de partida 1-allyl-2-metoxi-4-nitrobenzene. Tiempo de retención en LCMS = 1,08 minutos (LC Método 3); MS (m+1) = 165,8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 1,43 (sxt, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,30 - 2,36 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,85 (s a., 2 H), 6,05 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H).

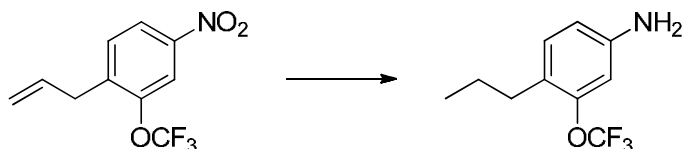
Intermedio 9

35

4-Propil-3-(trifluorometoxi)anilina



Paso 1: Síntesis de 4-propil-3-(trifluorometoxi)anilina



5

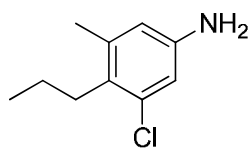
Se preparó 4-propil-3-(trifluorometoxi)anilina como se describe en el **Intermedio 6, paso 1**, utilizando como material de partida 1-alil-4-nitro-2-(trifluorometoxi)benceno. Tiempo de retención en LCMS = 1,50 minutos (LC Método 3); MS (m+1) = 219,8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,47 (sxt, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,36 - 2,43 (m, 2 H), 5,29 (s a., 2 H), 6,45 - 6,50 (m, 2 H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

10

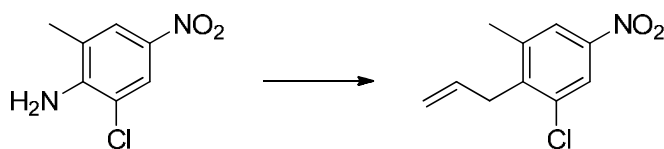
Intermedio 10

3-Cloro-5-metil-4-propilanilina

15



Paso 1: Síntesis de 2-alil-1-cloro-3-metil-5-nitrobenceno

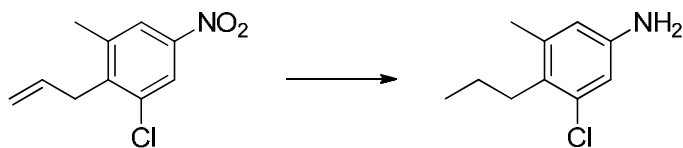


20

Se preparó 2-alil-1-cloro-3-metil-5-nitrobenceno como se describe en el **Intermedio 7, paso 1**, utilizando como material de partida 2-cloro-6-metil-4-nitroanilina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,44 (s, 3 H), 3,61 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 4,90 (dd, J = 17,2, 1,7 Hz, 1 H), 5,07 (dq, J = 10,2, 1,6 Hz, 1 H), 5,83 - 5,94 (m, 1 H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

25

Paso 2: Síntesis de 3-cloro-5-metil-4-propilanilina

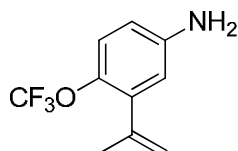


30

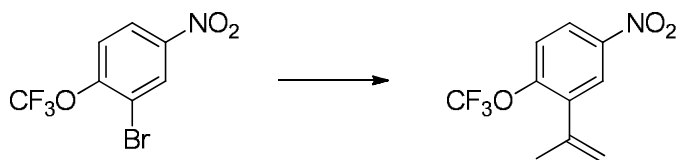
Una solución de 2-alil-1-cloro-3-metil-5-nitrobenceno (450 mg, 2,13 mmol) en 43 mL de MeOH se colocó en un H-Cube con un cartucho de Ni-Ra, la reacción tuvo lugar a temperatura ambiente y en 2 atm de H₂ durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, 100% de heptano - 15% de acetato de etilo/85% de heptano, para obtener 3-cloro-5-metil-4-propilanilina (212 mg). Tiempo de retención en LCMS = 1,34 minutos (LC Método 1); MS (m+1) = 184,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,34 - 1,48 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,48 - 2,52 (m, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 6,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H).

Intermedio 11

3-(Prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometoxi)anilina

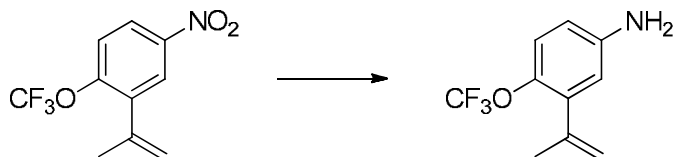


Paso 1: Síntesis de 4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)-1-(trifluorometoxi)benceno



Se combinaron 2-bromo-4-nitro-1-(trifluorometoxi)benceno (0,56 g, 1,97 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,50 g, 2,96 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,16 g, 0,20 mmol) y Na₂CO₃ (0,63 g, 5,92 mmol) en un vial para microondas de 20 mL y se añadieron DME (15,78 mL) y agua (3,94 mL). La mezcla se agitó a TA durante 6 s y a continuación se calentó hasta 120 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla cruda se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se diluyó con DCM y se añadió gel de sílice. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener material para una carga en seco para la purificación. El crudo se purificó mediante FCC en gel de sílice, 100% de heptano - 100% de EtOAc para obtener 4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)-1-(trifluorometoxi)benceno (456 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,08 - 2,13 (m, 3H), 5,21 (p, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,43 (p, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dq, *J* = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 1H).

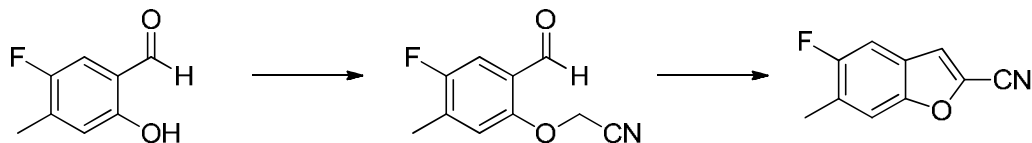
Paso 2: Síntesis de 3-(prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometoxi)anilina



A una solución de 4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)-1-(trifluorometoxi)benceno (275 mg, 1,11 mmol) en tolueno (9,85 mL) se añadió hierro (1,24 g, 22,25 mmol) y HCl concentrado (3,38 µL, 0,11 mmol) (3 gotas). La mezcla se agitó vigorosamente a reflujo, se añadió agua (0,20 mL, 11,13 mmol) y la reacción se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla cruda se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El crudo se diluyó con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 3-(prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometoxi)anilina (230 mg). Tiempo de retención en LCMS = 1,46 minutos (método 5 de LC); MS (m+1) = 218,2.

Intermedio 12

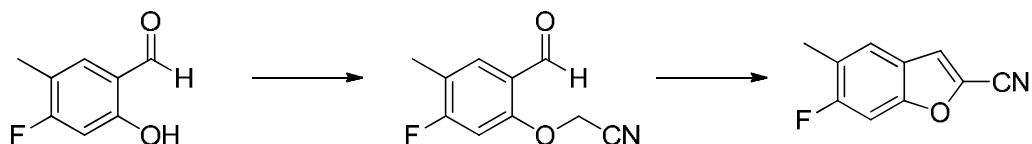
5-Fluoro-6-metilbenzofuran-2-carbonitrilo



5 A una solución de 5-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (500 mg, 3,24 mmol) en 10,5 mL de acetonitrilo en un vial para microondas se añadió Cs_2CO_3 (1,268 g, 3,885 mmol) y después 2-bromoacetronitrilo (271 μL , 3,885 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. LC/MS mostró que todo el material de partida se había convertido en un intermedio con anillo abierto, 2-(4-fluoro-2-formil-5-metilfenoxi)acetonitrilo. Tiempo de retención en LCMS = 1,19 minutos ((RXNMON-Ácido:ZQ12); MS ($m+1$) = 194,1. A continuación, el vial de reacción se selló y la mezcla se calentó hasta 150 °C en microondas durante 20 min. Esta reacción se repitió 20 veces. La mezcla de reacción combinada se filtró, se lavó con acetonitrilo y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (100% de heptano - 10% de acetato de etilo/heptano) para obtener 5-fluoro-6-metilbenzofuran-2-carbonitrilo (5,55 g). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,38 (d, J = 2,2 Hz, 3 H) 7,62 (d, J = 9,3 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 6,0 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

15 Intermedio 13

Síntesis de 6-fluoro-5-metilbenzofuran-2-carbonitrilo

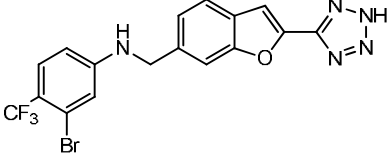
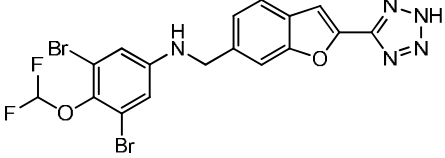
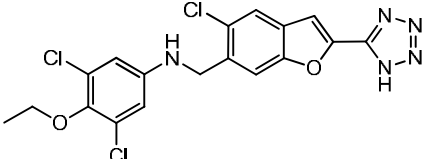
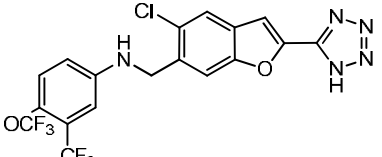
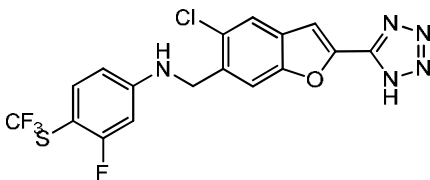
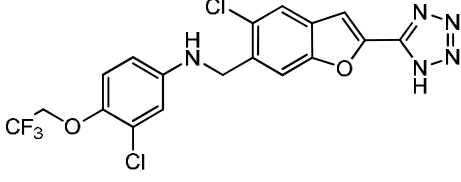


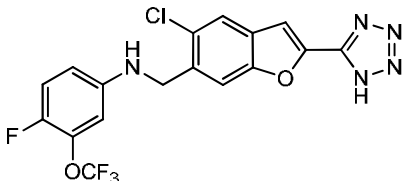
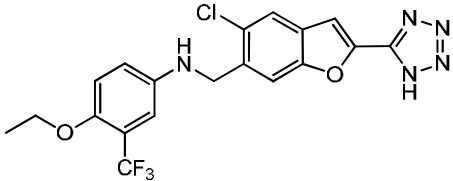
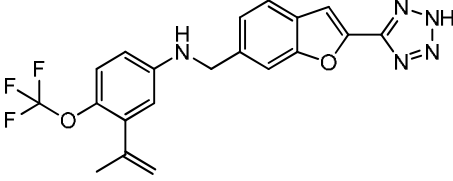
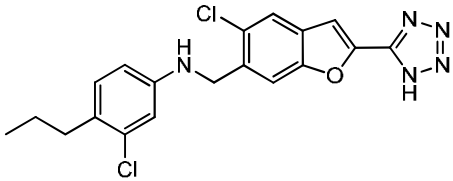
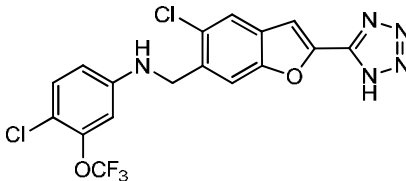
20 Se preparó 6-fluoro-5-metilbenzofuran-2-carbonitrilo como se describe en el Intermedio 12 utilizando como material de partida 4-fluoro-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,31 - 2,36 (m, 3 H) 7,67 - 7,77 (m, 2 H) 8,07 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

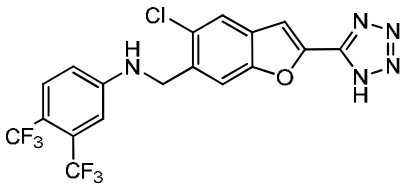
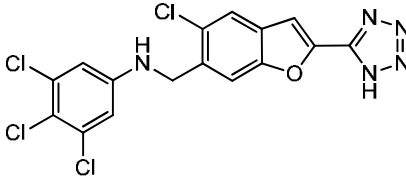
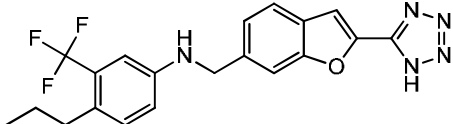
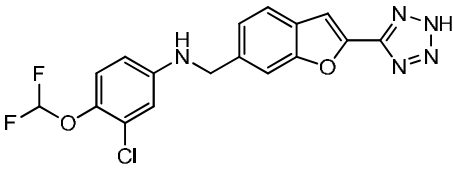
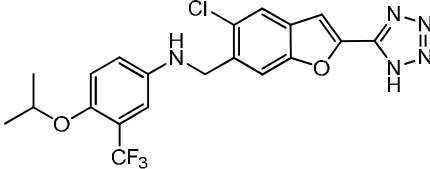
25 Los compuestos de la presente invención se preparan con los procedimientos e intermedios anteriores y se ejemplifican a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

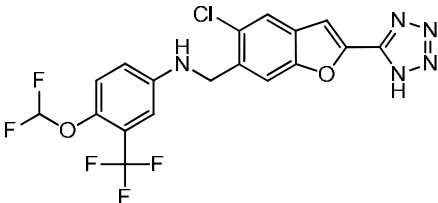
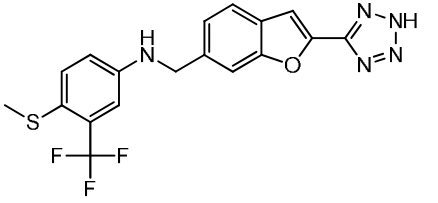
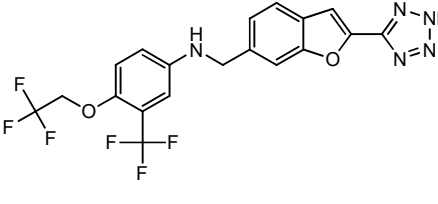
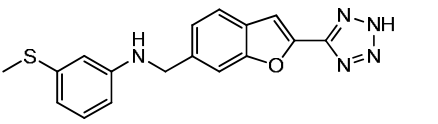
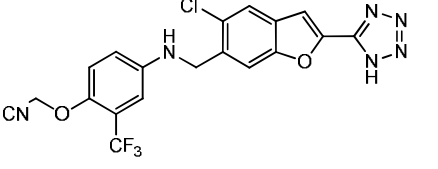
Ejemplo	Compuesto	Caracterización	LCMS, TR(min)	LCMS Método
1		MS ($m+1$)=419,3; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,67 (s, 3H), 4,30 - 4,40 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 13,6, 2,7 Hz, 1H), 6,59-6,67 (m, 2H), 7,11 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H).	1,23	1
2		MS ($m+1$)=432,4; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,88 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,50 (dd, J = 13,4, 2,6 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,66 (dd, J =	1,31	1

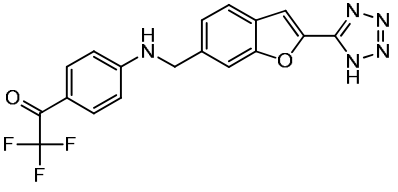
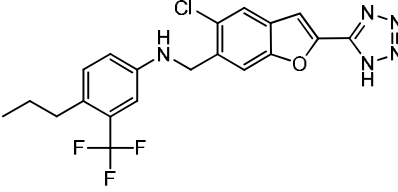
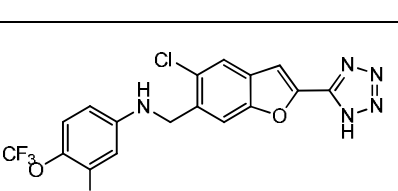
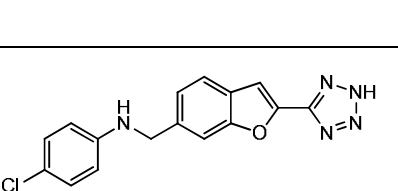
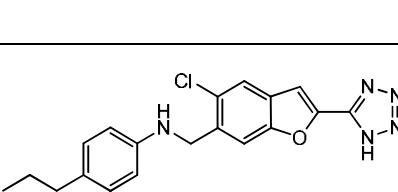
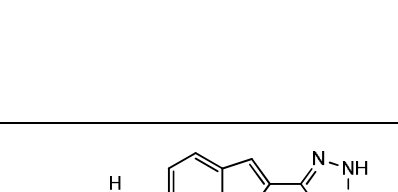
		2,7, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 2H).		
3		MS (m+1)=439,1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,45 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H).	1,32	1
4		MS (m+1)=516,1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H).	1,31	1
5		MS (m+1)=440,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,88 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,44 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 6,61 - 6,70 (m, 3 H), 7,65 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H).	1,46	1
6		MS (m+1)=478,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,52 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 6,84 - 6,91 (m, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H).	1,48	1
7		MS (m+1)=444,0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,54 - 6,64 (m, 2 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H).	1,71	4
8		MS (m+1)=458,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,44 (s, 2 H), 4,61 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,42 (s a., 1 H), 6,54 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,66 (d,	1,38	1

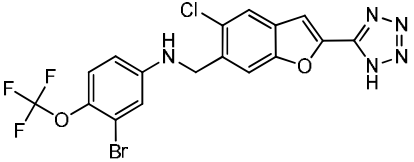
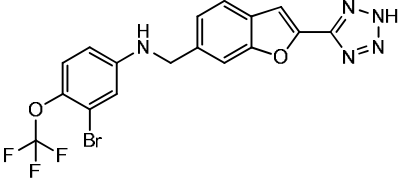
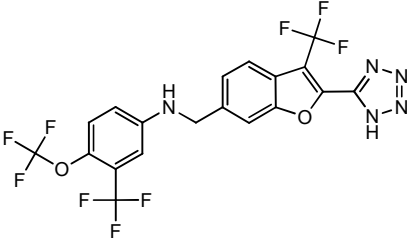
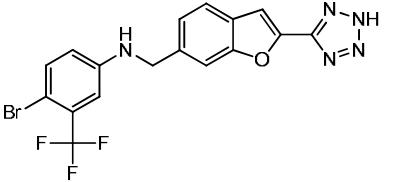
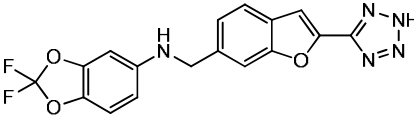
		$J = 0,9 \text{ Hz}$, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).		
9		MS (m+1)=428,1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,45 (s a., 2 H), 6,59 (dt, $J = 9,1$, 3,3 Hz, 1 H), 6,62 - 6,74 (m, 2 H), 7,19 (dd, $J = 10,3$, 9,1 Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 0,9 \text{ Hz}$, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H).	1,53	3
10		MS (m+1)=438,1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3 H), 3,98 (c, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 6,77 (dd, $J = 8,9$, 2,7 Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 2,9 \text{ Hz}$, 1 H), 7,02 (d, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 1 H), 7,66 (d, $J = 0,9 \text{ Hz}$, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H).	1,10	5
11		MS (m+1)=416,3; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,98 (dd, $J = 1,5$, 0,9 Hz, 3H), 4,38 (d, $J = 5,4 \text{ Hz}$, 2H), 4,97 (dd, $J = 2,0$, 1,0 Hz, 1H), 5,17 (c, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 1H), 6,52 - 6,60 (m, 3H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 0,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9$, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 2H).	1,41	1
12		MS (m+1)=402,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 3 H), 1,49 (sxt, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2 H), 2,47 (t, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 6,51 (dd, $J = 8,3$, 2,5 Hz, 2 H), 6,62 (d, $J = 2,3 \text{ Hz}$, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).	1,55	1
13		MS (m+1)=444,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,48 (d, $J = 3,3 \text{ Hz}$, 2 H), 6,62 (dd, $J = 8,7$, 2,6 Hz, 1 H), 6,75 (dd, $J = 2,6$, 1,3 Hz, 1 H), 6,95 (s a., 1 H), 7,31 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1 H), 7,68 (d, $J = 0,9 \text{ Hz}$, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H).	1,45	1

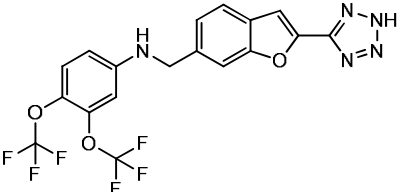
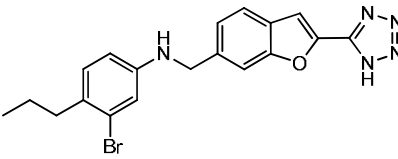
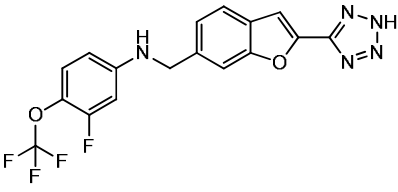
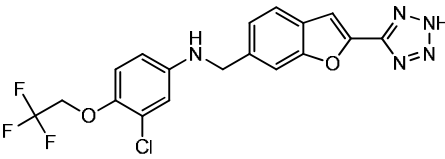
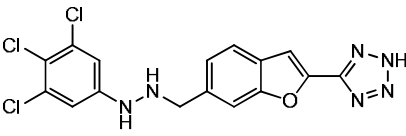
14		MS (m+1)=462,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,63 - 7,68 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).	1,71	3
15		MS (m+1)=430,0; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,49 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 6,86 (s, 2 H), 7,00 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H).	1,76	3
16		MS (m+1)=402,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,43 - 1,56 (m, 2H), 2,47 - 2,49 (m, 2H), 4,40 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 2H).	1,38	1
17		MS (m+1)=392,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,39 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 2H), 6,60 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,63 - 6,71 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,05 (dt, J = 9,0, 0,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H).	1,24	1
18		MS (m+1)=452,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 4,45 (s, 2 H), 4,50 (quin, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,37 (s a., 1 H), 6,77 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).	1,45	1

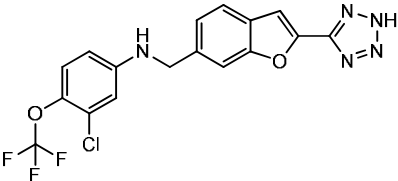
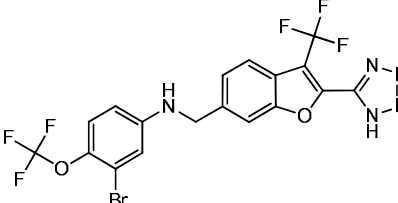
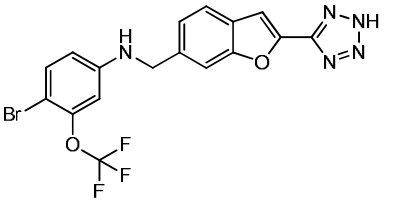
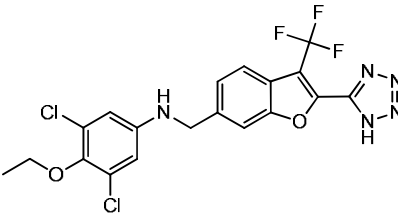
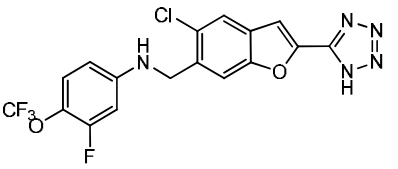
19		MS (m+1)=394,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,41 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,81 - 6,87 (m, 2H), 7,00 (dt, J = 6,3, 3,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 2H).	1,41	1
20		MS (m+1)=426,0; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,47 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,38 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,32	1
21		MS (m+1)=390,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,13 (s, 3H), 4,30 - 4,44 (m, 2H), 6,40 - 6,52 (m, 2H), 6,56 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 2H).	1,34	1
22		MS (m+1)=492,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,48 (s a., 2 H), 4,69 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,55 (s a., 1 H), 6,80 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H).	1,40	1
23		MS (m+1)=444,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,45 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,60 - 7,65 (m, 2H).	1,40	1
24		MS (m+1)=460,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,53 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,68 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,34 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H).	1,76	4

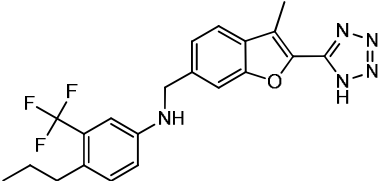
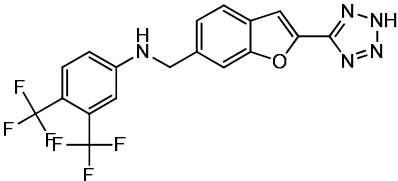
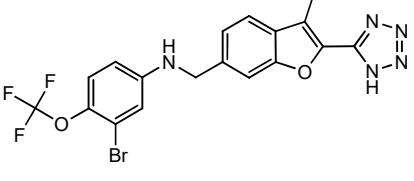
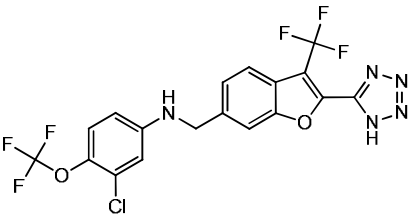
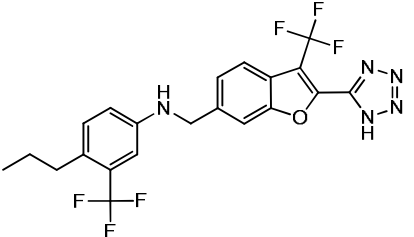
		H), 7,75 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H).		
25		MS (m+1)=460,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,50 (s a., 2 H), 6,79 - 6,91 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 73,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H).	1,36	1
26		MS (m+1)=406,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,34 (s, 3H), 4,43 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,83 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 2H).	1,30	1
27		MS (m+1)=458,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,40 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,66 (c, J = 8,9 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2H).	1,32	1
28		MS (m+1)=338,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,36 (s, 3H), 4,37 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,34 - 6,43 (m, 3H), 6,51 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 2H).	1,14	1
29		MS (m+1)=449,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,48 (s a., 2 H), 5,13 (s, 2 H), 6,61 (s a., 1 H), 6,84 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H).	1,24	1

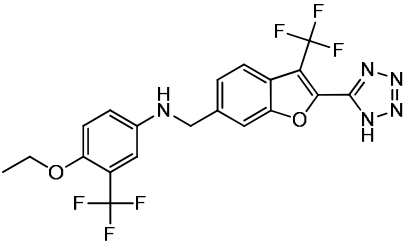
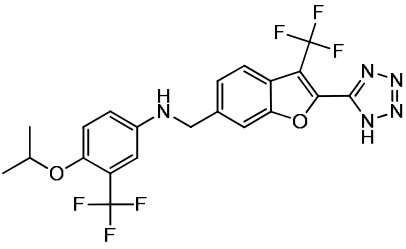
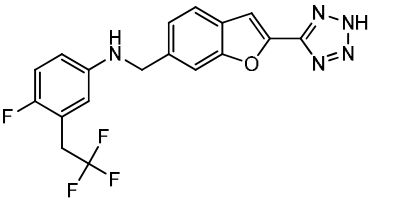
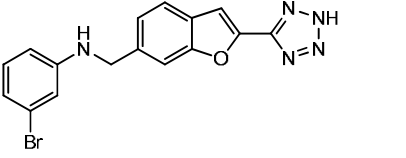
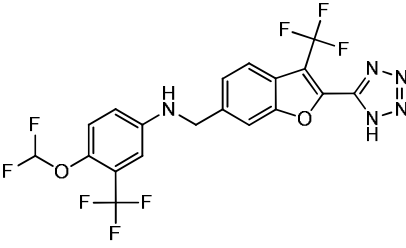
30		MS (m+1)=388,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4,61 (d, J=5,87 Hz, 2 H) 6,80 (d, J=9,29 Hz, 2 H) 7,38 (dd, J=8,07, 1,22 Hz, 1 H) 7,71 (s, 2 H) 7,79 (dd, J=7,95, 2,32 Hz, 3 H) 8,04 (t, J=6,11 Hz, 1 H).	1,17	1
31		MS (m+1)=436,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,53 (s a., 2 H), 4,48 (s, 2 H), 6,67 (s a., 1 H), 6,75 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H).	1,59	3
32		MS (m+1)=428,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,48 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 6,62 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,89 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 9,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H).	1,66	4
33		MS (m+1)=326,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,43 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,16	1
34		MS (m+1)=448,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 4,43 (s a., 2 H), 6,49 (s a., 1 H), 6,55 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).	1,57	1
35		MS (m+1)=407,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,36 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,63 (ddd, J = 13,2, 6,3, 2,8 Hz, 1H), 6,67 - 6,75 (m, 2H), 7,07 (d, J =	1,29	1

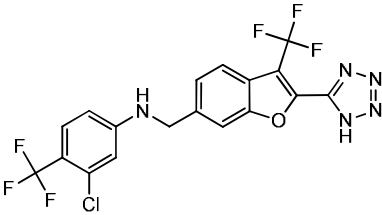
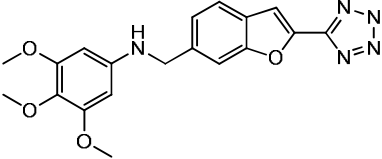
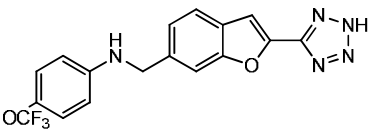
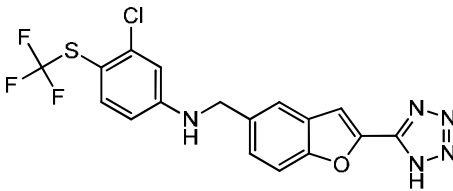
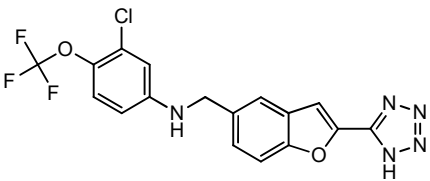
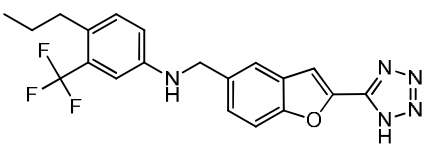
		0,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 2H).		
36		MS (m+1)=489,9; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,47 (d, $J = 3,9$ Hz, 2 H), 6,65 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz, 1 H), 6,82 - 6,91 (m, 1 H), 6,95 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,22 (dd, $J = 9,0, 1,3$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H).	1,54	3
37		MS (m+1)=454,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,39 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 6,66 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 9,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 2H).	1,35	1
38		MS (m+1)=512,0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,51 (s, 2 H), 6,88 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,46 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H).	1,57	3
39		MS (m+1)=439,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,42 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 6,76 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,06 - 7,07 (m, 2H), 7,24 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 2H).	1,35	1
40		MS (m+1)=372,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,43 (s, 2H), 6,36 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).	1,19	1

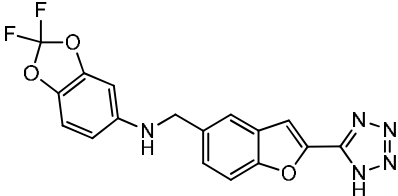
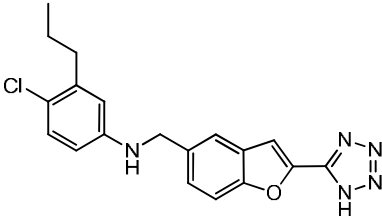
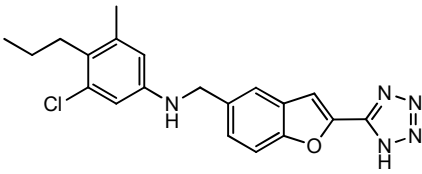
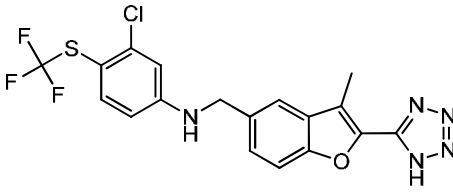
41		MS (m+1)=460,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,40 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,73 (dq, J = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,56 - 7,62 (m, 2H).	1,41	1
42		MS (m+1)=414,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 (sxt, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,43 - 2,47 (m, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 6,51 (s a., 1 H), 6,56 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).	1,67	4
43		MS (m+1)=394,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,48 (ddd, J = 9,1, 2,7, 1,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 13,6, 2,7 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H).	1,32	1
44		MS (m+1)=424,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,36 (s, 2H), 4,58 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,56 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H).	1,29	1
45		MS (m+1)=410,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,83 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,23 (dd, J = 8,01, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H).	1,35	1

46		MS (m+1)=410,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,42 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,63 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,38	1
47		MS (m+1)=524,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,50 (s, 2 H), 6,62 - 6,68 (m, 1 H), 6,92 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 9,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,79 - 7,85 (m, 2 H).	1,47	1
48		MS (m+1)=455,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,59 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,72 (dq, J = 2,8, 1,5 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H).	1,38	1
49		MS (m+1)=472,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,87 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,41 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,65 - 6,71 (m, 3 H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H).	1,47	1
50		MS (m+1)=428,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,47 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 6,47 (dt, J = 9,0, 1,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 13,5, 2,7 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H).	1,41	1

51		MS (m+1)=416,0; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,47 - 2,49 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 4,44 (s, 2 H), 6,60 - 6,72 (m, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).	1,22	5
52		MS (m+1)=428,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,67 (m, 3H).	1,36	1
53		MS (m+1)=468,9; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,57 (s, 3 H), 4,43 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 6,65 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,88 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 9,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1 H).	1,19	5
54		MS (m+1)=478,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,45 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,62 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,92 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 9,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H).	1,44	1
55		MS (m+1)=471,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,87 (t, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,23 (s, 2 H), 1,49 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 6,77 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,71	1,56	1

		(d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H).		
56		MS ($m+1$)=472,0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 - 1,25 (m, 3 H), 3,97 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 6,79 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H).	1,52	3
57		MS ($m+1$)=486,0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H), 4,41 (s, 2 H), 4,49 (spt, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 6,35 (s a., 1 H), 6,80 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,42 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H).	1,55	3
58		MS ($m+1$)=392,3; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,52 (c, $J = 11,4$ Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,59 (ddd, $J = 8,9, 4,2, 3,0$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 6,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 2H).	1,23	1
59		MS ($m+1$)=371,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,38 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 6,58 - 6,66 (m, 3H), 6,78 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 2H).	1,22	1
60		MS ($m+1$)=494,4; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,52 (s, 2 H), 6,81 - 6,88 (m, 1 H), 6,96 (d, $J = 2,91$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J = 74,0$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 8,27, 1,20$ Hz,	1,35	1

		1 H), 7,78 - 7,85 (m, 2 H).		
61		MS (m+1)=461,9; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,53 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 6,65 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H).	1,53	1
62		MS (m+1)=382,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,51 (s, 3H), 3,66 (s, 6H), 4,44 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 7,42 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H).	0,92	1
63		MS (m+1)=376,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,39 (s, 2H), 6,59 (s a., 1H), 6,62 - 6,68 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,14 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 2H).	1,27	1
64		MS (m+1)=425,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,67 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,45 - 7,50 (m, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 1,1 Hz, 1 H).	1,11	5
65		MS (m+1)=409,9; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,41 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 6,61 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,90 (s a., 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,74 (s, 2 H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1 H).	1,07	5
66		MS (m+1)=402,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,49 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,53 (m, 2H), 4,41 (s, 2 H), 6,63 (s a., 1 H), 6,77 (dd, J = 8,4, 2,3	1,11	5

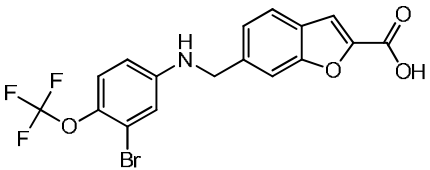
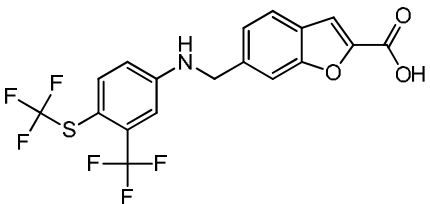
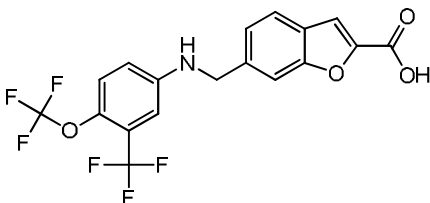
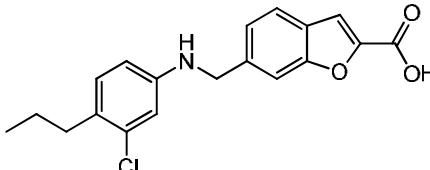
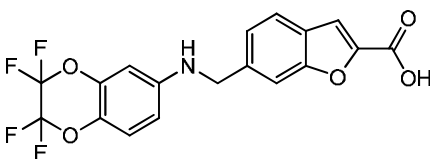
		Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,69 - 7,74 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 1,1 Hz, 1 H).		
67		MS (m+1)=372,0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,37 (s, 2 H) 6,35 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).	1,00	5
68		MS (m+1)=368,0; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,50 - 1,63 (m, 2 H) 2,56 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 2 H) 4,39 (s, 2 H) 6,47 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1 H) 6,55 (d, J = 2,8 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 1,0 Hz, 1 H) 7,35 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 1,1 Hz, 1 H).	1,09	5
69		MS (m+1)=382,0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,33 - 1,46 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,46 - 2,48 (m, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 6,41 - 6,47 (m, 2 H), 7,46 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,69 - 7,73 (m, 2 H), 7,76 (d, J = 1,1 Hz, 1 H).	1,13	5
70		MS (m+1)=440,1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,63 (s, 3 H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,68 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).	1,11	5

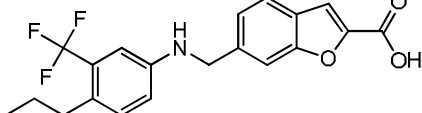
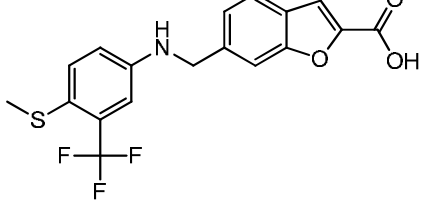
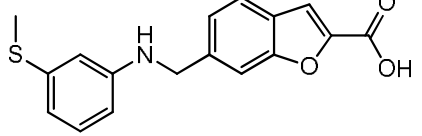
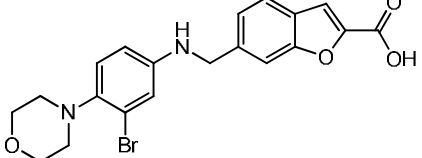
71		MS (m+1)=368,0; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 (sxt, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,45 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 6,52 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,71 (t, J = 4,2 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).	1,07	5
72		MS (m+1)=394,0; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,38 (s, 2 H), 6,56 - 6,69 (m, 3 H), 7,16 (dd, J = 10,4, 9,1 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,69 - 7,74 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1 H).	1,03	5
73		MS (m+1)=410,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 4,65 (quin, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,73 (s, 2 H), 6,99 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 2 H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).	1,40	1
74		MS (m+1)=439,9; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 4,71 (quin, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).	1,11	5
75		MS (m+1)=409,9; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,39 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,52 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,65 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,33 - 7,37 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H).	1,19	5

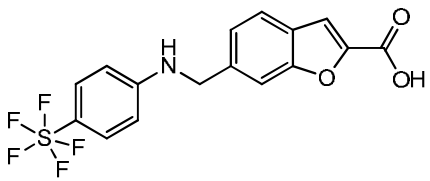
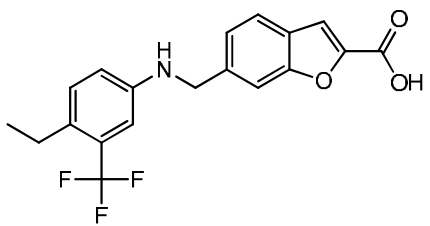
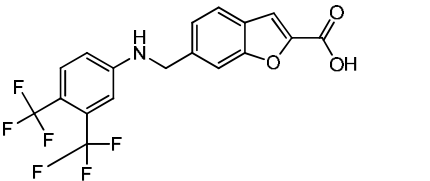
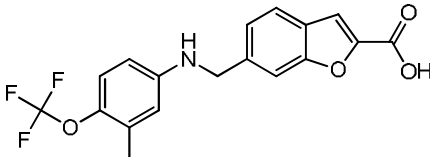
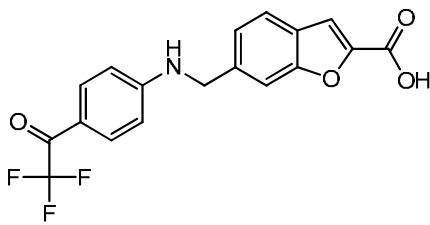
76		MS (m+1)=418,0; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 (sxt, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,36 - 2,43 (m, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 6,48 - 6,57 (m, 2 H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H).	1,18	5
77		MS (m+1)=425,0; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 4,64 (quin, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 9,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).	1,09	5
78		MS (m+1)=388,0; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,08 (s a., 2 H), 7,30 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 2 H).	1,10	5
79		MS (m+1)=352,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 (sxt, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,37 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 6,31 (dd, J = 13,1, 2,3 Hz, 1 H), 6,37 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,90 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).	1,07	5
80		MS (m+1)=348,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,43 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,32 - 2,39 (m, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 6,35 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 6,43 (d, J	1,06	5

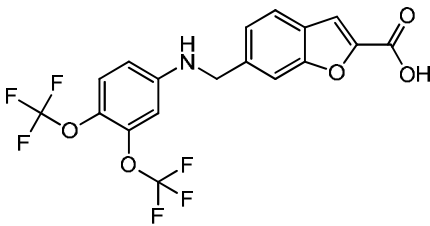
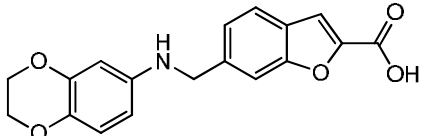
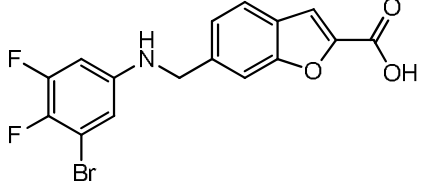
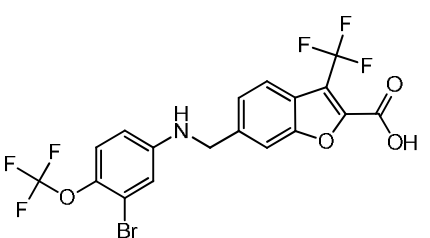
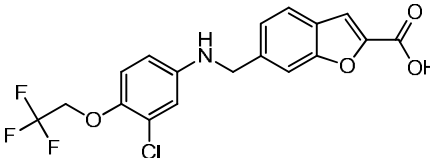
		= 2,2 Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,46 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 2 H), 7,76 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H).		
81		MS (m+1)=416,4; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,39 - 1,51 (m, 5 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 4,57 (quin, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,65 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,05 (d, $J = 0,9$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H).	1,46	1
82		MS (m+1)=416,0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,44 - 1,62 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,68 (s a., 2 H), 5,09 (s, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,56 (d, $J = 4,0$ Hz, 2 H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H).	1,13	5
83		MS (m+1)=385,9; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,46 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 4,60 (s a., 1 H), 6,26 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 2 H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J = 8,8, 1,7$ Hz, 1 H), 7,69 (t, $J = 4,2$ Hz, 2 H), 7,78 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H).	1,01	5
84		MS (m+1)=382,3; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,37 - 1,48 (m, 5 H), 2,38 - 2,44 (m, 2 H), 4,58 (s a., 1 H), 6,35 - 6,45 (m, 2 H), 6,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 2 H), 7,78 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H).	1,44	1

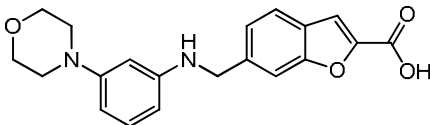
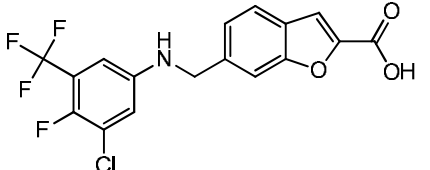
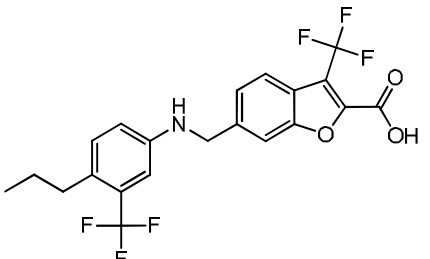
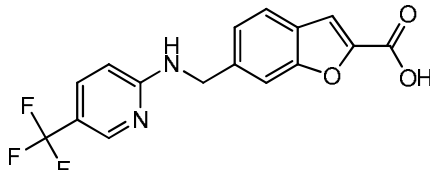
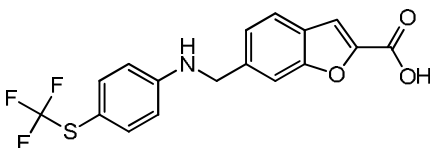
85		MS (m+1)=504,5; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,43 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,98 – 7,02 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,66 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,51 (s a, 1H).	1,21	8
86		MS (m+1)=371,6; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,82 (s, 2H), 7,05 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,62 – 7,65 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,51 (s a, 1H).	1,19	8
87		MS (m+1)=402,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,44 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,66 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,36	1
88		MS (m+1)=386,0; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,38 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,19 (dq, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,17	6
89		MS (m+1)=348,0; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,33 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,34 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,22	1

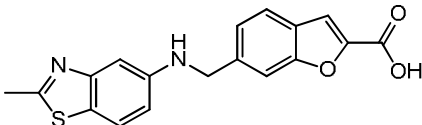
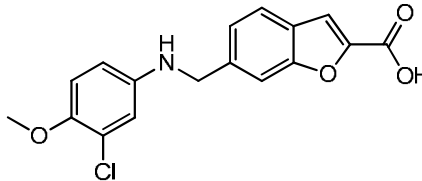
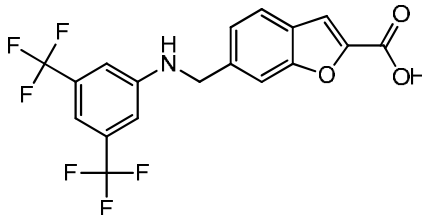
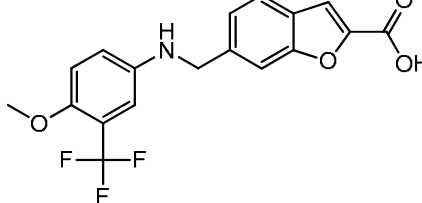
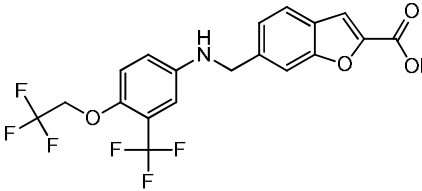
90		MS (m+1)=431,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,38 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,38	1
91		MS (m+1)=436,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,60 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,39	1
92		MS (m+1)=420,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,42 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,87 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 3,7 Hz, 1H).	1,38	1
93		MS (m+1)=344,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42 - 1,53 (m, 2H), 2,43 - 2,46 (m, 2H), 4,37 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,45 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H).	1,41	1
94		MS (m+1)=398,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J =	1,35	1

		8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H).		
95		MS (m+1)=378,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42 - 1,56 (m, 2H), 2,46 - 2,49 (m, 2H), 4,37 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,49	1
96		MS (m+1)=382,4; ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,34 (s, 3H), 4,42 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,31	1
97		MS (m+1)=314,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,35 (s, 3H), 4,34 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,34 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,37 - 6,39 (m, 1H), 6,39 - 6,41 (m, 1H), 6,48 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,96 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,15	1
98		MS (m+1)=432,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,73 - 2,80 (m, 4H), 3,63 - 3,71 (m, 4H), 4,34 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,14	1

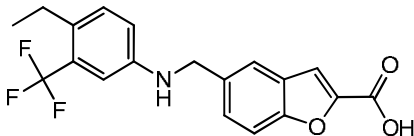
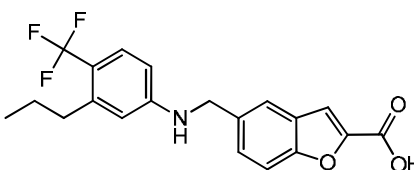
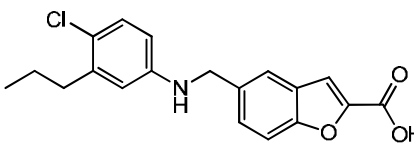
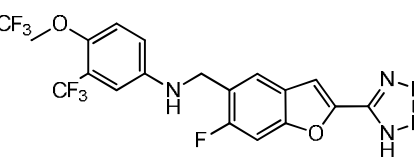
99		MS (m+1)=393,7; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,43 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,19 - 7,21 (m, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 1H), 7,79 - 7,86 (m, 1H).	1,27	1
100		MS (m+1)=364,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,55 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,34	1
101		MS (m+1)=404,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,50 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,56 - 7,64 (m, 3H).	1,38	1
102		MS (m+1)=366,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,12 (s, 3H), 4,35 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,42 - 6,51 (m, 2H), 6,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,91 - 6,99 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,36	1
103		MS (m+1)=364,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4,53 (d, J=5,99 Hz, 2 H) 6,78 (d, J=9,05 Hz, 2 H) 6,86 (d, J=0,86 Hz, 1 H) 7,18 (dd, J=8,07, 1,34 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,54 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,19 Hz, 2 H) 8,02 (t, J=5,99 Hz, 1 H).	1,25	1

104		MS (m+1)=436,4; ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,39 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,71 (dq, J = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,24 (ddd, J = 8,8, 2,9, 1,5 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,42	1
105		MS (m+1)=326,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,03 - 4,08 (m, 2H), 4,08 - 4,14 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 6,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	0,95	1
106		MS (m+1)=383,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,34 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,60 (ddd, J = 13,2, 6,3, 2,7 Hz, 1H), 6,64 - 6,68 (m, 1H), 6,71 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,30	1
107		MS (m+1)=500,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,42 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,63 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,87 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 9,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H).	1,50	1
108		MS (m+1)=400,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,58 (c, J = 8,9 Hz, 2H), 6,35 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,30	1

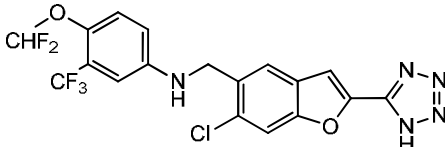
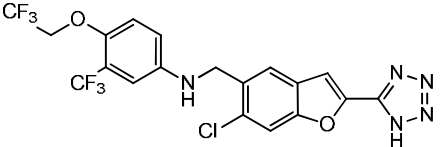
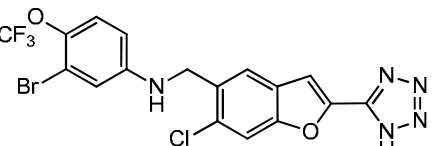
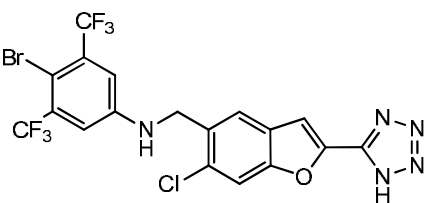
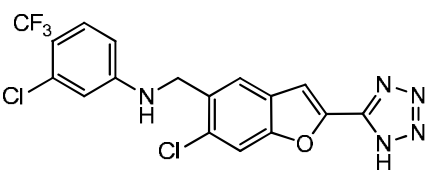
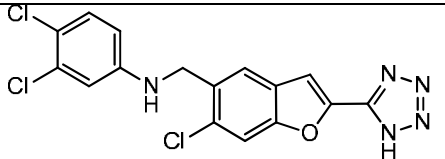
109		MS (m+1)=353,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,94 - 3,02 (m, 4H), 3,64 - 3,73 (m, 4H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,07 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,08 - 6,15 (m, 2H), 6,20 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	0,95	1
110		MS (m+1)=388,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,42 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 5,3, 2,9 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,9, 2,9 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,32	1
111		MS (m+1)=445,9; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,48 (s a., 2 H), 4,42 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 6,64 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 2 H).	1,78	4
112		MS (m+1)=337,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H).	0,87	6
113		MS (m-1)=366,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,04 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,40	1

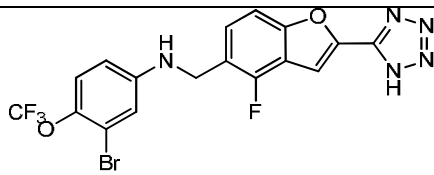
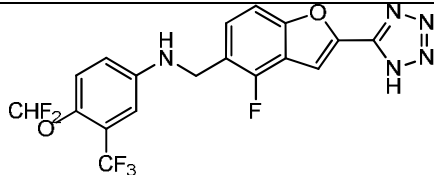
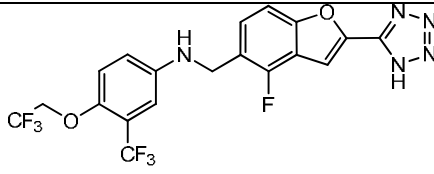
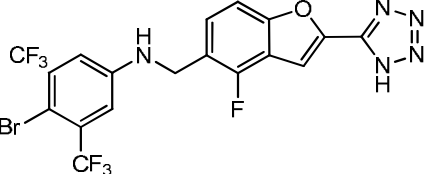
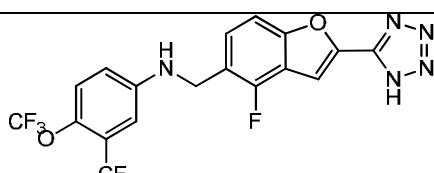
114		MS (m+1)=339,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,67 (s, 3H), 4,42 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,57 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	1,01	1
115		MS (m+1)=332,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,68 (s, 3H), 4,30 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,12 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,09	1
116		MS (m-1)=402,0; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,50 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,25 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,36	1
117		MS (m+1)=366,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,71 (s, 3H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,28 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H).	1,17	1
118		MS (m+1)=434,4; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,39 (s, 2H), 4,66 (c, J = 8,9 Hz, 2H), 6,46 – 6,57 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H).	1,32	1

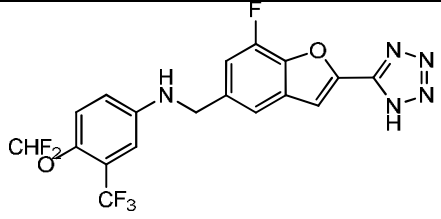
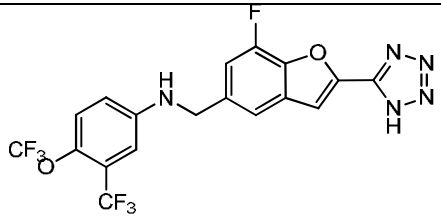
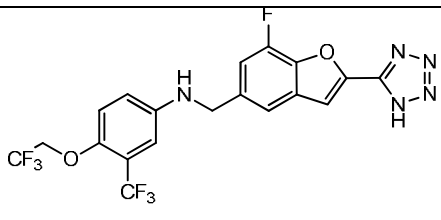
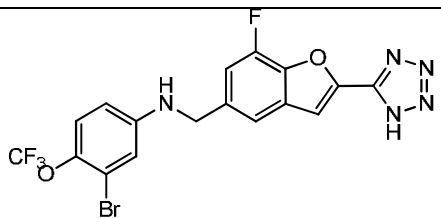
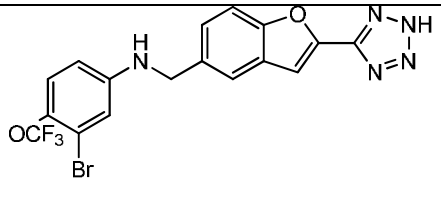
119		MS (m+1)=338,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,63 (s, 2H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,36 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 5,8 Hz, 1H).	1,08	1
120		MS (m-1)=369,9; ¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 4,39 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 7,39 - 7,49 (m, 2H), 7,51 - 7,61 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,0 Hz, 1H).	1,14	7
121		MS (m+1)=343,8; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,43 - 2,48 (m, 2 H), 4,29 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,35 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 1,1 Hz, 1 H).	1,50	1
122		MS (m+1)=377,9; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,49 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 4,35 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 6,56 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 8,4, 2,20 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,23 (s a., 1 H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H).	1,49	3
123		MS (m+1)=337,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,59 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,1 Hz, 1H).	1,03	7

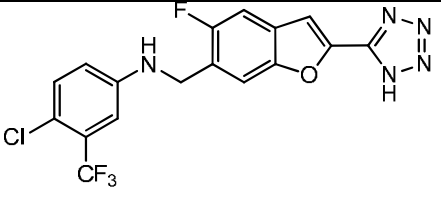
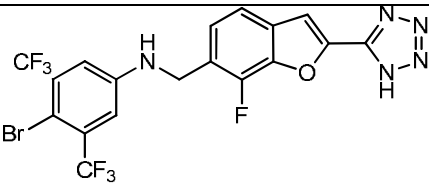
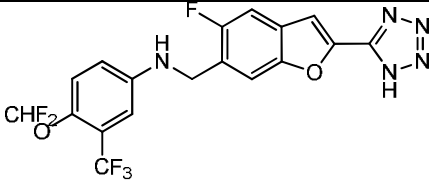
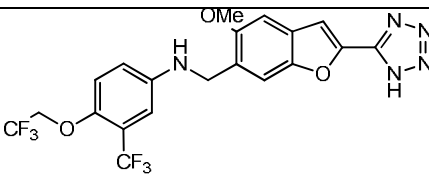
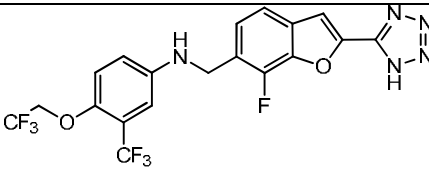
124		MS (m+1)=363,8; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,55 (c, J = 7,4 Hz, 2 H), 4,33 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,55 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 0,9 Hz, 1 H).	1,43	4
125		MS (m+1)=377,9; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,51 - 2,56 (m, 2 H), 4,42 (s a., 2 H), 6,48 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,92 (s a., 1 H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 2 H), 7,73 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).	1,49	3
126		MS (m+1)=343,7; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,47-2,54 (m, 2 H), 4,29 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 6,31 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,43 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H).	1,46	3
127		MS (m+1)=476,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,42 (s, 2 H), 4,69 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,46 (s a., 1 H), 6,83 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,84 (m, 2 H).	1,32	1

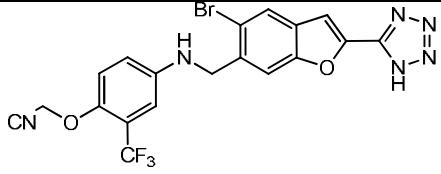
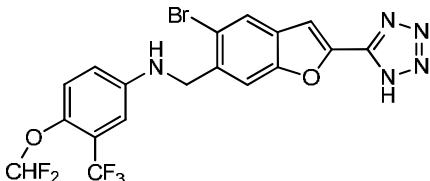
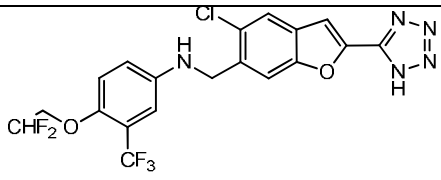
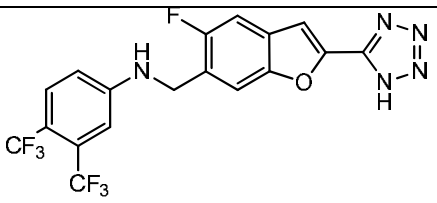
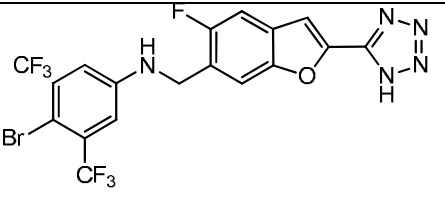
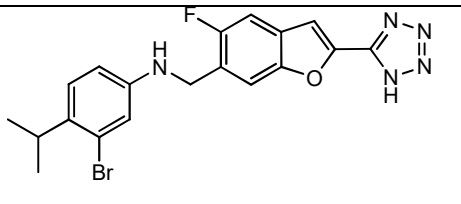
128		MS (m+1)=420,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 6,58 (s a., 1 H), 6,78 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,75 - 7,84 (m, 2 H).	1,67	3
129		MS (m+1)=378; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,41 (s a., 2 H), 6,61 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 6,74 (s a., 1 H), 6,82 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,81 (m, 2 H).	1,53	3
130		MS (m+1)=462,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,47 (d, J = 2,9 Hz, 2 H), 6,90 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,98 - 7,05 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 2 H).	1,61	3
131		MS (m+1)=472,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,42 (s a., 2 H), 6,66 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,80 (s a., 1 H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 9,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 7,76 - 7,83 (m, 2 H).	1,38	1
132		MS (m+1)=444,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,45 (s a., 2 H), 6,79 (s a., 1 H), 6,84 - 6,89 (m, 1 H), 6,99 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,75 - 7,84 (m, 2 H).	1,51	3
133		MS (m+1)=526,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,55 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,29 (s, 2 H), 7,40 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 2 H).	1,45	1

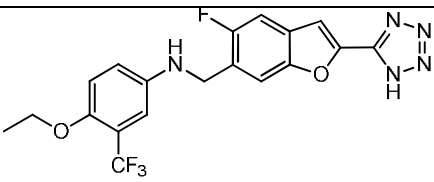
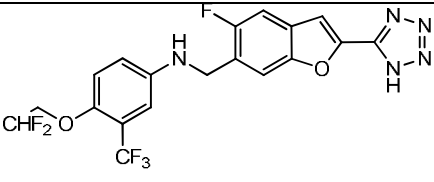
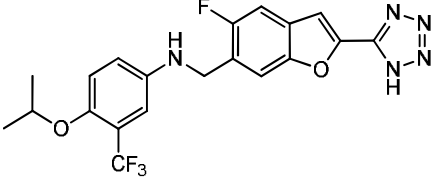
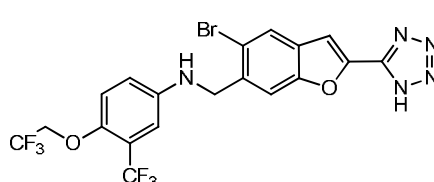
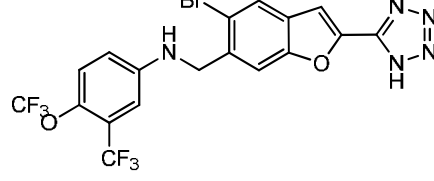
134		MS (m+1)=460,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,47 (s, 2 H), 6,81 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 72,0 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 0,6 Hz, 1 H).	1,34	1
135		MS (m+1)=492,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,44 (s, 2 H), 4,69 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,55 (s a., 1 H), 6,77 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 0,6 Hz, 1 H).	1,38	1
136		MS (m+1)=490; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,44 (s a., 2 H), 6,62 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,86 (s a., 1 H), 6,93 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H).	1,66	3
137		MS (m+1)=542; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,56 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 7,26 (s, 2 H), 7,44 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H).	1,73	3
138		MS (m+1)=428,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,62 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H).	1,4	1
139		MS (m+1)=396; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,43 (d, J = 4,3 Hz, 2 H), 6,57 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,74 - 6,85 (m, 2 H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H).	1,6	3

		7,79 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H).		
140		MS (m+1)=474; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,44 (s, 2 H), 6,67 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,78 (s a., 1 H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,54 (m, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 0,9 Hz, 1 H).	1,00	4
141		MS (m+1)=442,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,46 (s, 2 H), 6,78 (s a., 1 H), 6,88 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 72,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,6, 0,86 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 0,9 Hz, 1 H).	1,51	3
142		MS (m+1)=476,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,43 (s, 2 H), 4,68 (c, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,85 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 0,7 Hz, 1 H).	1,55	3
143		MS (m+1)=524,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,55 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 7,30 (s, 2 H), 7,39 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H).	1,05	4
144		MS (m+1)=462,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,48 (s a., 2 H), 6,91 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 7,00 (s a., 1 H), 7,02 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 0,9 Hz, 1 H).	1,02	4

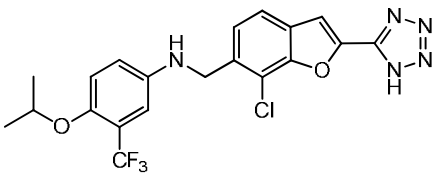
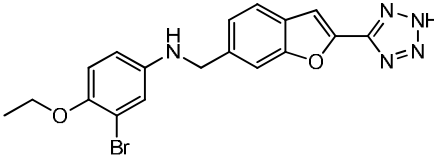
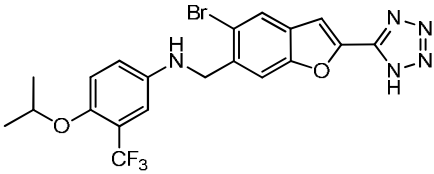
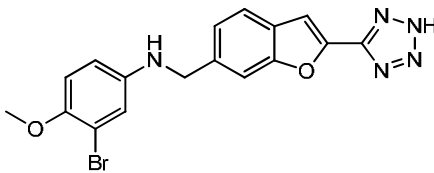
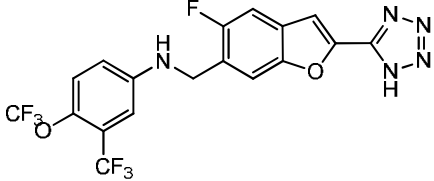
145		MS (m+1)=444,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,44 (s a., 2 H), 6,81 - 6,85 (m, 1 H), 6,88 (s a., 1 H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,03 (t, J = 76,0 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 2,7 Hz, 1 H).	0,94	4
146		MS (m+1)=462; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,46 (s a., 2 H), 6,87 (dd, J = 9,1, 2,9 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,10 (s a., 1 H), 7,31 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 11,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 2,8 Hz, 1 H).	1,01	4
147		MS (m+1)=476,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,41 (s, 2 H), 4,67 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,81 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 11,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,8 Hz, 1 H).	0,98	4
148		MS (m+1)=472; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,41 (s a., 2 H), 6,64 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 2,7 Hz, 2 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 11,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,8 Hz, 1 H).	0,98	4
149		MS (m+1)=456,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,35 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,18 (dq, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,1 Hz, 1H).	1,35	1

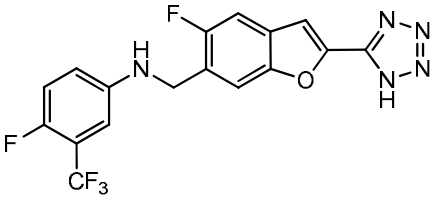
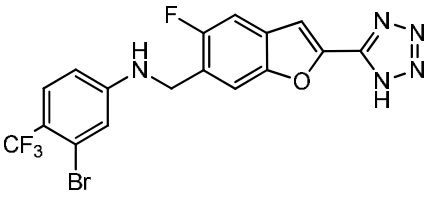
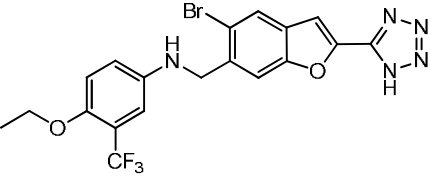
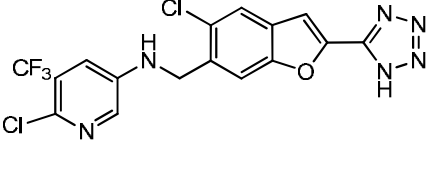
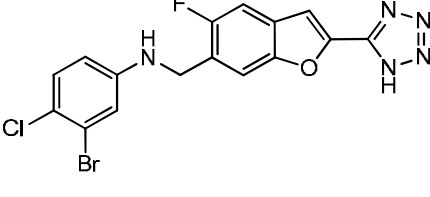
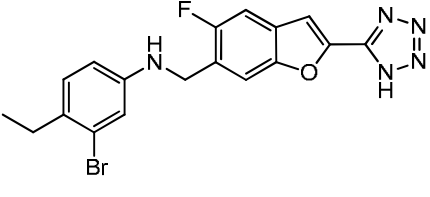
150		MS (m+1)=412,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,49 (s a., 2 H), 6,86 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,94 (s a., 1 H), 7,09 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,68 Hz, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,73 (d, J = 5,75 Hz, 1 H).	1,35	1
151		MS (m+1)=526,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,30 (s, 2 H), 7,39 (dd, J = 8,0, 6,17 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 2,7 Hz, 1 H).	1,05	5
152		MS (m+1)=444,3; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,43 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 6,75 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,13 - 7,19 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1,27	1
153		MS (m+1)=488,3; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,92 (s, 3 H), 4,36 (s, 2 H), 4,67 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,40 (s a., 1 H), 6,79 (dd, J = 9,0, 2,63 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H).	1,02	9
154		MS (m+1)=476,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,46 (s a., 2 H), 4,68 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,45 (s a., 1 H), 6,85 (dd, J = 9,0, 2,75 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 56,0 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,1, 6,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).	1,29	1

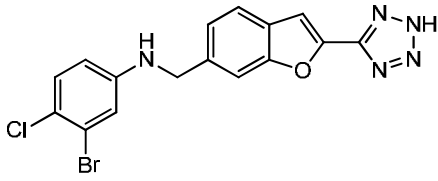
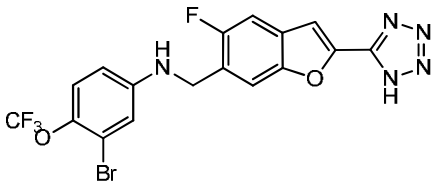
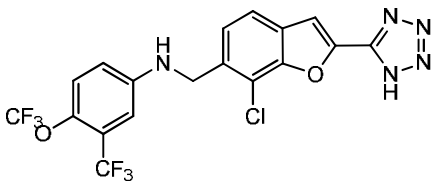
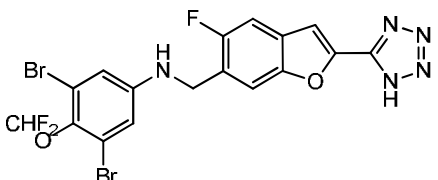
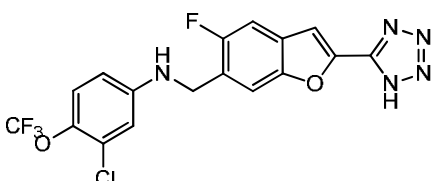
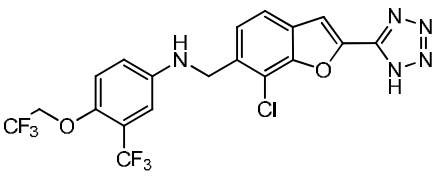
155		MS (m+1)=495,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,42 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 6,59 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,91 - 6,97 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H).	1,25	1
156		MS (m+1)=505,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,44 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,78 - 6,89 (m, 2 H), 6,93 - 7,00 (m, 2 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H).	1,35	1
157		MS (m+1)=474,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,25 (td, J = 14,6, 3,67 Hz, 2 H), 4,44 (s a., 2 H), 6,29 (tt, J = 52,0, 4,0 Hz, 1 H), 6,47 (s a., 1 H), 6,79 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H).	1,33	1
158		MS (m+1)=446; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,53 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,90 - 7,12 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 2,2 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1,04	10
159		MS (m+1)=526,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 7,15 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 7,31 (s, 2 H), 7,37 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 5,9 Hz, 1 H).	1,45	1
160		MS (m+1)=430,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 6 H), 4,41 (s, 2 H), 6,41 (s a., 1 H), 6,64 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,06 (d, J	1,04	5

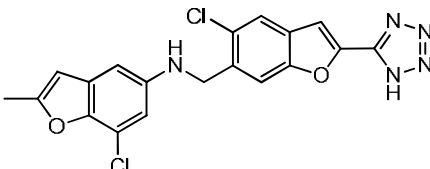
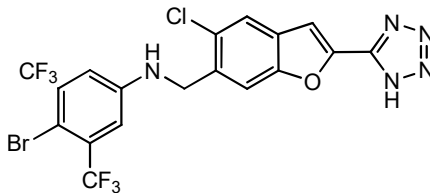
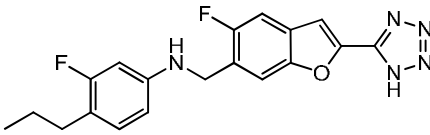
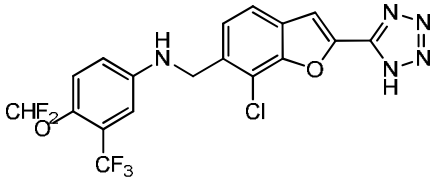
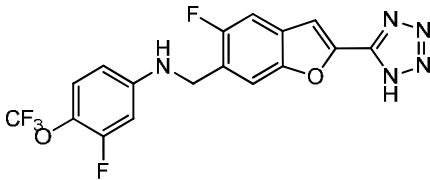
		= 8,4 Hz, 1 H), 7,60 - 7,72 (m, 3 H).		
161		MS (m+1)=422,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,98 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	0,97	5
162		MS (m+1)=458; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,25 (td, J = 14,6, 3,67 Hz, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 6,85 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,89 - 7,00 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 0,7 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 5,9 Hz, 1 H).	0,98	10
163		MS (m+1)=436,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 4,42 (s, 2 H), 4,50 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1,36	1
164		MS (m+1)=538,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,40 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,68 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,51 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 3 H), 7,63 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H).	1,47	1
165		MS (m+1)=524,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,45 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,86 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 0,89 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H).	1,48	1

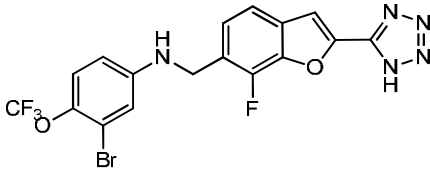
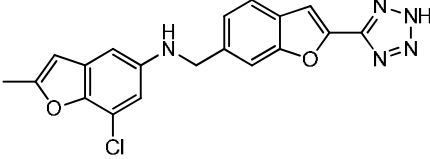
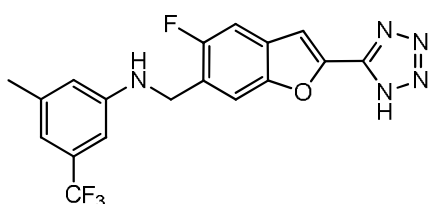
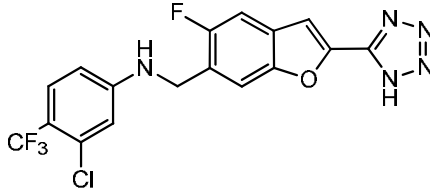
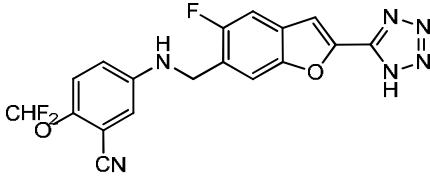
166		MS (m+1)=456,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,92 (s, 3 H), 4,38 (s a., 2 H), 6,72 (s a., 1 H), 6,82 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,03 (t, J = 72,0 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 0,7 Hz, 1 H).	1,31	1
167		MS (m+1)=444,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,52 (s a., 2 H), 6,82 (s a., 1 H), 6,88 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 76,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,1, 6,1 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 2,8 Hz, 1 H).	1,25	1
168		MS (m+1)=476,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,41 (s a., 2 H), 4,68 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,42 (s a., 1 H), 6,87 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 5,9 Hz, 1 H).	1,03	5
169		MS (m+1)=462,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,53 (s a., 2 H), 6,91 (dd, J = 9,1, 2,9 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,9 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,1, 6,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 2,8 Hz, 1 H).	1,37	1
170		MS (m+1)=472,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,40 (s, 3 H), 4,31 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,68 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,30 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H).	1,05	5

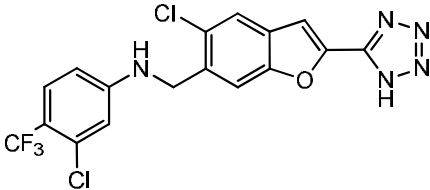
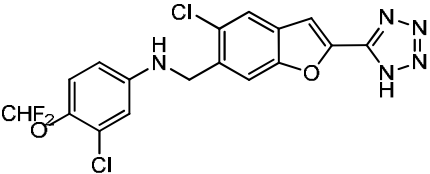
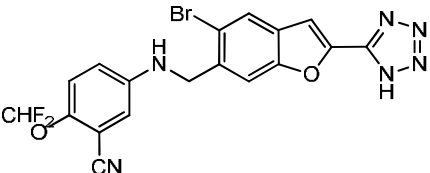
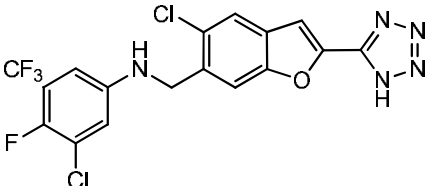
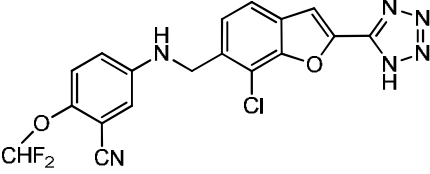
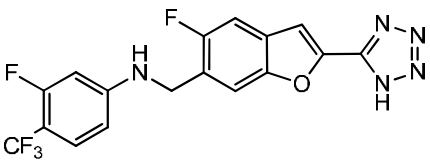
171		MS (m+1)=452; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 4,45 (s, 2 H), 4,47 - 4,55 (m, 1 H), 6,32 (s a., 1 H), 6,77 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1 H).	1,57	3
172		MS (m+1)=414,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 1,20 - 1,30 (m, 3 H) 3,85 - 3,95 (m, 2 H) 4,25 - 4,35 (m, 2 H) 6,06 - 6,23 (m, 1 H) 6,49 - 6,62 (m, 1 H) 6,81 - 6,89 (m, 2 H) 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 1 H) 7,49 - 7,64 (m, 2 H)	1,35	11
173		MS (m+1)=498,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 4,39 (s, 2 H), 4,50 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1 H), 6,36 (s a., 1 H), 6,76 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,02 (t, J = 40 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H).	1,45	1
174		MS (m+1)=401,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,67 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,83 - 6,89 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 2H).	1,1	1
175		MS (m+1)=462,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,89 - 6,95 (m, 1 H), 7,00 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1,39	1

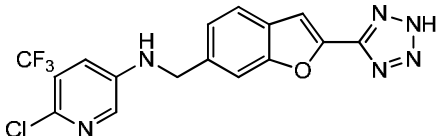
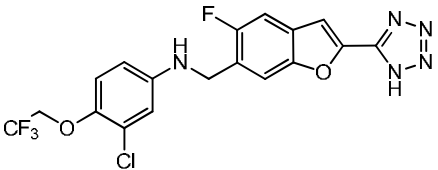
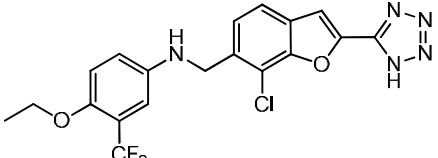
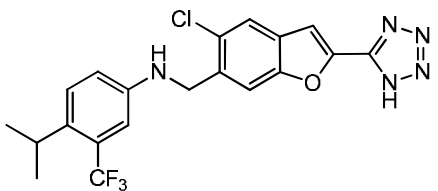
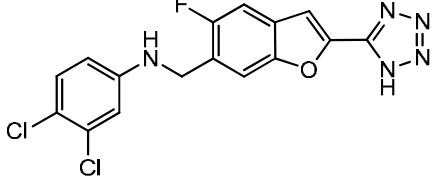
176		MS (m+1)=396,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,40 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,60 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,86 - 6,96 (m, 2 H), 7,07 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,44 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 5,9 Hz, 1 H).	1,29	1
177		MS (m+1)=458,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,71 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 2 H), 7,73 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1,35	1
178		MS (m+1)=484,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,98 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 6,33 (s a., 1 H), 6,76 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H).	1,4	1
179		MS (m+1)=429; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 7,19 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 2,8 Hz, 1 H).	1,28	1
180		MS (m+1)=424; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,37 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,63 - 6,70 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 5,9 Hz, 1 H).	1,35	1
181		MS (m+1)=416; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,52 (m, 2H), 4,42 (s, 2 H), 6,41 (s a., 1 H), 6,60 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,3	1	5

		Hz, 1 H), 7,59 - 7,71 (m, 3 H).		
182		MS (m+1)=406; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,37 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,64 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 2H), 7,54 - 7,61 (m, 2H).	1,31	1
183		MS (m+1)=472,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,45 (s a., 2 H), 6,69 (dd, J = 8,9, 2,81 Hz, 1 H), 6,80 (s a., 1 H), 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 7,73 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1,04	5
184		MS (m+1)=477,9; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,86 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 7,00 - 7,06 (m, 2 H), 7,07 (t, J = 52 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).	1,62	3
185		MS (m+1)=534; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,46 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 6,84 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,90 (t, J = 72,0 Hz, 1 H), 6,97 (s, 2 H), 7,64 - 7,69 (m, 2 H), 7,74 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1,52	1
186		MS (m+1)=428; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,46 (s a., 2 H), 6,66 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 2,7 Hz, 2 H), 7,23 (dd, J = 9,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,73 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1,61	3
187		MS (m+1)=492; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,50 (d, J = 2,9 Hz, 2 H), 4,68 (c, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,53 (s a., 1 H), 6,79 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 52 Hz,	1,56	3

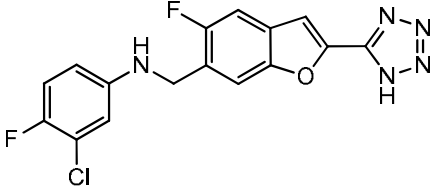
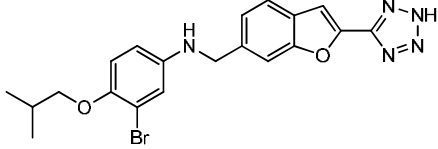
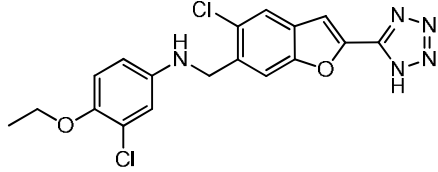
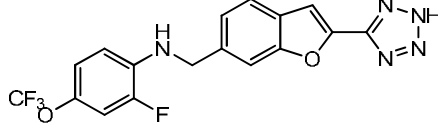
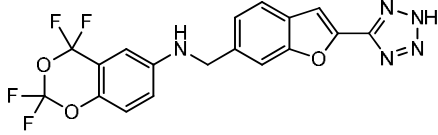
		1 H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).		
188		MS (m+1)=414,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,37 (d, J = 0,9 Hz, 3 H), 4,47 (s, 2 H), 6,44 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H).	1,39	1
189		MS (m+1)=542,3; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 7,28 (s, 2 H), 7,44 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).	1,52	1
190		MS (m+1)=370,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,47 (sxt, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,38 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 6,31 - 6,45 (m, 3 H), 6,93 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 3 H).	1,59	4
191		MS (m+1)=463,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,43 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,85 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,92 - 6,98 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=7,6, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H).	1,16	1
192		MS (m+1)=412,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,45 (d, J = 3,2 Hz, 2 H), 6,50 (dt, J = 9,1, 1,4 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J = 13,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,85 (s a., 1 H), 7,20 (td, J = 9,0, 0,9 Hz, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 7,73 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1	4

193		MS (m+1)=474; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,49 (s a., 2 H), 6,67 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,83 (s a., 1 H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 9,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,0, 6,2 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 2,8 Hz, 1 H).	1,35	1
194		MS (m+1)=380,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,37 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H).	1,24	1
195		MS (m+1)=392,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,24 (s, 3 H), 4,48 (s a., 2 H), 6,67 (s, 2 H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1,55	3
196		MS (m+1)=412,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,52 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 6,69 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 7,74 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1,35	1
197		MS (m+1)=401,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,44 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,78 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,97 - 7,02 (m, 1 H), 7,06 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 7,13 (t, J = 76,0 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 5,9 Hz, 1 H).	0,87	5

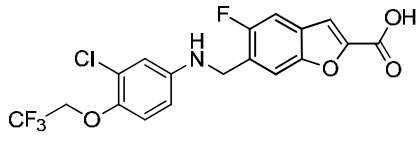
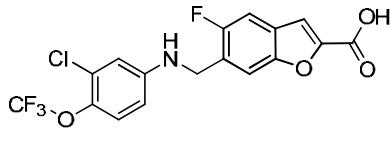
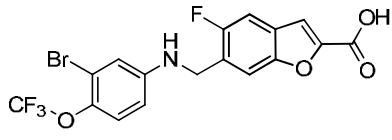
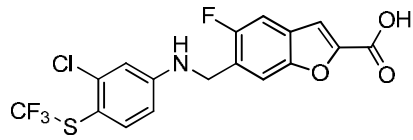
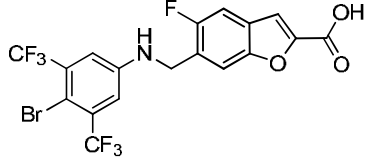
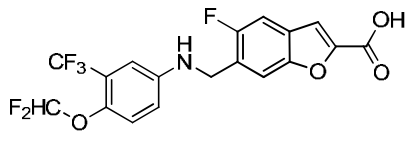
198		MS (m+1)=428,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 7,28 (s, 2 H), 7,43 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H).	1,43	1
199		MS (m+1)=426,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,46 (s a., 2 H), 6,58 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,71 (s a., 1 H), 6,75 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,97 (t, J = 72,0 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H).	1,49	3
200		MS (m+1)=463,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,43 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,85 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,92 - 6,98 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 76, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H).	1,21	1
201		MS (m+1)=446,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,51 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 6,94 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 2 H), 7,02 (dd, J = 5,8, 2,9 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H).	1,47	1
202		MS (m+1)=417,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,48 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,79 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,92 - 6,97 (m, 1 H), 7,01 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 72,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1 H).	1,15	1
203		MS (m+1)=396,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,54 - 6,66 (m, 2 H), 7,32 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,38 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 2 H).	1,51	3

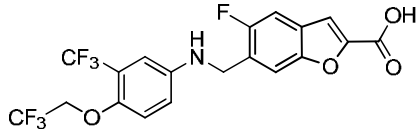
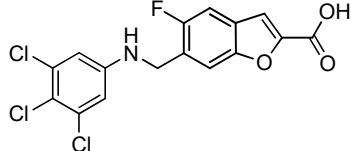
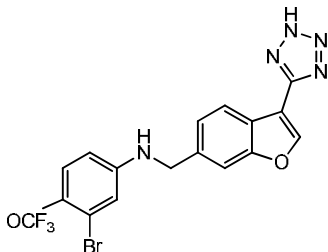
		7,74 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).		
204		MS (m+1)=395,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,65 - 7,72 (m, 2H), 8,02 (d, J = 2,9 Hz, 1H).	1,17	1
205		MS (m+1)=442,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,36 (s a., 2 H), 4,60 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,28 (s a., 1 H), 6,59 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 5,9 Hz, 1 H).	1,31	1
206		MS (m+1)=438; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) 3,98 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 6,33 (s a., 1 H), 6,74 - 6,79 (m, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).	1,51	3
207		MS (m+1)=436,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 6 H), 3,01 - 3,14 (m, 2 H), 4,44 (d, J = 3,7 Hz, 2 H), 6,62 (s a., 1 H), 6,81 (dd, J = 8,6, 2,32 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H).	1,6	3
208		MS (m+1)=378,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,44 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 6,64 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 6,74 (s a., 1 H), 6,84 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 5,9 Hz, 1 H).	1,33	1

209		MS (m+1)=363,3; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,52 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 3H).	1,07	1
210		MS (m+1)=449,3; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,49 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 6,56 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 44,0 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).	1,18	1
211		MS (m+1)=388,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,92 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 6,56 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 2 H).	0,92	5
212		MS (m+1)=444,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,49 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 6,53 - 6,60 (m, 2 H), 6,68 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H).	1,5	1
213		MS (m+1)=408,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,24 (s, 3 H), 4,50 (s a., 2 H), 6,68 (s, 2 H), 6,70 - 6,79 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H).	1,43	1
214		MS (m+1)=362,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,44 (s a., 2 H), 6,51 (dt, J = 8,8, 1,39 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 12,5, 2,7 Hz, 1 H), 6,77 (s a., 1 H), 7,20 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H).	1,26	1

		H), 7,71 (d, J = 5,9 Hz, 1 H).		
215		MS (m+1)=362,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,42 (s, 2 H), 6,47 (s a., 1 H), 6,57 - 6,63 (m, 1 H), 6,76 (dd, J = 6,3, 2,9 Hz, 1 H), 7,11 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	1,46	1
216		MS (m+1)=444,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,90 - 1,00 (m, 6 H) 1,88 - 2,01 (m, 1 H) 3,58 - 3,67 (m, 2 H) 4,28 - 4,40 (m, 2 H) 6,53 - 6,63 (m, 1 H) 6,80 - 6,88 (m, 2 H) 6,93 - 7,13 (m, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H)	1,52	11
217		MS (m+1)=404,1; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,92 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 6,51 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).	1,5	3
218		MS (m+1)=394,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,50 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,53 - 6,62 (m, 1H), 6,67 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 11,9, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,70 (m, 2H).	1,3	1
219		MS (m+1)=422,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,42 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,80 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J =	1,32	1

		8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H).		
220		MS (m+1)=416,3; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,33 - 1,48 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 4,42 (s, 2 H), 6,38 (s a., 1 H), 6,42 - 6,49 (m, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H).	1,59	1
221		MS (m+1)=426,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,54 (c, J = 11,4 Hz, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 6,41 (s a., 1 H), 6,57 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1 H), 6,65 (dd, J = 6,1, 2,9 Hz, 1 H), 6,98 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).	1,34	1
222		MS (m+1)=428,3; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,71 (t, J = 6,1 Hz, 1H).	1,19	1
223		MS (m+1)=436,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,43 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,77 - 6,84 (m, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 6,96 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 76,0 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H).	1,6	4
224		MS (m+1)=468; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,42 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 4,68 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,50 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 9,0, 2,75 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 3 H), 7,59 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H).	1,4	1

225		MS (m+1)=418,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,34 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,59 (c, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,27 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,98 - 7,08 (m, 2 H), 7,43 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 5,9 Hz, 1 H).	0,93	9
226		MS (m+1)=404,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,39 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,63 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1 H), 6,77 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,13 (s a., 2 H), 7,21 (dd, J = 8,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	0,97	9
227		MS (m+1)=448,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,39 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,67 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,75 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,13 (s a., 1 H), 7,19 (dd, J = 8,9, 1,2 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	0,98	9
228		MS (m+1)=420,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,44 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,68 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,12 (s a., 2 H), 7,25 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 5,9 Hz, 1 H).	1,01	9
229		MS (m+1)=501,8; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,23 (s a., 1 H), 7,29 (s, 2 H), 7,35 (t, J=5,81 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1 H).	1,04	9
230		MS (m+1)=420,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,44 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,76 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,84 - 6,89 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,04	0,94	9

		(t, J = 72,0 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,29 (s a., 1 H), 7,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).		
231		MS (m+1)=542,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,41 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,68 (c, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,42 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 9,0, 2,75 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,30 (s a., 1 H), 7,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	0,97	9
232		MS (m+1)=388,3; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,40 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,86 (s, 2 H), 6,89 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,12 (s a., 1 H), 7,48 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).	0,98	9
233		MS (m+2)=456,2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,66 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 2H).	1,35	1

Ejemplo biológico 1:

- 5 Se empleó un ensayo de pinzamiento zonal en el sistema de pinzamiento zonal automático QPatch® para evaluar si los compuestos potencian desde un punto de vista funcional el canal de potasio hERG (*human ether-a-go-go-related gene*) rectificador tardío cardíaco. El ensayo mide la corriente eléctrica que pasa a través de los canales hERG que son expresados de manera heterogénea en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) estable. Los canales son abiertos mediante un protocolo de voltaje específico para hERG y el efecto del compuesto está caracterizado directamente

5 por la activación de la corriente de hERG. Los valores de CE_{50} se obtienen a partir del ajuste de curvas de dosis-respuesta de 4 concentraciones (1, 1, 3, 3, 10 y 30 μM) por triplicado en 4 secciones diferentes del protocolo de voltaje (amplitud de la corriente en el estado estacionario a +10 mV, a +30 mV, amplitud de la corriente de la cola del pico y amplitud de la corriente de la cola a los 7 segundos). En ausencia de una tendencia clara de saturación a 30 μM , solo se utilizan los valores de % de corriente incrementados para los 4 parámetros.

ES 2 787 625 T3

Tabla de actividad: CE de activadores de hERG - % de cambio en el ensayo de CE50 QPatch con 4 concentraciones de activadores de hERG

Ej	% de cambio	Ej	% de cambio	Ej	% de cambio	Ej	% de cambio
1	166*	31	218	61	47	91	226
2	126*	32	193	62	43	92	215
3	121*	33	192	63	34	93	212
4	155*	34	191	64	348	94	194
5	146	35	180	65	284	95	193
6	264	36	174	66	261	96	185
7	198	37	170	67	247	97	159
8	128	38	164	68	224	98	158
9	78	39	164	69	221	99	157
10	285	40	161	70	200	100	156
11	129	41	160	71	193	101	156
12	85	42	159	72	176	102	153
13	39	43	148	73	132	103	112
14	196	44	146	74	124	104	111
15	162	45	145	75	123	105	105
16	521	46	139	76	120	106	90
17	477	47	131	77	118	107	85
18	409	48	123	78	108	108	82
19	394	49	106	79	101	109	81
20	340	50	100	80	83	110	76
21	333	51	99	81	74	111	65
22	328	52	95	82	39	112	53
23	290	53	95	83	36	113	53
24	280	54	94	84	29	114	45
25	269	55	90	85	397	115	41
26	267	56	88	86	381	116	31
27	261	57	76	87	326	117	28
28	260	58	71	88	274	118	27
29	258	59	61	89	270	119	22
30	228	60	58	90	247	120	282

5 *a 3,3 uM

**a 0,3 uM

Ej	% de cambio	Ej	% de cambio	Ej	% de cambio	Ej	% de cambio
121	210	152	333*	183	249	214	138
122	184	153	381	184	243	215	132
123	183	154	325	185	234***	216	88
124	167	155	370	186	255	217	116
125	138	156	356	187	230	218	73
126	64	157	350	188	108	219	71
127	268	158	277	189	350	220	148
128	142	159	388	190	167	221	81
129	154	160	347	191	216	222	41
130	220	161	288	192	167	223	176
131	209	162	372	193	243	224	222
132	371	163	250	194	205	225	138
133	326	164	308	195	249	226	182
134	217	165	307	196	169	227	188
135	181	166	318	197	244	228	140
136	143	167	303	198	187	229	424
137	166	168	240	199	228	230	244
138	196	169	246	200	180	231	239
139	112	170	299	201	225	232	247
140	290	171	291	202	174	233	202*
141	144	172	284	203	136		
142	188	173	278	204	165		

ES 2 787 625 T3

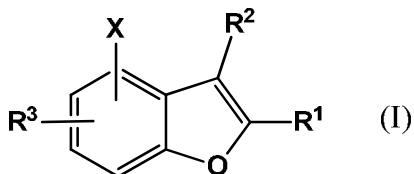
143	193	174	273	205	222		
144	236	175	384	206	160		
145	103	176	120	207	297		
146	171	177	215*	208	285		
147	151	178	262	209	137		
148	201	179	249	210	134		
149	335	180	231	211	248		
150	218	181	322	212	116		
151	308	182	249	213	144		

*a 3,3 uM

***a 30 uM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o sal de este, de fórmula (I):



donde

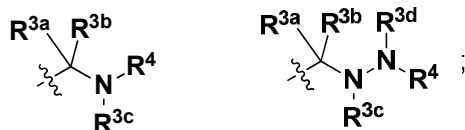
R¹ se selecciona entre: CO₂H o tetrazol y R² se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, o R¹ es H y R² es CO₂H o tetrazol;

X se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), NR⁸R⁹, alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, N o S, donde dicho fenilo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con de 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxil, alquilo (C₁-C₄) sustituido con alquilamino (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con dimetilamino;

R⁸ se selecciona entre: H, o alquilo (C₁-C₄);

R⁹ se selecciona entre: H, o alquilo (C₁-C₄);

R³ es



o

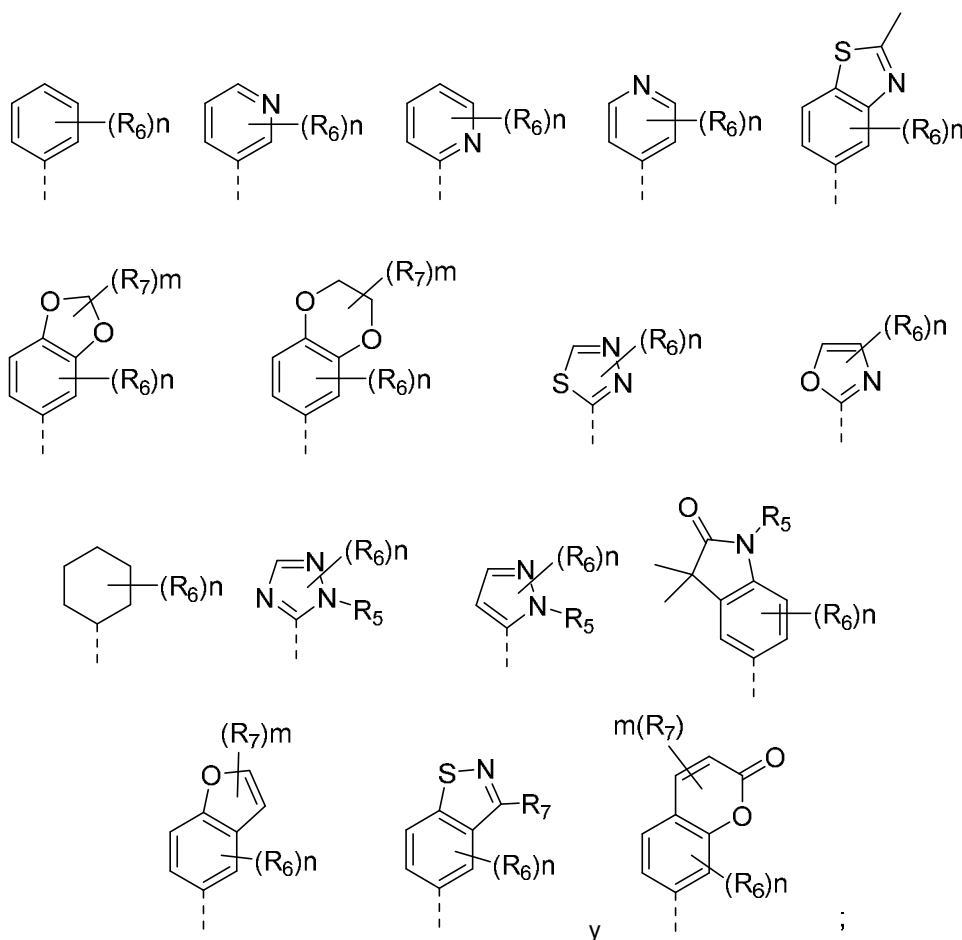
donde R³ᵃ se selecciona entre: H, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno;

R³ᵇ se selecciona entre: H, alquilo (C₁-C₄) o considerado junto con R³ᵃ forma un cicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros o un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

R³ᶜ se selecciona entre: H o CH₃;

R³ᵈ se selecciona entre: H o CH₃;

R⁴ se selecciona entre:



donde la línea discontinua indica el punto de unión;

5

R^5 se selecciona entre: H o CH_3 ;

10

R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, nitrilo, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) sustituido con nitrilo, alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_4) sustituido con nitrilo, alquilenilo (C_1-C_4), *N*-acetilo, trifluoroacetilo, alquiltio (C_1-C_4), tio sustituido con halógeno, alquiltio (C_1-C_4) sustituido con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6), alquilo (C_1-C_4) sustituido con metilamino, alquilo (C_1-C_4) sustituido con dimetilamino, hidroxialquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno, un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre O, N o S, donde dicho heterociclo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con de 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre alquilo (C_1-C_4), halógeno, hidroxilo, amino o alcoxi (C_1-C_4);

15

R^7 se selecciona entre: H o halógeno;

20

n es 1, 2 o 3;

m es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto, o sal de este, de acuerdo con la reivindicación 1, donde

25

R^1 se selecciona entre: CO_2H o tetrazol;

R^2 se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno;

30

X se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), NR^8R^9 , alquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, N o S, donde dicho fenilo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con de 1 a 2 sustituyentes cada uno

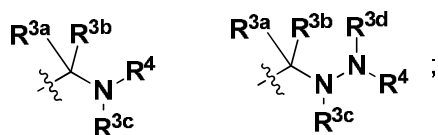
seleccionado independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) sustituido con alquilamino (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con dimetilamino;

5 R⁸ se selecciona entre: H, o alquilo (C₁-C₄);

R⁹ se selecciona entre: H, o alquilo (C₁-C₄);

R³ es

10



o

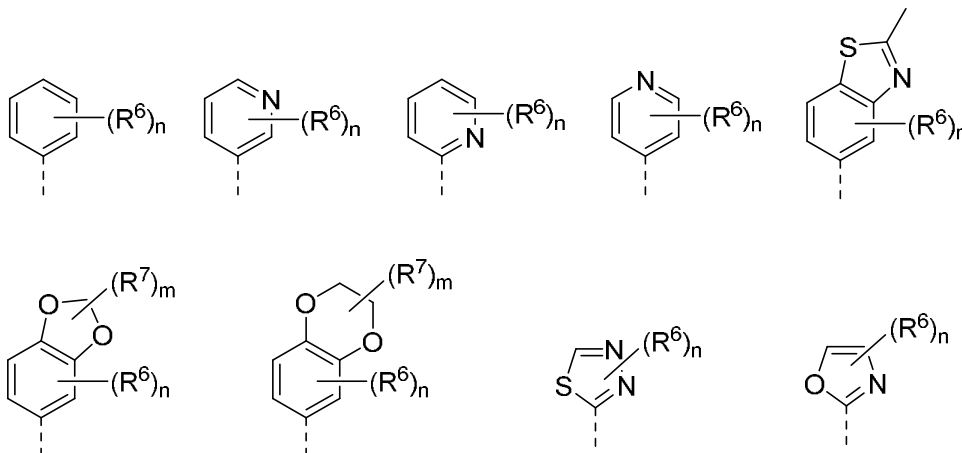
donde R^{3a} se selecciona entre: H, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno;

15 R^{3b} se selecciona entre: H, alquilo (C₁-C₄) o considerado junto con R^{3a} forma un cicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros o un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

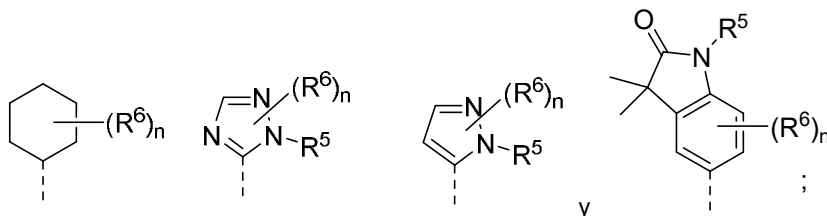
R^{3c} se selecciona entre: H o CH₃;

20 R^{3d} se selecciona entre: H o CH₃;

R⁴ se selecciona entre:



25



donde la línea discontinua indica el punto de unión;

30 R⁵ se selecciona entre: H o CH₃;

R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄) sustituido con nitrilo, alquileo (C₁-C₄), *N*-acetilo, trifluoroacetilo, alquiltio (C₁-C₄), tio sustituido con halógeno, alquiltio (C₁-C₄) sustituido con halógeno, cicloalquilo (C₃-C₆),

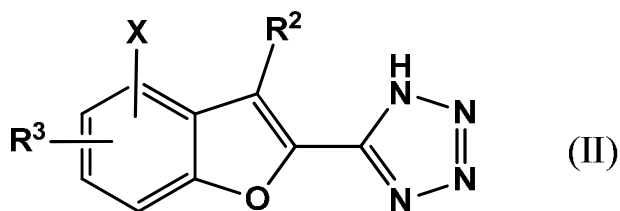
alquilo (C₁-C₄) sustituido con metilamino, alquilo (C₁-C₄) sustituido con dimetilamino, hidroxialquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre O, N o S, donde dicho heterociclo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con de 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre alquilo (C₁-C₄), halógeno, hidroxilo, amino o alcoxi (C₁-C₄);

R⁷ se selecciona entre: H o halógeno;

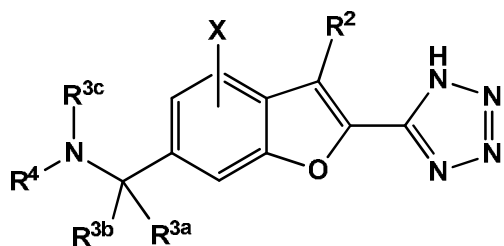
n es 1, 2 o 3;

m es 0, 1 o 2.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (II):

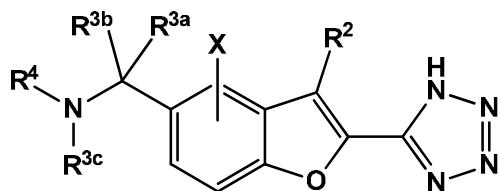


4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (III):



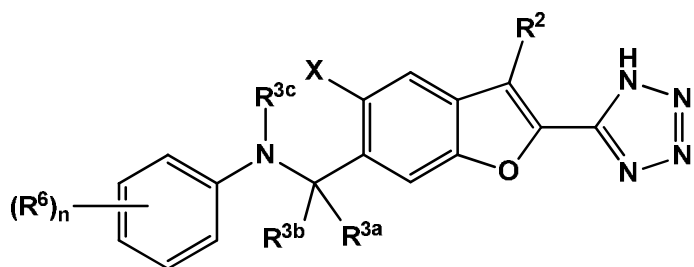
(III).

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (IV):



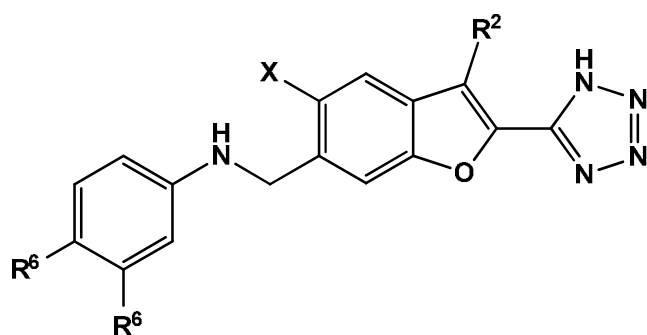
(IV).

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (V):



(V).

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 6, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (VI):



(VI);

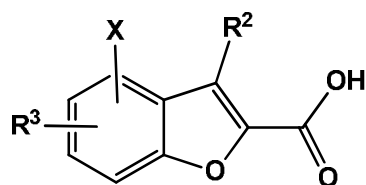
donde

10 R^2 se selecciona entre: H, CH_3 o CF_3 ;

X se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4) y alquilo (C_1 - C_4) sustituido con halógeno;

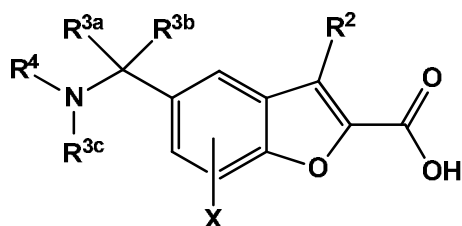
15 R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo (C_1 - C_4), alquilo (C_1 - C_4) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4) sustituido con halógeno.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (VII):



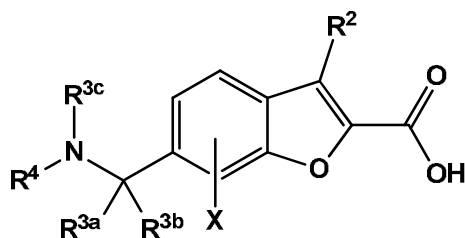
(VII).

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 u 8, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (VIII):



(VIII).

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 u 8, o una sal de este, donde el compuesto es de fórmula (IX):



(IX).

11. El compuesto, o sal de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde X se selecciona entre: H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno;

R^{3b} es H.

12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal de este, donde el compuesto se selecciona entre:

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-5-fluoro-4-metoxianilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-etoxi-5-fluoroanilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometil)anilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,5-dibromo-4-(difluorometoxi)anilina;

3,5-dicloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxianilina;

N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;

N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometil)tio)anilina;

3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina;

N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometoxi)anilina;

N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxi-3-(trifluorometil)anilina;

N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometoxi)anilina;

3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propilanilina;

4-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometoxi)anilina;

N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4-bis(trifluorometil)anilina;

3,4,5-tricloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;

- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(difluorometoxi)anilina;
- 5 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4,5-tricloroanilina;
- 10 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-metil-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 15 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 20 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(metiltio)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 25 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(metiltio)anilina;
- 2-(4-(((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-2-(trifluorometil)fenossi)acetonnitrilo;
- 1-(4-(((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)fenil)-2,2,2-trifluoroetanona;
- 30 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 35 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-cloroanilina;
- 3-bromo-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4,5-difluoroanilina;
- 40 3-bromo-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 45 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-bromo-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4-bis(trifluorometoxi)anilina;
- 50 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-propil-anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 55 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina;
- 5-(6-((2-(3,4,5-triclorofenil)hidrazinil)metil)benzofuran-2-il)-2*H*-tetrazol;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 60 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-bromo-3-(trifluorometoxi)anilina;

- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3,5-dicloro-4-etoxianilina;
- N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 5 *N*-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4-bis(trifluorometil)anilina;
- 10 3-bromo-*N*-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- 15 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxi-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina;
- 20 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromoanilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 25 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-6-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4,5-trimetoxianilina;
- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 30 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 35 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-cloro-3-propilanilina;
- 40 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-5-metil-4-propilanilina;
- 3-cloro-*N*-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-4-propilanilina;
- 45 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3,4,5-tricloroanilina;
- N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina;
- 50 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-cloro-5-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometoxi)anilina;
- 55 *N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-etil-3-(trifluorometil)anilina;
- 60 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-fluoro-4-propilanilina;
- N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-metil-4-propilanilina;
- N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;

- N*-((3-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-3-cloro-4-propilanilina;
- 5 ácido 6-(((3,4,5-tribromofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3,4,5-triclorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-(((3-cloro-4-((trifluorometil)tio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-(((3-(trifluorometil)-4-((trifluorometil)tio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-cloro-4-propilfenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(metiltio)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-(((3-(metiltio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-bromo-4-morfolinofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(pentafluorotio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-(((4-etil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3,4-bis(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-(((3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3,4-bis(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-(((3-bromo-4,5-difluorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)-3-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-(((3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-morfolinofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-cloro-4-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 50 ácido 6-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)-3-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 55 ácido 6-(((4-((trifluorometil)tio)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3-cloro-4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 60 ácido 6-(((4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 6-(((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;

- ácido 6-(((2,6-dicloropiridin-4-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((3,4,5-triclorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 5 ácido 5-(((3-cloro-4-propilfenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((4-propil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 10 ácido 5-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((4-etil-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 5-(((3-propil-4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- 15 ácido 5-(((4-cloro-3-propilfenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
- N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-propil-3-(trifluorometil)anilina;
- 20 3,4-dicloro-*N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)anilina;
- N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 25 3-bromo-*N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 4-(difluorometoxi)-*N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- 4-bromo-*N*-((6-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;
- 30 *N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 35 3-bromo-*N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 4-bromo-*N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;
- 3-cloro-*N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometil)anilina;
- 40 3,4-dicloro-*N*-((6-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)anilina;
- 3-bromo-*N*-((4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 45 4-(difluorometoxi)-*N*-((4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 4-bromo-*N*-((4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;
- 50 *N*-((4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 4-(difluorometoxi)-*N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- 55 *N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 3-bromo-*N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 60 4-cloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
- 4-bromo-*N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;

- 4-(difluorometoxi)-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
N-((5-metoxi-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
5 *N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
2-(4-(((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)acetonitrilo;
10 *N*-((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
N-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2-difluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
N-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,4-bis(trifluorometil)anilina;
15 4-bromo-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;
3-bromo-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropilanilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina;
20 4-etoxi-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
4-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
25 *N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina;
N-((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
N-((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
30 4-(difluorometoxi)-*N*-((5-metoxi-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
4-(difluorometoxi)-*N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
35 *N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
N-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
N-((5-metil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
40 *N*-((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-etoxianilina;
45 *N*-((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-metoxianilina;
N-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
50 4-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina;
3-bromo-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometil)anilina;
55 *N*-((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxi-3-(trifluorometil)anilina;
6-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina;
3-bromo-4-cloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
60 3-bromo-4-etil-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-cloroanilina;

- 3-bromo-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
N-((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
- 5 3,5-dibromo-4-(difluorometoxi)-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
 3-cloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 10 *N*-((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
 4-bromo-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)anilina;
 3-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-propilanilina;
- 15 *N*-((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina;
 3-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
- 20 3-bromo-*N*-((7-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)anilina;
N-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-metil-5-(trifluorometil)anilina;
 3-cloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometil)anilina;
- 25 2-(difluorometoxi)-5-(((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)benzonitrilo;
 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometil)anilina;
- 30 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(difluorometoxi)anilina;
 5-(((5-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-2-(difluorometoxi)benzonitrilo;
 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-fluoro-5-(trifluorometil)anilina;
- 35 5-(((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-2-(difluorometoxi)benzonitrilo;
 3-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(trifluorometil)anilina;
- 40 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina;
 3-cloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina;
N-((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxi-3-(trifluorometil)anilina;
- 45 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-isopropil-3-(trifluorometil)anilina;
 3,4-dicloro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
- 50 2-(4-(((7-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)acetonnitrilo;
 3-cloro-4-etoxi-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-5-(trifluorometoxi)anilina;
- 55 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-metil-5-(trifluorometil)anilina;
 4-cloro-3-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
- 60 3-cloro-4-fluoro-*N*-((5-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)anilina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-isobutoxianilina;
 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-etoxianilina;

- N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina;
 3-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-5-metil-4-propilanilina;
 5 *N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetil)anilina;
N,N-bis((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-isobutoxianilina;
 10 ácido 5-cloro-6-(((4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-6-(((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
 ácido 6-(((3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
 15 ácido 6-(((3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
 ácido 6-(((3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
 ácido 6-(((3-cloro-4-((trifluorometil)tio)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
 20 ácido 6-(((4-bromo-3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
 ácido 6-(((4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)-5-fluorobenzofuran-2-carboxílico;
 25 ácido 5-fluoro-6-(((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
 ácido 5-fluoro-6-(((3,4,5-triclorofenil)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico; y
N-((3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina.
 30 13. Un compuesto o sal de este, donde el compuesto se selecciona entre:
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina;
 35 *N*-((2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)metil)-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina;
N-(1-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-5-il)etil)-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina;
 40 ácido 6-(((2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
 ácido 6-(((2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
 ácido 6-(((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
 45 ácido 6-(((2-metilbenzo[*d*]tiazol-5-il)amino)metil)benzofuran-2-carboxílico;
 7-cloro-*N*-((5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-2-metilbenzofuran-5-amina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-7-cloro-2-metilbenzofuran-5-amina;
 50 *N*-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-3-metilbenzo[*d*]isotiazol-5-amina;
N-((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)-2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioxin-6-amina; y
 55 7-(((2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzofuran-6-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)-2*H*-cromen-2-ona.
 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
 60 15. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

16. Un compuesto o sal de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una afección relacionada con hERG seleccionada entre síndrome LQT, síndrome GOF, síndrome Na, síndrome de Jervell y síndrome de Lange-Nielsen.